

REVISTA DE LA OFIL.

VOL. 13 - Nº 4 - 2003

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

Editorial

OFIL: Quiénes somos, de dónde venimos, hacia dónde vamos
HERREROS DE TEJADA A

11

Originales

Valoración de un sistema semiautomático de dispensación de medicamentos en dosis unitarias en un hospital de 1.300 camas
URBIETA SANZ E, VILLAR FERNÁNDEZ I, CARCELÉN ANDRÉS J, AGUSTÍN FERRÁNDEZ MJ, ALLENDE BANDRÉS MA, MENDAZA BELTRÁN M

13

Programa de educación sanitaria sobre medicamentos para pacientes externos del hospital

GARCÍA RODRÍGUEZ MP, CORTIJO CASCAJARES S, ESCOBAR RODRÍGUEZ I, FERRARI PIQUERO JM, HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ COTERILLA A

21

Estudio de farmacovigilancia en 20 pacientes tratados con etanercept
SÁNCHEZ GÓMEZ E

29

AINEs convencionales versus coxibes. Análisis comparativa
MENDES GUERREIRO CAVACO MI

35

Las interacciones como causa de producción de efectos adversos en pacientes tratados con antibióticos

KANENGUISER P

51



ife 

laboratorios

*instituto
farmacológico
español*

Confianza y experiencia

Amplio Vademécum de soluciones intravenosas y de irrigación.

Certificación NCF (producción y control de calidad) y BPL (I+D).

Medicamentos para uso hospitalario.

Desarrollo constante de nuevas especialidades.

www.ifelaboratorios.com

O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

Directora

Carmen Martí Bernal

Subdirector

José Manuel Ortega Gómez

Secretario de Dirección

Fernando Piedra Sánchez

Secretario de Redacción

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

Yaritza Castillo Díaz. Venezuela
Martha Nelly Cascavita. Colombia
Luzmila Morales. Venezuela
Marco Infante. Venezuela
Zully Moreno de Landívar. Bolivia
Francisco Selma Medrano. España

Comité de Redacción

J. Ronda Beltrán. ALICANTE
F. Ancos Gutiérrez. AVILA
J. Liso Rubio. BADAJOZ
E. Mariño Hernández. BARCELONA
J. Ribas Sala. BARCELONA
L. Santos Miranda. ELVAS
M^a José Faus Dader. GRANADA
T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS
F. Martínez Romero. MADRID
B. del Castillo García. MADRID
A. Herreros de Tejada. MADRID
A. Villar del Fresno. MADRID
J. M^a. González de la Riva Lamana. PAMPLONA
F.M. García Sánchez. SEGOVIA
J. Herrera Carranza. SEVILLA
Manuel Machuca. SEVILLA
M. Martínez Camacho. TOLEDO
A. García Ortiz. VALLADOLID



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.)

Vicepresidenta y Presidenta Encargada

Martha Nelly Cascavita
Transv. 33 N° 114 A-22
Bogotá - Colombia
Telf. 57-1-6193111
Celular 57-3-3153392045
E-mail: ofilcolombia@yahoo.com

Presidenta Anterior

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

EX-PRESIDENTES

†**Juan Robayo**
Colombia/EE.UU.

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

Joaquín Ronda Beltrán
Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan, 8
03002 Alicante. España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

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

Antonio Iñesta García
Profesor Asociado de Farmacología
Universidad Complutense de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid. España
Tel. (34) 913 877 853
Fax (34) 913 877 868
E-mail: ainesta@isciii.es

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

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

Alberto Herreros de Tejada
Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid, España
Tels. (34) 913 908 059 / 913 908 097
Fax (34) 913 908 067
E-mail: aherreros.hdoc@salud.madrid.org

†**Guadalupe Solís Chavarín**
México

Zully Moreno de Landivar
Padilla 349-Casilla 157
Tel (591-46) 454-555
Fax (591-46) 912-580
Sucre- Bolivia
E-mail: landiv@cotes.net.bo

DELEGADOS

Argentina

José Pérez López
Fray Cayetano 290 Of. 2
(1406) Capital Federal
Argentina
Tel. y Fax: 54-11-4611-7783
E-mail: sanlufe@yahoo.com



Bolivia

M^a Ruth Delgadillo de Badani
Colegio de Bioquímica y Farmacia
Calle Loa n° 619
Tel. y Fax: (591-64)53039
Sucre

Brasil

Mario Borges Rosa
Rua Valdir Leite Pena 185
Apto 303
C.P. 31.140-420
Belo Horizonte. Minas Gerais
Brasil
Tel: 553134818698
E-mail: mariobr@uai.com.br



Colombia

Natividad Poveda Cabezas
Jefe Dpto de Farmacia Cardioinfantil
Calle 28 n° 36-23
Bogotá. Colombia
Tlnos: 5716774792 y 5712441707
E-mail: povedanati@hotmail.com

Costa Rica

Sonia Cruz Vega
Jefe de Sección Farmacia
Caja Costarricense de Seguro Social
San Antonio Coronado San José
San José- Costa Rica
Tel: (506) 295 2137
Fax: (506) 223 4959
E-mail: scruz@ccss.sa.cr
socruve@hotmail.com

Cuba

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

Chile

Carmen Sandoval Moraga
Directora de la Escuela de Química y Farmacia
Universidad Andrés Bello
Sazié 2325, Santiago de Chile
Tels.: (562) 6618411
Fax: (562) 6618390

Ecuador

M^a del Carmen Sacoto de Rivera
Francisco de Miranda 487 y Avda. Brasil
Quito
Tels.: (593-2) 2920439 y (593-2) 2596155
Fax: (593-2) 2466476
E-mail: macarmensacoto@hotmail.com

España

Francisco Selma Medrano
Servicio de Farmacia
Hospital Arnau de Vilanova
San Clemente, 26
46015 Valencia

Guatemala

Norma Duarte
44 Avda. 5-12 Zona 7 Lomas de Rodeo
Guatemala Ciudad- Guatemala
Tlnos: 5024315540; 5022083152
E-mail: niluar@yahoo.com

Honduras

Joaquín Ochoa Valle
Flores Norte 3901 4ª. Calle
Tegucigalpa
Tegucigalpa- Honduras
Tel. y Fax: (504) 239-4280
Tel. particular: (504) 232-2162
E-mail: seresa@mayanet.hn



México

Victoria Jayme Ascencio
Dpto Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana
Xochimilco. Calzada de Hueso 1100
Villa Quietud-Coyoacan
04960 México DF
Tel:5254837257. Tel/Fax:5254837437
Tel. particular:5255591460
E-mail: vjayme@cueyatl.unam.mx
vjayme@hotmail.com

Nicaragua

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

Panamá

Pendiente de renovación

Paraguay

Mª Elisa Rabito de Pino
Tte. Víctor Bereiro, 586
Asunción, Paraguay
Tel. casa: (595-21) 290398
Tel./Fax Hospital: (595-21) 290130
Fax: (595-21) 225054/(595-21)223358
E-mail: apino@sce.cnc.una.py

Perú

Mario Viñas Veliz
San Francisco de Asis 108, 2º piso
Urb. Las Brisas
Lima 1- Perú
Tel.: (51-1) 3377420
Fax: (51-1) 2661042
E-mail: mvinasv@ec-red.com
ofilperu@hotmail.com

Portugal

Jorge Manuel Gonçalves Aperta
Hospital Sousa Martins
Serviços Farmacéuticos
Av. Rainha D. Amélia, 104 - 6300-857 Guarda
Urbanização do Cabeco, lote 10-2º esq.
6300 Guarda-Portugal
Tel. Oficina (351) 271-200-336
Tel. Part. (351) 271-213453
Fax (351) 271-200339
E-mail: jorge-aperta@clix.pt

República Dominicana

Pendiente de renovación

El Salvador

Xiomara Cristina Rodríguez
Jefe de Servicio de Farmacia
Hospital Nacional San Rafael
Santa Tecla, Departamento de la Libertad
El Salvador
Tel: 5032281740 ext.123
Fax: 5032652148
E-mail: xiomararodriguez411@hotmail.com

Uruguay

Pendiente de renovación

Venezuela

Claudia Rivas de Cerezo
Residencia Camino Real Torre D piso 5
Apto. 5-4. Avda. Principal de la Pilas
Pueblo Nuevo, San Cristobal
Estado Tachira-Venezuela
Celular: 584167762581
E-mail: cayarc@hotmail.com

Directora de la Revista

Carmen Martí Bernal
Jefe de Servicio de Farmacia
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid - España
Tel. (34) 91 549 62 52
Fax (34) 91 550 49 50
E-mail: cmarti@fjd.es

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

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

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

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

Presentación de originales

1. Se presentarán preferiblemente en soporte magnético (disquettes de 3 y 1/2) con las siguientes especificaciones de formato para el procesador de textos Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
 - a) Tamaño del papel: A4.
 - b) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 ptos.
 - c) Espaciado interlineal: Doble.
 - d) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
 - e) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.
2. Como medio alternativo se podrá utilizar el correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
3. En su primera página deberá constar:
 - a) Título del trabajo.

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

- c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:

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

- b) Palabras clave en español.

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

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

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

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

–Artículos procedentes de revistas

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis

o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo: Silverberg I. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

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

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

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

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

d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos: Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo: Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

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

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

f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el número,

si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo:

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

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

– Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden: Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

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

Observaciones a los puntos anteriores:

a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.

b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.

c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:

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

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

Dibujos, Tablas, Fotografías

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

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

Aceptación y publicación

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

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Carmen Martí Bernal

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Telf: 34-915496252

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81 (4º C) - 28003 Madrid - España

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

Impresión:

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

Calle del Vidrio, 12-14 - 28918 Leganés (Madrid)

EDITORIAL

- 11 OFIL: Quiénes somos, de dónde venimos, hacia dónde vamos
HERREROS DE TEJADA A
Presidente de Relaciones Internacionales OFIL

ORIGINALES

- 13 Valoración de un sistema semiautomático de dispensación de medicamentos en dosis unitarias en un hospital de 1.300 camas
URBIETA SANZ E, VILLAR FERNÁNDEZ I, CARCELÉN ANDRÉS J, AGUSTÍN FERRÁNDEZ MJ, ALLENDE BANDRÉS MA, MENDEZA BELTRÁN M
- 21 Programa de educación sanitaria sobre medicamentos para pacientes externos del hospital
GARCÍA RODRÍGUEZ MP, CORTIJO CASCAJARES S, ESCOBAR RODRÍGUEZ I, FERRARI PIQUERO JM, HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ COTERILLA A
- 29 Estudio de farmacovigilancia en 20 pacientes tratados con etanercept
SÁNCHEZ GÓMEZ E
- 35 AINEs convencionales versus coxibes. Análisis comparativa
MENDES GUERREIRO CAVACO MI
- 51 Las interacciones como causa de producción de efectos adversos en pacientes tratados con antibióticos
KANENGUISE P

EDITORIAL

- 11 OFIL: who are we, where do we come from,
where are we going to?
HERREROS DE TEJADA A
Presidente de Relaciones Internacionales OFIL

ORIGINALS

- 13 Implementation and evaluation of a semi-automated
unit-dose distribution system in a 1300-bed hospital
URBIETA SANZ E, VILLAR FERNÁNDEZ I, CARCELÉN ANDRÉS J,
AGUSTÍN FERRÁNDEZ MJ, ALLENDE BANDRÉS MA,
MENDAZA BELTRÁN M
- 21 Health Educational Programme on Outpatients
Drugs
GARCÍA RODRÍGUEZ MP, CORTIJO CASCAJARES S,
ESCOBAR RODRÍGUEZ I, FERRARI PIQUERO JM,
HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ COTERILLA A
- 29 Farmacovigilance study in twenty patients treated with
etanercept
SÁNCHEZ GÓMEZ E
- 35 Conventional NSAIDs versus coxibs. Comparative
analysis
MENDES GUERREIRO CAVACO MI
- 51 Interactions which involve the antibiotics
KANENGUISE P

editorial

OFIL: Quiénes somos, de dónde venimos, hacia dónde vamos

Cuando la Directora de nuestra Revista me pidió que preparase un Editorial que, a ser posible, no tratase ninguno de los temas que ya se habían abordado en números anteriores pensé que quizá podría ser interesante hacer una reflexión sobre nosotros mismos, sobre nuestra propia Organización. De ahí el título que he propuesto para encabezar este editorial.

A primera vista, parecen preguntas muy profundas, muy filosóficas. Sin embargo creo que en el caso de la OFIL son bastante sencillas de contestar.

¿Quiénes somos? Somos un grupo de farmacéuticos cuya característica más definitoria podría ser la del pluralismo tanto en lo que se refiere al ámbito profesional en el que nos movemos (universidad, hospitales, farmacia comunitaria, administración sanitaria o industria farmacéutica) como en lo que respecta al ámbito geográfico, que incluye 20 países de América Latina, además de Portugal y España. Sus objetivos, como Organización, tal y como se contempla en sus Estatutos podrían resumirse en una idea: promover el desarrollo de la profesión farmacéutica y su actualización permanente al servicio de la sociedad a través del intercambio de conocimientos y experiencias. Y esto lo hacemos mediante numerosas actividades, realizadas de forma regular y sistemática: Congresos bi-anales, Cursos, Seminarios y Jornadas de actualización; Encuentros; Apoyos para la realización de Estancias y dos Publicaciones: la Revista de la OFIL y el Boletín de la OFIL.

¿De dónde venimos? Venimos de la visión que tuvo en su momento un gran profesional colombiano ya fallecido, el Profesor Juan Robayo quien fundó esta Organización en Nueva Orleans en diciembre de 1981. El dijo algo que, en mi opinión, constituye la quintaesencia de la OFIL: "Vivimos y pertenecemos a un mundo sin fronteras que necesita o requiere de nuestras ideas, de nuestros conocimientos, de nuestra generosidad y libre intercambio de ellos". Esta frase, reseñada en el Boletín de la OFIL de marzo de 1983, creo que tiene plena y actualidad.

ALBERTO HERREROS DE TEJADA
Jefe de Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario
12 de Octubre. Madrid.
Presidente de Relaciones
Internacionales OFIL.

¿Hacia dónde vamos? La respuesta es muy simple: hacia donde queramos y seamos capaces de ir. OFIL cuenta con un potencial humano muy importante, relativamente pequeño en número pero grande en entusiasmo, dinamismo y capacidad creadora. La interrelación entre todos nosotros debe ser cada vez mayor, nuestros proyectos deben ser siempre realistas y pragmáticos y nuestra manera de hacer debe distinguirse por la idea de servicio, es decir de ser útiles a los demás.

Para éllo tenemos, además, la suerte de contar en este momento con una Presidenta Internacional, la Dra. Martha Nelly Cascavita, colombiana como nuestro fundador, que estoy seguro que con su entusiasmo, dedicación capacidad de organización y visión de futuro harán de la OFIL lo que el Prof. Juan Robayo soñó hace más de 20 años.

Valoración de un sistema semiautomático de dispensación de medicamentos en dosis unitarias en un hospital de 1.300 camas

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:13-20

URBIETA SANZ E*, VILLAR FERNÁNDEZ I**, CARCELÉN ANDRÉS J*, AGUSTÍN FERRÁNDEZ MJ***, ALLENDE BANDRÉS MA***, MENDEZA BELTRÁN M****

*Farmacéutica Adjunta; **Farmacéutica Residente III año; ***Farmacéutica Residente IV año; ****Jefe de Servicio de Farmacia
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza. España

Resumen

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar el proceso de dispensación en dosis unitarias implantado mediante un sistema semiautomático (Kardex) a través de parámetros de seguridad y optimización de recursos. Se realizó en un Hospital General con 1300 camas en el que se selecciona un sistema semiautomatizado para la implantación integral de la DMDU. Los parámetros evaluados durante una semana fueron: nº de pacientes, especialidades dispensadas, dosis, tiempo de llenado de carros, errores cometidos. Se calcularon indicadores de seguridad y eficiencia. Así, el número de especialidades y nº de dosis dispensadas por minuto fue de 3,5 y 10,5 respectivamente. El nº de medicamentos gestionados por el armario suponen el 91 % del total de los prescritos. El porcentaje de errores por dosis dispensadas resultó ser 0,16%. La relación nº dosis dispensadas y nº de pacientes atendidos por auxiliar entre este sistema y unidosis tradicional fue de 1,3 en ambos casos. Se concluye que el tiempo medio de llenado de carro permite cumplir objetivos, se optimizan recursos humanos y el sistema aporta suficiente seguridad en la dispensación.

Palabras clave: Dispensación, dosis unitarias, sistemas automáticos.

Correspondencia:
Elena Urbietta Sanz
Servicio de Farmacia.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Paseo Isabel la Católica 1-3.
50009 Zaragoza. España
e-mail: elenaurbietta@hotmail.com

Implementation and evaluation of a semi-automated unit-dose distribution system in a 1300-bed hospital

Summary

The aim of this study is to describe and analyse unit-dose distribution system (UDDS) implemented by means of a semiautomated distribution device (kardex), by parameters of security and resource optimization. A semiautomated system was chosen in a 1300-bed General Hospital to develop a UDDS. Parameters evaluated were: number of patients, drugs dispensed, unit-doses, filling time, drug errors. Efficacy and security parameters were estimated. The number of drugs, and the number of unit-doses dispensed per minute were 3.5 and 10.5 respectively. The kardex manages 91% of the prescribe drugs. The error percentage per dose dispensed was 0.16%. The ratio UDDS beds/assistant and number of unit-doses dispensed/assistant was 1.3 in both cases. To conclude, the average filling time of the carts complies with the objectives and UDDS allows us to optimize human resources providing enough security to the dispensing system.

Key Words: Dispensing department, unit dose, automated system.

Introducción

A comienzos de 2001 la Farmacia del Hospital Universitario Miguel Servet proyectó el cambio del sistema de distribución de medicamentos a partir de depósito en planta, que permanecía en la mayor parte del Hospital, por la incorporación del sistema de distribución de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU). Las ventajas que aporta el SDMDU, puestas de manifiesto y asumidas en el medio hospitalario desde hace años (1,2,3), nos permitirían trabajar para conseguir un triple objetivo, exigido además por el contrato de gestión del Hospital, y que clasificamos de la siguiente manera:

–Logístico: Racionalizar la distribución de medicamentos facilitando la correcta administración de los medicamentos al enfermo y reducir el tiempo de enfermería dedicado a tareas administrativas y de manipulación de medicamentos.

–Asistencial: Posibilitar la intervención far-

maceútica en la prescripción mediante el conocimiento de la orden médica, contribuyendo a disminuir errores de medicación y estableciendo un seguimiento de los tratamientos farmacoterapéuticos.

–Económico: Contribuir a un mejor control de los costes y reducir el stock en las unidades clínicas.

Como el resto de los servicios de Farmacia, en el momento de incorporar este sistema nos enfrentamos al hecho de que el SDMDU centraliza en el servicio de Farmacia la dispensación de cada prescripción individual de medicamentos a los pacientes, con el consiguiente incremento de la carga de trabajo en este servicio, aunque permite una minoración de ésta para la enfermería de planta que puede dedicarse a tareas asistenciales.

Con el objeto de poder aumentar el número de camas con dosis unitarias lo más rápidamente posible y teniendo en cuenta el mejor modo de afrontar ese incremento de cargas de

trabajo, se optó por la instalación de un sistema semiautomatizado (Kardex®) ubicado en el Servicio de Farmacia. Dicho sistema consiste en un armario dispensador dirigido a disminuir las cargas mecánicas de trabajo facilitando el llenado manual de los carros de unidosis mediante un sistema de almacenaje rotatorio (2).

El proceso de llenado de carros se inicia mediante la transferencia de los perfiles terapéuticos de los pacientes desde la aplicación informática de unidosis (Farmasyst®), que está conectada con la del sistema Kardex®. A continuación el armario, que consta de un número variable de bandejas, realiza un barrido buscando bandeja por bandeja la medicación, rotándolas hasta ubicar en el mostrador la bandeja que contiene la medicación correspondiente, señalando esta ubicación con una luz roja e indicándonos la cantidad que hay que introducir en el cajetín de cada paciente (4). Además, el sistema Kardex® proporciona un control automático de stocks y caducidades (5).

De lo anterior cabe esperar que este sistema ahorre tiempo, requiera menos espacio, menos personal y además proporcione más seguridad y calidad en la dispensación con respecto a la unidosis manual tradicional (6).

El objetivo del presente trabajo es describir y analizar la implantación y el proceso de dispensación en dosis unitarias mediante un sistema semiautomático (Kardex®) a través de parámetros de seguridad y optimización de recursos.

Material y métodos

El estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet, un complejo hospitalario que dispone de 1300 camas distribuidas en un Hospital Materno-Infantil, un Hospital de Traumatología y un Hospital General, y en el que se plantea la implantación integral de un sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias (SDMDU), a partir de mayo de 2001.

La primera fase del proyecto llevado a cabo consistió en la configuración y puesta a punto del Kardex®. Para ello se definió en primer lugar el inventario de medicamentos en función del consumo de los Servicios en los que

se había proyectado la implantación de este sistema y se clasificaron según el acondicionamiento que precisaban para su dispensación en dosis unitarias. Posteriormente se procedió al reenvasado y acondicionamiento de las especialidades que se iban a introducir y a establecer un sistema de control de caducidades.

Se configuró el sistema informático que da soporte a la gestión automática de los armarios Kardex® definiendo el tipo de cajetín según el tamaño requerido y estableciendo máximos y mínimos de stock para cada especialidad. También se definieron, para su gestión por el armario, especialidades que se almacenan exteriormente: las de poca rotación, no incluidas en guía y termolábiles (medicamentos externos).

Se implantó este sistema gradualmente en cuatro plantas del Hospital General: Medicina Interna A (39 camas), Medicina Interna B (38 camas), Infecciosos (13 camas) y Respiratorio (38 camas). La implantación fue precedida de la adaptación del Manual de Normas y Procedimientos sobre Dosis Unitarias del Hospital al nuevo sistema y la elaboración de un protocolo de funcionamiento dirigido a personal facultativo y de enfermería de los distintos servicios. De este modo, antes del inicio en cada unidad todo el personal implicado había tenido conocimiento detallado, disponiendo de un período de afianzamiento del sistema en el que el personal de Farmacia ejercía una cierta tutela sobre la planta recién iniciada a distintos niveles.

Después de seis meses de funcionamiento se analizó la consecución de objetivos en cuanto a seguridad y eficiencia del sistema (7,8). Para ello se midió, durante una semana, el número de pacientes, número de especialidades dispensadas, número de dosis, tiempo de llenado de carros, número de errores cometidos. El número de dosis dispensadas, número de pacientes atendidos y número de auxiliares de enfermería que trabajan en esa área se comparó con los mismos datos en las plantas de Traumatología de nuestro hospital donde tenemos instaurada la dosis unitaria tradicional. De esta forma obtuvimos ratios que nos permitían observar si supone realmente un ahorro de personal.

TABLA 1

Resultados de tiempos de llenado y n° de errores desglosados por Servicios

| Servicio | N° de camas | N° de dosis/día (media) | Media tiempo de llenado(minutos) | N° de errores (media) |
|--------------------|-------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| Respiratorio | 38 | 404,57 ± 22,7 | 41,29 ± 4,20 | 0,14 ± 0,38 |
| Medicina Interna A | 39 | 431,43 ± 26,47 | 40,86 ± 6,23 | 0,86 ± 0,90 |
| Medicina Interna B | 38 | 413,86 ± 18,55 | 35,86 ± 5,37 | 1,00 ± 1,15 |
| Infecciosos | 13 | 189,29 ± 12,78 | 13,86 ± 1,21 | 0,29 ± 0,49 |

TABLA 2

Promedio de actividad diaria global y media de errores totales cometidos en el llenado de carros

| N° de camas | N° de medicamentos | | N° de dosis | | Tiempo de llenado (minutos) | N° de errores |
|-------------|--------------------|----------|-------------|-----------|-----------------------------|---------------|
| | Total | Externos | Total | Externas | | |
| 128 | 289,2±8,2 | 26±2,5 | 1439,3±50,2 | 56,1±11,8 | 131,9±12,8 | 2,3±2 |

Paralelamente se quiso valorar la incidencia de la instauración del sistema en la contención de costes, para lo que se realizó un seguimiento durante el primer semestre del año 2002 en el que ya se había incorporado el SDMDU y el mismo del 2001, en el que todavía existía la dispensación tradicional. Se comparó el gasto mensual medio en medicamentos dispensados desde la Farmacia y el gasto medio en medicamentos por estancia. Los datos provinieron del sistema de gestión del Servicio de Farmacia y de los facilitados por el Servicio de Control de Gestión.

Resultados

En la primera fase de configuración del sistema se realizó el reenvasado y acondicionamiento de las 935 especialidades que se introdujeron en el sistema resultando un total

de 7.917 unidades reenvasadas y 7.983 acondicionadas. Como se ha explicado en el apartado anterior para cada una de ellas se definió su ubicación, stock máximo y mínimo, control de caducidad. El tiempo invertido en esta fase fue de aproximadamente tres semanas (105 horas de trabajo).

Se implantó el SDMDU en primer lugar en Medicina Interna A, seguido de Infecciosos, Respiratorio y por último Medicina Interna B, adaptando el orden a la disponibilidad del personal de los distintos servicios.

Los resultados de la evaluación del sistema tras 6 meses de funcionamiento se presentan a continuación:

La tabla 1 muestra los resultados encontrados en cuanto a tiempo medio de llenado de carros y media de errores cometidos, desglosado por plantas, tras una semana de recogida de datos. La tabla 2 resume el promedio global

TABLA 3

Resultados de indicadores de seguridad y eficiencia

| | |
|---|-------|
| Número de especialidades dispensadas por minuto | 3,5 |
| Número de dosis dispensadas por minuto | 10,5 |
| Porcentaje de medicamentos gestionados por el armario respecto al total de los prescritos | 91% |
| Porcentaje de errores por dosis dispensadas en el llenado de carros | 0,16% |

TABLA 4

Comparativa de sistema Kardex® frente a SDMDU tradicional

| Camas SDMDU/auxiliar | | | Nº de dosis dispensadas/ auxiliar | | |
|----------------------|-------------|-------|-----------------------------------|-------------|-------|
| Sistema | SDMDU | Ratio | Sistema | SDMDU | Ratio |
| Kardex® | tradicional | | Kardex® | tradicional | |
| 42,7 | 32,8 | 1,3 | 479,8 | 359,9 | 1,3 |

de actividad diaria: número de camas con SDMDU en el período de estudio, número de medicamentos y dosis dispensadas diariamente, tiempo total de llenado de carros diario, media global del número de errores cometidos. Se calcularon los indicadores propuestos de seguridad y eficiencia (tabla 3).

El personal auxiliar implicado en la dispensación y reenvasado de las 128 camas en dosis unitaria asciende a tres auxiliares frente a cinco que atienden con el SDMDU tradicional un total de 164 camas de Traumatología en nuestro hospital. La tabla 4 recoge los ratios que permiten comparar.

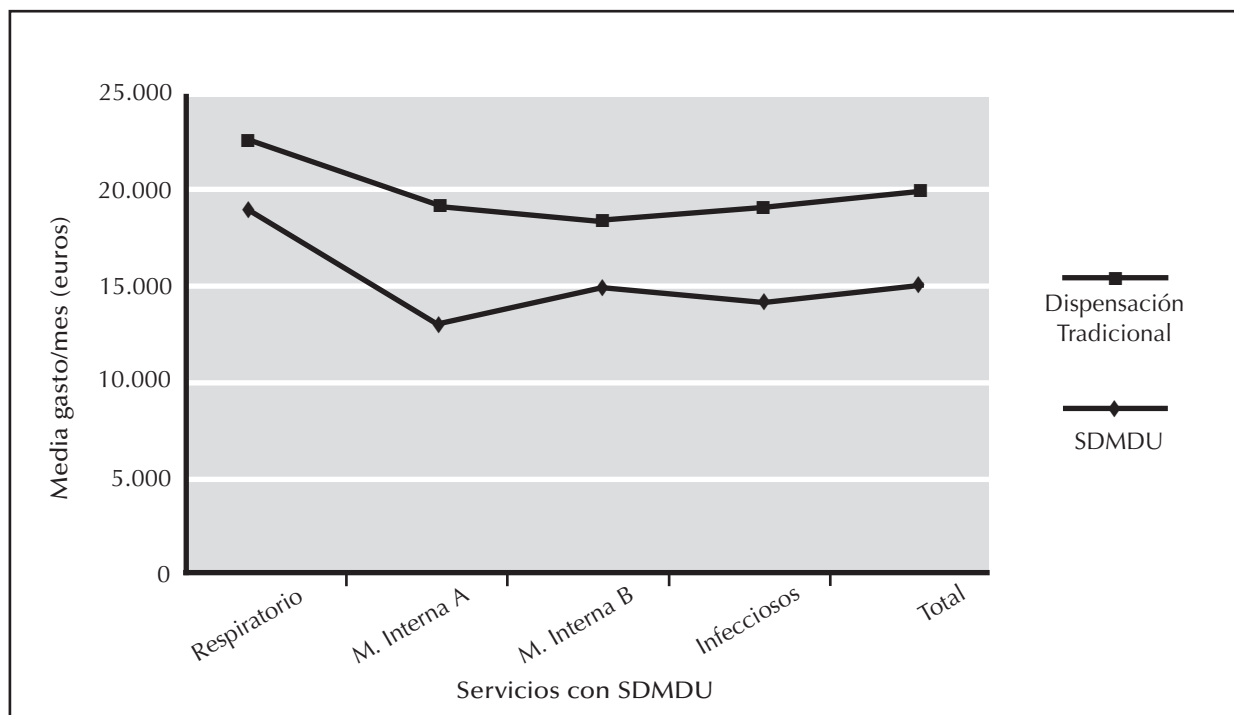
En cuanto al seguimiento económico el gasto global en medicamentos durante el semestre de estudio en el 2001 ascendió a 380.782 euros y las estancias fueron 18.368, mientras que en el 2002 estos datos fueron de 284.277 euros de gasto global y hubo un total de 17.390 estancias. La media gasto medicamentos/estancia fue en el 2001 de 20,73 euros frente a 16,35 en el 2002, arrojando un por-

centaje de disminución de gasto/estancia tras la implantación del SDMDU del orden del 21%. La figura 1 refleja la distribución del gasto medio mensual por planta y la media de todas las plantas. La figura 2 presenta el mismo resultado referido a gasto medio por estancia.

Discusión

El sistema Kardex® es una herramienta, como se ha dicho en la introducción, que se dirige entre otras cosas a disminuir el tiempo de personal auxiliar invertido en el llenado de los carros de dosis unitarias. El factor tiempo es el que realmente condiciona el número de carros de unidades que pueden ser llenados por un Kardex® y no la capacidad de éste que, por el contrario, permite un gran margen pudiéndose adaptar el tamaño de los cajetines y el número de bandejas según las necesidades. En el momento de realizar el estudio el Kardex® atendía cuatro plantas de SDMDU, teniendo el proyecto de la incorporación de

FIGURA 1

Gasto mensual comparativo 2001/2002

dos plantas más que en la actualidad ya están en marcha.

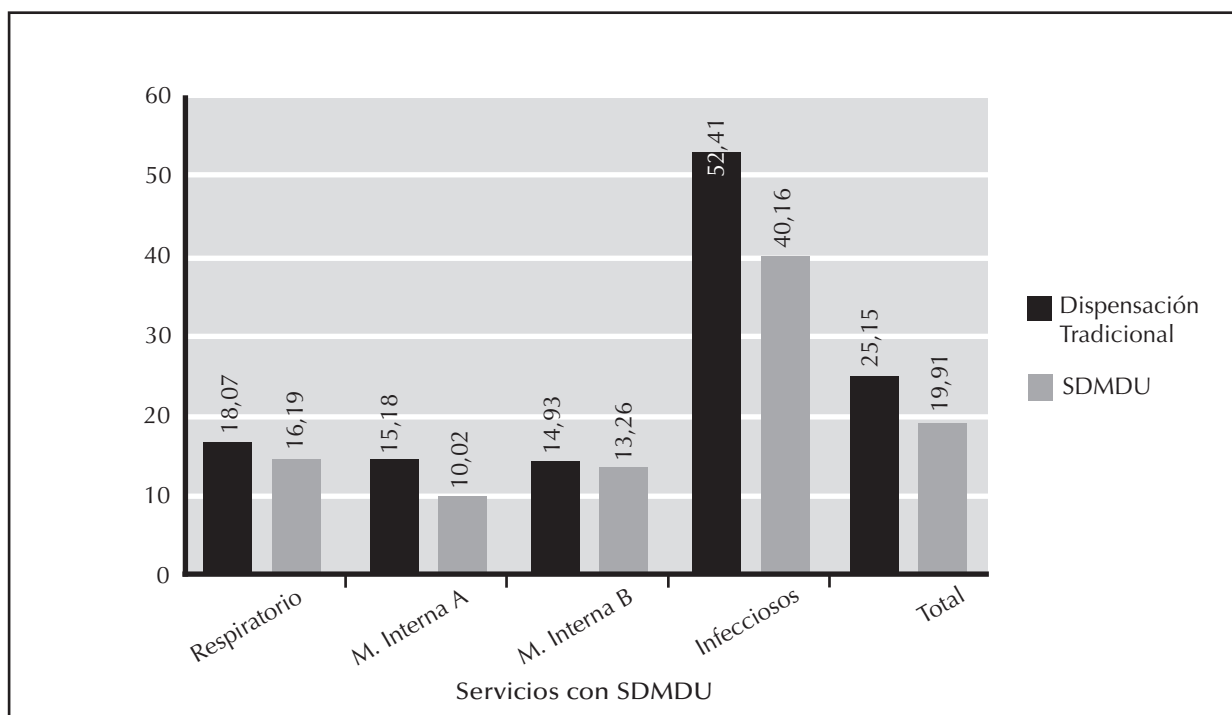
En nuestro caso, el sistema permite un tiempo medio de llenado de carro de 32,33 minutos, lo que nos permite cumplir los objetivos marcados. Hay que considerar que el tiempo dedicado a la preparación diaria de los tratamientos de una planta supone, además del llenado inicial, el invertido en realizar los cambios de tratamiento tras el pase de visita y en añadir los medicamentos externos, lo que alarga considerablemente el tiempo utilizado por planta. El indicador de número de dosis dispensadas por minuto (10,5) cuando el llenado se realiza a través del armario, demuestra que se agiliza notablemente el proceso y que el número de medicamentos almacenados fuera del Kardex® debe ser mínimo. En nuestro caso el armario Kardex® gestiona más del 90% de la medicación prescrita, índice mínimo que establecimos para optimizar el funcionamiento del armario. Para evitar que este porcentaje disminuya es necesario realizar una adaptación continua del contenido del Kardex® conforme se van añadiendo plantas al SDMDU. (8)

La comparación de los dos sistemas de dispensación en dosis unitarias pone de manifiesto la optimización de recursos humanos con el sistema Kardex® ya que las ratios son favorables: una auxiliar trabajando con el armario realiza al menos el 30% de trabajo diario más que con la unidosis tradicional. Hay que destacar, además, que cuando se realizó la comparación todavía no estaba a pleno rendimiento el sistema.

Por otra parte, el sistema aporta la suficiente seguridad, dado el bajo índice de error, para recomendar la supresión de la revisión de los carros de dosis unitaria, imprescindible en la dosis unitaria tradicional, lo que supone un importante ahorro de tiempo y en nuestra opinión representa una de las mayores ventajas. También lo son los sistemas automáticos de control de caducidades y de reposición del armario. La emisión diaria y automática de los listados de reposición de medicamentos por debajo del stock mínimo, asegura la correcta preparación de los medicamentos necesarios para atender la actividad que genera cada día el SDMDU, siempre que los mínimos estén

FIGURA 2

Comparativo gasto/estancia 2001/2002 (1^{er} semestre)



bien definidos. Esto es especialmente interesante cuando las personas que están trabajando carecen de experiencia suficiente para prever la demanda diaria de medicación, circunstancia que en los grandes hospitales se presenta con frecuencia (períodos vacacionales, cambios de personal, etc.)

Con respecto a los resultados obtenidos del seguimiento económico realizado, son coincidentes con lo que ya conocemos de cualquier SDMDU. El dato de gasto por estancia corrige las diferencias que pudiera haber en el gasto fruto de un mayor o menor índice de ocupación. Se contiene tanto el gasto global como el gasto por estancia en cuanto a medicamentos dispensados desde la Farmacia, al evitar el almacenamiento innecesario en las plantas de medicación no consumida por el enfermo o correspondiente a tratamientos puntuales de enfermos o a los de pacientes de otras especialidades (periféricos).

En nuestra opinión, el sistema Kardex® permite la implantación de un SDMDU de una forma rápida y eficaz en un hospital terciario de gran actividad. Sin embargo, hay que considerar

que el tiempo que es necesario invertir en el llenado inicial y mantenimiento del sistema, se rentabiliza sólo si conseguimos asumir el mayor número posible de plantas con el armario instalado. Nuestro proyecto es aumentar en dos armarios más la dotación del área para conseguir el objetivo de incorporar la práctica totalidad de camas del Hospital al SDMDU. Tras la realización de este estudio concluimos que este sistema semiautomatizado en el Servicio de Farmacia es una opción adecuada: permite una dispensación suficientemente segura y un cierto ahorro de tiempo y personal con respecto a la unidosis tradicional. Por otra parte, al ser un sistema centralizado, el esfuerzo para el mantenimiento del sistema y el entrenamiento del personal que lo maneja resulta más factible que el requerido para la implantación de sistemas automáticos de dispensación descentralizados en todas las plantas, además de tener un coste mucho menor. Sin embargo, los servicios con gran movimiento de medicación, en los que no es posible la validación de la prescripción, y que requieren un stock mínimo amplio (UCIS, Quirófanos, Urgencias), se han considerado subsi-

diarios de implantación de un sistema automático de dispensación en planta (Pyxis®)(2,6), con el que ya cuentan las cuatro UCIs del hospital. En la actualidad se ha puesto en funcionamiento un segundo Kardex® para la sucesiva ampliación de plantas en SDMDU.

Bibliografía

1. Bonal J, Domínguez Gil A. Farmacia Hospitalaria. 2ªed. Edita:Médica Internacional,1992.
2. Bonal J, Domínguez Gil A, Gamundi MC, Napal V, Valverde E. Farmacia Hospitalaria, 3ª ed. Edita: SCM, S.L. (Doyma),2002.
3. Guía de Gestión de Servicios de Farmacia Hospitalaria. Instituto Nacional de la Salud, 1997:29-35
4. Sanmartín Fenollera P, González González E, Pérez Encinas M, González del Tánago del Río S. Dispensación semiautomática de medicamentos en dosis unitarias en un hospital de nueva apertura. Farm Hosp 1999; 23 (Esp Congr) 11-12.
5. Codina C. Robotización de los Servicios de Farmacia. Noticias Farmacoterapéuticas nº6 1994:1-3.
6. American Society of Health-Syst Pharm (ASPH) Guidelines on the Safe Use of Automated Medication Storage and Distribution Devices. Am J Health-Syst Pharm 1998; 55: 1403-7.
7. Ayestarán B, Herrándiz R, de la Llama F. Evaluación del sistema Kardex® para su aplicación en la dispensación automática de medicamentos en dosis unitarias.Farm Hosp 1999;23 (Esp Congr):16.
8. Crespo Martínez C.L., Molero R, Curbelo P, Peña M. Implantación de un sistema semiautomático para la dispensación de medicamentos en dosis unitaria en un hospital de nueva apertura. Farm Hosp 2000;24 (Esp Congr): 13.

Programa de educación sanitaria sobre medicamentos para pacientes externos del hospital

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:21-28

GARCÍA RODRÍGUEZ MP*, CORTIJO CASCAJARES S*, ESCOBAR RODRÍGUEZ I**,
FERRARI PIQUERO JM**, HERREROS DE TEJADA Y LÓPEZ COTERILLA A***

*Farmacéutica Residente de Tercer año; **Farmacéutico Adjunto; ***Jefe de Servicio de Farmacia
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

Resumen

Se describe un programa de educación sanitaria sobre medicamentos orientado a Pacientes Externos (pacientes que reciben su mediación directa y sistemáticamente desde el Servicio de Farmacia del Hospital). Se trata de un programa basado en una entrevista clínica semiestructurada o semidirigida y apoyado por material escrito, realizada al paciente por un farmacéutico la primera vez que acude al Servicio de Farmacia, en una zona específica, que garantiza la confidencialidad de la comunicación, y con los objetivos de: 1º Garantizar la comprensión por parte del paciente de la indicación, pauta posológica, modo de administración, duración del tratamiento y efectos secundarios de los medicamentos prescritos. 2º Detectar y prevenir interacciones, clínicamente relevantes, con otros medicamentos ó productos de automedicación. La entrevista consta de las siguientes fases: presentación del fármaco, explicación de los aspectos relacionados con los medicamentos (nombre, indicación, eficacia, pauta posológica, forma de administración y conservación del medicamento así como la duración del tratamiento), recomendaciones específicas, prevención de interacciones con otros fármacos (de prescripción o automedicación), resolución de las dudas del paciente, oferta de disponibilidad para realizar consultas durante el tiempo que dure el tratamiento y despedida.

Se realizaron un total de 827 entrevistas a los nuevos pacientes que iniciaron su tratamiento a lo largo de un periodo de 12 meses (mayo 2002- abril 2003). La duración media de las entrevistas fue de 10-15 minutos.

Este programa educativo garantiza, de forma sistemática, que el paciente comienza su tratamiento con la información suficiente para poder conseguir la máxima efectividad del mismo, aspecto de especial importancia dada la creciente complejidad de los tratamientos farmacológicos propios del ámbito de la atención sanitaria especializada.

Palabras clave: Paciente externo, educación sanitaria, calidad asistencial.

Trabajo presentado como comunicación póster en el XXI Congreso de la Sociedad Española de Calidad Asistencial (Oviedo, Octubre 2003).

Correspondencia:

M^a del Pilar García Rodríguez

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Doce de Octubre.

Avenida de Córdoba s/n - 28041 Madrid (España)

E-mail: pilar_gr221077@yahoo.es - Tlfno: 687689940 - Fax: 91-3908005

Health Educational Programme on Outpatients Drugs

Summary

We describe a Health Educational Programme aimed to Outpatients (patients who receive their drugs direct and systematically from Pharmacy Department in Hospital). This is a programme based on a semi-structured or semi-directed clinic interview and supported by wrote material, it's made by one Pharmacist the first time that patients come to the Pharmacy Department. The meeting takes place in an specific space which guaranties a confidential communication. The objectives are: 1° To warrant the patient's comprehension about the indication, posology, way of administration, treatment's length and secondary effects of the prescribed drug. 2° To detect and to prevent interactions with other drugs or automedication products, outstanding from the clinic. The interview is composed by the following phases: pharmacist' introduction, explanation about the main aspects related to drugs (name, indication, efficacy, dosage, way of administration, drug's storage and treatment's length), specific advices, prevention of interactions with other drugs, answer of patient's questions, offer of availability for asking questions during the treatment and farewell.

827 interviews were made to new patients who began their treatment during a period time of 12 months (May 2002- April 2003). The duration of them were 10-15 minutes.

This Educational Programme guaranties, sistematically, that patients begin their treatment with enough information in order to obtain the highest efectivity of them. This fact has a rising importance due to the farmacology treatments' growing complexity in the field of the Specialized Care.

Key Words: **Outpatient, Educational Health, Asistential Quality.**

Introducción

La Calidad Asistencial puede definirse como la satisfacción de las necesidades y aspiraciones de los pacientes, tanto reales como percibidas, dedicando a su asistencia un consumo de recursos socialmente aceptable. Una óptima calidad asistencial sería aquella en la que las actuaciones profesionales y la atención al enfermo se desarrollan ambas conforme a los más precisos y vigentes conocimientos científicos, su aplicación práctica es correcta y el trato personal es considerado. Por tanto, la máxima calidad se logra si los profesionales sanitarios que proporcionan la asistencia poseen conocimientos adecuados y permanentemente actualizados, los aplican correctamente, disponen de los recursos tecnológicos indispensables y consideran al paciente como

el protagonista de su labor, es decir, como un auténtico cliente que acude a solicitar sus servicios pudiendo elegir a otros (1).

En la Ley del Medicamento (2), los artículos 87 y 91 establecen la necesidad de proporcionar información al paciente sobre su tratamiento farmacoterapéutico, y la experiencia acumulada en las pasadas décadas ha demostrado que, no es suficiente con informar al paciente sino que, es preciso transmitir un mensaje que le motive a un comportamiento positivo en relación a su tratamiento, buscando un incremento de su responsabilidad para conseguir la correcta adherencia al mismo.

La Educación Sanitaria es un proceso que informa, motiva y ayuda a la población a adoptar, mantener y practicar estilos de vida saludables. El farmacéutico, como experto en farmacoterapia, es un profesional sanitario

TABLA 1

Medicamentos dispensados a pacientes externos agrupados por indicaciones

| Medicamento | Indicación |
|---|--|
| Anagrelide | - Trombocitemia esencial. |
| Bosentan | - Hipertensión Pulmonar primaria o secundaria, sin enfermedad pulmonar intersticial significativa. |
| Capecitabina ¹ | - Cáncer de cabeza y cuello. |
| Ciclosporina ¹ | - Pioderma gangrenoso. |
| Clozapina ¹ | - Alteraciones psiquiátricas por tratamiento antiparkinsoniano. |
| Darbopoetina α Epoetina α/β (1000-5000 UI) | - Anemia asociada a Insuficiencia Renal Crónica. |
| Darbopoetina α Epoetina α/β (10000 UI) | - Anemia asociada a quimioterapia. |
| Etanercept | - Artritis crónica juvenil articular. - Artritis reumatoide en adultos. |
| Filgrastrim | - Neutropenia febril (reducción de su duración e incidencia) en pacientes con quimioterapia citotóxica o sometidos a tratamiento mieloablativo seguido de Trasplante de Médula Ósea. - Movilización de células progenitoras de sangre periférica. |
| Imatinib ¹ | - Tumor neuroendocrino. |
| Interferón α -2b Peginterferón α -2a Peginterferón α -2b Asociados a Ribavirina | - Hepatitis C Crónica. |
| Interferón- β -1a Interferón- β -1b | - Esclerosis Múltiple. |
| Lamivudina Adefovir dipivoxilo | - Hepatitis B Crónica. |
| Micofenolato de mofetilo Ciclosporina ¹ | - Glomerulonefritis. - Síndrome nefrótico. |
| Micofenolato de mofetilo Talidomida | - Lupus y alteraciones dermatológicas. |
| Riluzol | - Esclerosis Lateral Amiotrófica. |
| Sildenafil ¹ | - Hipertensión Pulmonar. |
| Sirolimus ¹ | - Prevención del rechazo en trasplante cardíaco. |
| Tacrolimus ¹ | - Prevención de rechazo del injerto en trasplante hepático y renal. - Prevención de rechazo del aloinjerto en trasplante hepático, renal o cardíaco no respondedor a otros inmunosupresores. |
| Talidomida | - Mieloma Múltiple. |
| Temozolamida | - Glioma maligno recurrente o progresivo tras terapia estándar. |
| Tretinoína | - Leucemia Promielocítica Aguda. |
| Valganciclovir ¹ | - Profilaxis de infección por Citomegalovirus en trasplante renal. |

(1) Indicación no autorizada. Uso Compasivo.

estratégicamente situado para manejar una información amplia, compleja y específica, que permite educar a los ciudadanos en el uso eficiente de los medicamentos y resolver los problemas relacionados con los mismos. El propio Plan de Calidad Integral de los Servicios Sanitarios de la Comunidad de Madrid (3) establece, como una de las principales actuaciones para promover el uso racional del medicamento, la realización de campañas de educación para la salud, con mensajes colectivos e individuales orientados, entre otros, a coordinar la información proporcionada por los profesionales sanitarios al paciente con el fin de transmitir mensajes coincidentes en relación con los medicamentos, y mejorar el cumplimiento del tratamiento en las enfermedades crónicas, transmitiendo al paciente la conveniencia de su participación activa en el proceso de curación.

En el ámbito de las actividades del Servicio de Farmacia Hospitalaria se define Paciente Externo como aquel paciente que no genera estancia hospitalaria y que recibe, directa y sistemáticamente, la medicación en dicho Servicio (4).

Esta medicación es empleada en el tratamiento de patologías de notable repercusión sobre la salud (Tabla 1) y la principal característica de su empleo es su complejidad, de tal manera que una utilización inapropiada de los fármacos puede comprometer su efectividad. En este sentido, se puede definir como utilización inapropiada (uno de los problemas de calidad prevalentes) al empleo de una tecnología sanitaria (medicamento) de eficacia demostrada, en situaciones en las que no es efectiva o para las que existen alternativas más eficientes. Así entendida, la calidad es la minimización de las diferencias entre eficacia y efectividad atribuibles a la atención sanitaria.

En la transmisión de la información pueden existir dos problemas. El primero es conseguir que las personas estén bien informadas y el segundo lograr que dichas personas den un uso adecuado a esa información (5). Diferentes estudios corroboran que el paciente valora el trato por parte del profesional sanitario tanto o más que su competencia y que lo que busca es, fundamentalmente, respeto a su autonomía como persona. Quiere que se le dedique más

tiempo y, si esto no es posible en las consultas habituales con los diferentes profesionales sanitarios, al menos que se le ofrezca la posibilidad de una continuidad de servicios. La comunicación cara a cara constituye uno de los métodos educativos más efectivos y la toma de decisiones compartidas una de las mejores herramientas para optimizar los cuidados propios y la adherencia al plan de tratamiento. Algunos autores defienden que, en el ámbito sanitario, se debe trabajar "con" la gente y no "para" la gente, desarrollando la atención sanitaria de forma global, mediante equipos multidisciplinares que permitan vencer la cultura de competencia e individualismo en la que estamos inmersos con el fin de proporcionar al paciente una atención integral evaluando sus necesidades reales (6).

A partir de estas premisas, el Área de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid ha implantado un programa de Educación Sanitaria sobre Medicamentos, orientado a Pacientes Externos, con el objetivo de garantizar, de forma sistemática, que el paciente comienza su tratamiento con la información suficiente para obtener la máxima efectividad del mismo y minimizar los riesgos asociados al uso de los medicamentos, mejorando la seguridad de la farmacoterapia. En este trabajo se describe dicho programa (a quién va dirigido, cuáles son sus objetivos, como está estructurado y con qué recursos cuenta) y se expone cuál ha sido la experiencia de su aplicación hasta la fecha.

Material y método

El programa se dirige a los Pacientes Externos del Servicio de Farmacia y se basa en una entrevista clínica semiestructurada o semidirigida. Dicha entrevista es realizada al paciente por un farmacéutico la primera vez que acude al Servicio de Farmacia para que le sean dispensados los medicamentos, prescritos previamente por los diferentes facultativos especialistas de las Consultas Externas del Hospital.

Se excluye de este programa educativo al conjunto de pacientes con infección por el VIH ya que, por sus especiales características,

se considera necesario que reciban otro tipo de información, más dirigida y especializada, adecuada a las condiciones particulares del tratamiento antirretroviral.

Este programa se realiza en una zona específica que garantiza la necesaria confidencialidad de la comunicación farmacéutico-paciente.

Los objetivos de la entrevista son, por un lado, garantizar la comprensión por parte del paciente de la indicación, pauta posológica, modo de administración, duración del tratamiento, efectos secundarios de los medicamentos prescritos, así como su prevención y manejo y, por otro, detectar y prevenir posibles interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con otros medicamentos o con los alimentos que pudieran comprometer la eficacia o seguridad del tratamiento.

La entrevista consta de las siguientes fases:

1. **PRESENTACIÓN:** Se da al paciente una bienvenida amistosa. El farmacéutico se dirige a él por su nombre y se identifica, con objeto de crear así un clima de confianza. A continuación se le presenta el Servicio de Farmacia y se le comentan los pasos a seguir para la dispensación habitual de la medicación. Se le explica cada una de las partes de las que consta la prescripción que le ha entregado su médico, el periodo de validez de la misma, cuánto va a durar su tratamiento y la periodicidad con la que debe acudir a por su medicación. En esta primera fase se intenta valorar el grado de conocimiento que tiene el paciente, tanto en lo que respecta a su enfermedad como a su nivel socioeconómico y cultural, lo que permitirá orientar el resto de la entrevista (7).
2. **EXPLICACIÓN DE LOS ASPECTOS RELACIONADOS CON LOS MEDICAMENTOS:** Se le indica cómo se llama el medicamento (nombre comercial y principio activo) y se le muestra físicamente para que se familiarice con él. Se comprueba si el paciente conoce los elementos implicados en el proceso de la patología y el papel que tienen en ella los medicamentos prescritos (5) y, si no es así, se le aclara para qué sirven y qué se espera de su efecto. Se le informa de la vía y forma de administración, pauta posológica y duración del tratamiento. En el caso de medicamentos

de administración oral se especifica cómo debe ingerir las formas farmacéuticas y la necesidad o no de restricciones con la ingesta de alimentos que pudieran afectar a su biodisponibilidad. En el caso de aquellos medicamentos de administración subcutánea o intramuscular, al tiempo que se proporciona la información verbal, se representan visualmente los pasos previos a seguir hasta su inyección.

Durante toda la explicación se comprueba que el paciente comprende la información proporcionada. Cuando hay dudas al respecto, se le invita a que pregunte los aspectos no entendidos, empleando técnicas de retroalimentación continua (5).

3. **RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS:** Individualizadas para cada paciente o medicamento.
4. **PREVENCIÓN DE INTERACCIONES:** Esta fase va dirigida a prevenir tanto la interacción con fármacos de prescripción como de automedicación, incluidos los llamados "productos naturales".
5. **RESOLUCIÓN DE DUDAS DEL PACIENTE:** El farmacéutico se pone a disposición del paciente para contestar a cualquier cuestión que no le haya quedado clara u otras dudas que le hayan surgido durante la entrevista. Se le entrega un resumen de toda la información verbal en forma de folleto informativo.
6. **OFERTA DE DISPONIBILIDAD PARA REALIZAR CONSULTAS DURANTE EL TIEMPO QUE DURE EL TRATAMIENTO Y DESPEDI-DA:** Se ofrece al paciente una invitación final de colaboración y ayuda en caso de dudas futuras o problemas surgidos con su medicación y se le entrega una hoja informativa en la que se especifican los horarios y los teléfonos en los que puede contactar con el Servicio de Farmacia.

Las técnicas de comunicación eficaz establecen la necesidad de conseguir una atmósfera de confianza y empatía con el paciente para que la información resulte entretenida o interesante. La técnica debe ser suficientemente buena para obtener la información deseada. En este sentido, el programa trata de ajustarse a las siguientes características de comunicación (5):

FIGURA 1

Material gráfico de apoyo. Folletos informativos

Bidireccionalidad: Permitir que el paciente participe, exprese su opinión y, si fuera necesario, que interrumpa la explicación del fármaco.

Frases cortas: Con objeto de evitar la pérdida de atención. Dar la explicación de forma organizada y en los términos más simples que sea posible, pero sin dar la impresión al paciente de que se está minusvalorando su inteligencia.

Vocabulario neutro: Usar palabras de bajo contenido emocional, para que la reacción que produzcan no impida al paciente escuchar con la mayor objetividad posible, y evitar mensajes que den una sensación de falsa seguridad.

Dicción y entonación: Emitir las palabras con mucha claridad, entonación adecuada, ritmo pausado y tono no muy alto.

Complementos visuales y táctiles: Es útil usar material gráfico de apoyo, de calidad suficiente. Por otro lado, los gestos y la posición del cuerpo deben transmitir una actitud receptiva y una atmósfera distendida y cálida.

Racionalidad: Explicar el fundamento de la conducta terapéutica propuesta.

Finalmente, tener presente que de la información se recuerda más lo primero que se cuenta y lo último antes de terminar el proceso de comunicación. Lo que no se entiende se olvida rápidamente. Así mismo, tener en cuenta que la información mal emitida puede tener un efecto antiplacebo significativo.

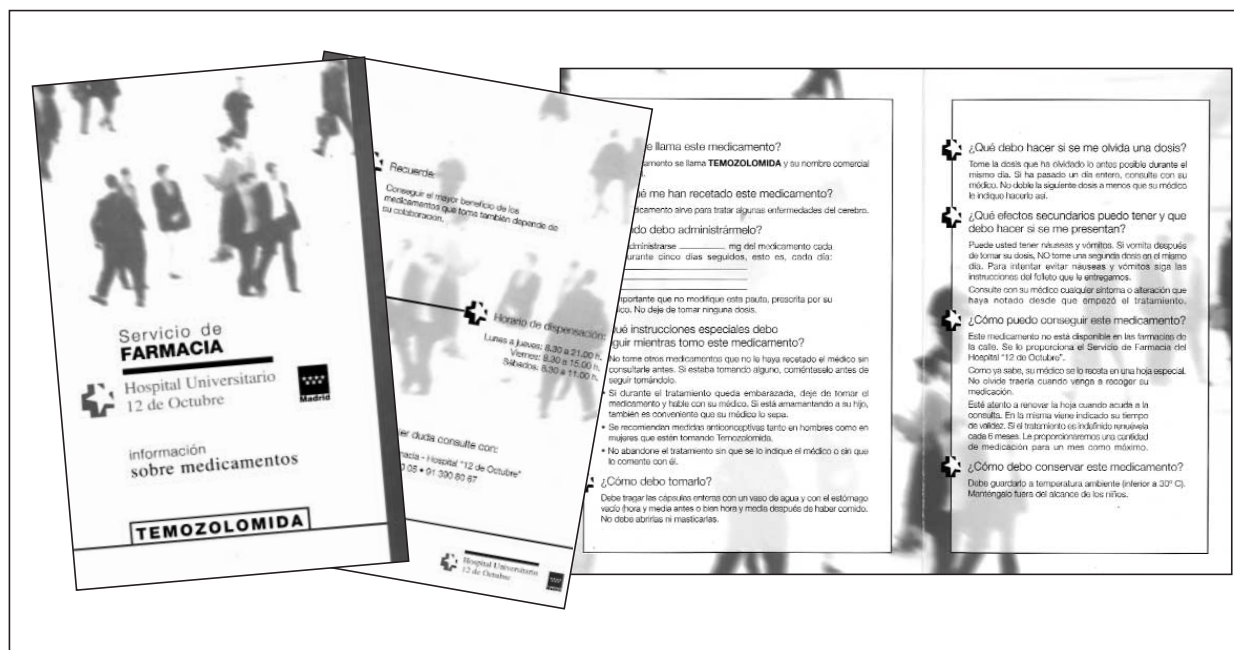
En cuanto al material gráfico de apoyo, se han elaborado tres folletos informativos (Figura 1), en forma de díptico con la siguiente estructura (Figura 2):

PORTADA. En ella se presenta el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid. Bajo el epígrafe "Información sobre medicamentos" aparece en letras grandes el nombre del medicamento en cuestión. Se emplean los logotipos y colores corporativos del Hospital y del Instituto Madrileño de la Salud.

INTERIOR: Siguiendo el formato de preguntas en primera persona y respuestas simples, se explican los aspectos más relevantes del tratamiento. La información se esquematiza del siguiente modo: ¿Cómo se llama el medicamento?, ¿Por qué me han recetado este medicamento?, ¿Cómo debo administrármelo?, ¿Qué ins-

FIGURA 2

Material gráfico de apoyo. Portada, contraportada e interior de un folleto.



¿Cómo debo tomarlo?, ¿Qué debo hacer si se me olvida una dosis?, ¿Qué efectos secundarios puedo tener y qué debo hacer si se me presentan?, ¿Cómo puedo conseguir este medicamento? y ¿Cómo debo conservar este medicamento?.

REVERSO: Se insiste, con un mensaje breve, en que es imprescindible la colaboración del paciente para conseguir el mayor beneficio de los medicamentos. Se incorpora el horario de dispensación en el Servicio de Farmacia y los teléfonos directos para contactar con el mismo.

Cada **intervención farmacéutica** queda recogida en unas hojas de seguimiento, clasificándose las intervenciones en los siguientes apartados: prescripción (indicación según política de medicamentos del hospital, medicamento, dosis, pauta, duración, administración, otros), dispensación (medicamento, dosis, cantidad, otros), dudas del paciente (sobre: indicación del medicamento y mecanismo de acción, forma de administración, reacciones adversas, interacción, conservación, consulta sobre la enfermedad, consulta sobre otros medicamentos, otros).

Resultados

A lo largo de los 12 meses comprendidos entre mayo de 2002 y abril de 2003 se realizaron un total de **827 entrevistas** a otros tantos nuevos pacientes externos que iniciaron tratamiento, siendo la duración media de las entrevistas de 10-15 minutos.

Las preguntas más frecuentes de los pacientes se refirieron a reacciones adversas.

Numerosos pacientes desearon conocer el grado de eficacia de la medicación y cómo les había ido a otros pacientes con ese mismo tratamiento. Otras preguntas muy frecuentes fueron las relacionadas con pérdida de alguna dosis por olvido, vómitos o diarrea (para las formulaciones orales) y cómo proseguir con las restantes dosis (si era adecuado mantener la pauta habitual o no). Algunos pacientes preguntaron sobre diferentes aspectos relacionados con su enfermedad y el mecanismo de acción del fármaco en este proceso. Respecto a la administración concomitante de otros medicamentos, y su posible interacción con el prescrito, los más frecuentemente comprobados fueron aquellos habitualmente usados en

el tratamiento de patologías de carácter crónico, es decir: antidiabéticos orales e insulinas, hipocolesteremiantes, antihipertensivos, analgésicos opioides (en pacientes con dolor oncológico) e inmunosupresores (en pacientes con trasplante de órgano sólido).

Discusión

El modelo de entrevista elegido, semiestructurada o semidirigida, ha permitido mantener un diálogo abierto entre las partes implicadas. Al obtener información concreta, el modelo ofrece al farmacéutico la oportunidad de conocer los intereses y problemas del paciente, valorar sus conocimientos y actitudes respecto a los medicamentos y estudiar sus hábitos de comportamiento, con el fin de evitar efectos adversos potenciales y optimizar la adherencia al tratamiento.

Dentro del marco de la llamada era de las comunicaciones y a la espera de un futuro inmediato en el que quedará establecida una cultura madura de poder y responsabilidades compartidas (profesional sanitario- paciente), no podemos dejar de lado el hecho de que la población tiene acceso a todo tipo de información, que ésta no siempre es la adecuada, y que el paciente es cada día más exigente.

Debe quedar claro que este programa se centra en la educación al paciente. No se realiza una evaluación de su impacto, lo que permitiría la validación y/o modificación de la actuación llevada a cabo por el farmacéutico. Sin embargo, al igual que otro tipo de programas de estas características, tiene como objetivo consolidar la base para el desarrollo de la actividad clínica más importante de la Atención Farmacéutica: el seguimiento farmacoterapéutico personalizado. Se define éste como la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistemática y documentada, en colaboración con el propio paciente y con el resto de profesionales sanitarios. Sus objetivos son: obtener la máxima efectividad de los tratamientos farmacológicos, minimizar los riesgos asociados al uso

de los medicamentos, y así, mejorar la seguridad de la farmacoterapia, contribuir a la racionalización del uso de los medicamentos como una de las principales herramientas terapéuticas de nuestra sociedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Este concepto ha sido ya incorporado a documentos oficiales, como el Documento de Consenso elaborado y publicado por el Ministerio de Sanidad y Consumo en el año 2001, e incluso a diferentes Leyes de Ordenación Farmacéutica de las Comunidades Autónomas incluida la de Madrid (8).

Este programa educativo garantiza, de forma sistemática, que el paciente comienza su tratamiento con la información suficiente para poder conseguir la máxima efectividad del mismo, aspecto de especial importancia dada la creciente complejidad de los tratamientos farmacológicos propios del ámbito de la atención sanitaria especializada.

Bibliografía

1. Prat A, González M, Trilla A, Asenjo MA. Calidad asistencial, atención al usuario y relaciones con los medios de comunicación. En: Asenjo MA et al. Gestión Diaria del Hospital 2ª ed. Barcelona: Editorial Masson, 2002: 285.
2. Ley 25/1990, de 20 de Diciembre, del Medicamento. BOE nº 306.
3. Plan de Calidad Integral de los Servicios Sanitarios de la Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad y Consumo (2002).
4. Guía de Gestión de los Servicios de Farmacia Hospitalaria. INSALUD. M. 44.971-1997. ISBN: 84-351-0274-2.
5. Poveda Andrés J.L, Rubio Fernández M. III.2. Informando al usuario. En: Poveda JL. La entrevista clínica en Atención Farmacéutica. 1ª Ed: Ed. Schering Plough, 2002:117-130.
6. Jabad A et al. The patient issue. BMJ;2003, 326: 1293-1340.
7. Pastor E. Cómo informar al paciente. El farmacéutico de hospitales; 1991,21:40-3.
8. Ley 19/1998, de 25 de Noviembre, de Ordenación y Atención Farmacéutica de la Comunidad de Madrid. BCOM 1998 (287 de 3/12/1998).

Estudio de farmacovigilancia en 20 pacientes tratados con etanercept

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:29-34

SÁNCHEZ GÓMEZ E

Farmacéutico Residente de Segundo año de Farmacia Hospitalaria.

Servicio de Farmacia

Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva. España

Resumen

Enbrel® es, generalmente, un fármaco bien tolerado tanto por adultos como por niños. La base actual del conocimiento sobre la tolerancia a este fármaco se debe a los ensayos clínicos, no obstante, dado las características de éstos (duración limitada del tratamiento, muestra seleccionada, especial relación médico-paciente, etc.), son necesarios estudios postcomercialización para valorar aspectos desconocidos de posibles reacciones adversas a medicamentos no detectados en las fases iniciales de su utilización, donde las limitaciones del ensayo clínico han desaparecido y el fármaco entra en contacto con multitud de pacientes en multitud de circunstancias. El objetivo de este trabajo es detectar reacciones adversas previamente no conocidas, o conocidas pero en circunstancias no descritas por la literatura científica hasta la actualidad, con la intención de promover un uso racional del medicamento.

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, que se realiza utilizando como fuente de información la bases de datos de pacientes externos del Servicio de Farmacia Hospitalaria y una revisión de las historias clínicas.

Se cuantificó sospecha de reacciones adversas a medicamentos en el 40% de los pacientes tratados (8 de 20), éstas fueron: 3 dérmicas, 2 infecciones, 1 hipercolesterolemia, 1 disfonía y disfagia y 1 malestar general tras administración. En un único caso el médico prescriptor decidió suprimir la terapia con etanercept.

Las reacciones adversas detectadas son en su mayoría compatibles con la bibliografía existente, salvo el caso descrito de hipercolesterolemia secundaria al tratamiento con etanercept.

Palabras clave: Etanercept, farmacovigilancia, RAM.

Correspondencia:

Ernesto Sánchez Gómez

Hospital Juan Ramón Jiménez

Servicio de Farmacia

Avenida Ronda Norte S/N. CP 21005. Huelva (España)

Tel.: 959016072. - Teléfono móvil: 610828232 - Fax: 959016072

e-mail: esgfarmacutico@mixmail.com

Pharmacovigilance study in twenty patients treated with etanercept

Summary

Introduction: generally, Enbrel® is well tolerated by adults and children. The current knowledge about this drug tolerance is ought to clinical trials. Nevertheless, due to their features, (limited duration of the treatment, selected sample, special doctor-patient relationship...), postcommercialization studies are necessary to value unknown points of possible drug adverse effects which haven't been detected in soon stages of their use, when clinical trials restrictions has disappeared and the drug contacts to many patients and numerous circumstances.

Objective: to detect unknown adverse effects, or known but currently don't described by scientific literature, to intend to further the drug rational use.

Methods: retrospective observational study, using like information sources extern Hospitalary Pharmacy Service patient's databases and clinical history reviews.

Results: drug adverse effects suspected were quantified in the 40% of the treated patients (8 of 20). Three of them were dermics, two were infections, one hypercholesterolemia, one dysphonia and dysphagia and one general discomfort after administration. Only once the doctor decided to interrupt etanercept therapy.

Conclusions: most of the adverse effects are compatibles with the bibliography, except in the just described case relative to secondary to etanercept treatment hypercholesterolemia.

Key words: etanercept, pharmacovigilance, RAM.

Introducción

Etanercept (Enbrel®) es una proteína recombinante completamente humana y dimerica, obtenida por tecnología del DNA en células mamíferas de ovario de hamster chino, constituida por dos receptores solubles del factor de necrosis tumoral unidos a una fracción constante de la IgG1 humana (1). Se une al factor de necrosis tumoral y lo inactiva biológicamente, impidiendo su interacción con sus receptores de membrana en las células efectoras de la respuesta inflamatoria, impidiendo que ejerza diversos efectos que contribuyen a la inflamación sinovial y a las alteraciones articulares resultantes (2).

El etanercept se encuentra indicado según la FDA para la artritis reumatoide activa en adultos si la respuesta a fármacos antirreumáticos que modifican la enfermedad ha sido insuficiente, así como la artritis crónica juvenil

activa, de tipo poliarticular, en niños con una respuesta insuficiente, o intolerancia probada al metotrexato, la reducción de los síntomas de la artritis psoriásica y los signos y síntomas de la espondilitis anquilosante (3).

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) consisten en la aparición de cualquier respuesta no deseada, y por tanto no buscada, con dosis adecuada de un medicamento administrado con fines diagnósticos, terapéuticos o profilácticos, empleando una pauta posológica correcta (4). En el caso del etanercept son pocos los estudios de farmacovigilancia realizados, en los ensayos clínicos ha mostrado ser un fármaco seguro pero debemos recordar la limitación de éstos por sus características (selección estricta de pacientes, duración limitada, especial relación médico paciente, número insuficiente de personas tratadas para detectar algunas reacciones adversas, etc.) y sólo se ha encontrado un estudio fuera de los

ensayos clínicos que estén diseñados para detectar RAM postcomercialización (5) relacionadas con el etanercept. La comunicación puntual de aquellas reacciones adversas graves detectadas por profesionales sanitarios es variada (6-12), son de importancia para valorar RAM infrecuentes, graves y/o suficientemente relevantes como para provocar una comunicación oficial por parte del organismo competente, como sucedió con notificaciones de discrasias sanguíneas y alteraciones desmielinizantes del sistema nervioso central por parte de la Agencia Europea del Medicamento (13-14).

Así pues es de vital importancia el diseño de estudios encaminados a detectar RAM para garantizar un uso racional de los mismos. Al ser Enbrel® un fármaco en auge y poco usado en los últimos años (medicamento extranjero) es un buen momento para promover un mayor conocimiento de sus reacciones adversas.

El objetivo de este trabajo se centra en detectar y evaluar posibles RAM relacionadas con el etanercept, para detectar las previamente no conocidas, o conocidas pero en circunstancias no descritas por la literatura científica hasta la actualidad. La muestra seleccionada ya no se encuentra sometida a las restricciones del ensayo clínico, sino que responde a un uso habitual postcomercialización del etanercept. De esta forma se complementa, y tal vez se amplíe, el conocimiento de las reacciones adversas de este fármaco al tratarse unas circunstancias inexistentes al realizar un ensayo clínico.

Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en un Hospital General de Especialidades. Se procedió a realizar un estudio observacional retrospectivo, para ello se utilizó la base de datos de pacientes externos del Servicio de Farmacia Hospitalaria, donde se identificaron todos los pacientes que alguna vez habían retirado Enbrel® de nuestro servicio a fecha 01/12/2003.

Fueron excluidos aquellos pacientes que habían recibido la medicación por primera vez dentro de los tres meses previos a la fecha en la que se obtuvo el censo total de pacientes, pues es éste el periodo que recomienda la SER

(Sociedad Española de Reumatología) que debe transcurrir desde el inicio del tratamiento hasta la primera revisión (3 meses) (15). Por lo que era previsible la carencia de datos clínicos referentes al tratamiento con etanercept en la historia clínica hasta pasar este periodo.

Previamente se elaboró una hoja de recogida de datos, donde se solicitaron: sexo, edad, indicación terapéutica, fecha de inicio y de fin (si lo hubo), medicación concomitante y sospecha de RAM. Toda esta información fue recogida en una base de datos informática creada para tal efecto.

Todas las sospechas de reacción adversa a medicamentos fueron valoradas mediante el algoritmo de Naranjo (16), según el cual, la hipotética reacción adversa recibe una puntuación en función de su mayor o menor relación con el fármaco, diferenciándose entre dudosas, posibles, probables y definidas.

Para dar cumplimiento al RD 711/2002 todas las sospechas de RAM fueron notificadas al Centro Andaluz de Farmacovigilancia.

Resultados

Se identificaron un total de 43 pacientes a los que se les había dispensado la medicación, de ellos 14 fueron excluidos por ser la fecha de la primera dispensación dentro del tiempo mínimo fijado para aceptar una historia para su revisión (mínimo 3 meses en tratamiento) (15). De los 29 restantes se tomaron al azar 20, de éstos se encontraron 8 hombres y 12 mujeres, con edad media de 41.8 años (11-68 años) y una media de tratamiento con etanercept de 11.55 meses (3-45 meses).

Tanto en adultos como en niños el uso de Enbrel® se realizó acorde a la ficha técnica.

En 8 de los 20 pacientes (40%) se detectó una RAM, de las cuales en dos casos fueron insuperables para los pacientes. En el primer caso el propio enfermo decidió suprimir temporalmente la administración del fármaco y el segundo fue el prescriptor quien retiró la medicación.

Las sospechas de reacciones adversas detectadas fueron: 3 dérmicas (37.5%), 2 infecciones (25%), 1 hipercolesterolemia (12.5%), 1 disfonía y disfagia (12.5%), 1 malestar general tras administración (12.5%).

Las RAM potenciales son las siguientes:

1. Infección del tracto urinario: mujer de edad avanzada que tras 4 meses de tratamiento se le diagnóstica infección urinaria.
2. Infección respiratoria alta: paciente tratado de artritis reumatoide juvenil al que en una revisión le diagnóstican de proceso infeccioso respiratorio que cura sin problemas.
3. Disfonía y disfagia: a un paciente con antecedentes de adenocarcinoma oral al iniciar tratamiento con etanercept le aparece disfonía, ante lo cual decide suspender. Al reiniciar empeora la disfonía y aparece disfagia transitoria.
4. Erupción cutánea a los 45 días de tratamiento que revierte.
5. Prurito y lesiones dérmicas en piel en anciana que se detecta tras 8 meses de tratamiento, pero se supone que aparecieron previamente y no fueron detectadas.
6. Malestar general tras administración en paciente de 17 años tras 3 años de tratamiento.
7. Reacción urticarial inmediata que obliga a suspender el fármaco en paciente con artritis reumatoide poliarticular resistente a metotrexato.
8. Aumento del colesterol sanguíneo: en una paciente de 55 años se observaron cifras superiores al rango normal de colesterol

total en las analíticas posteriores al inicio de la terapia con etanercept, siendo previamente normales. Los valores para la paciente, 20 días tras el comienzo con etanercept eran de 307 mg/dl. Dos meses después el valor medido fue de 240mg/dl.

En la Tabla 1 se muestra la relación de causalidad obtenida tras la aplicación del algoritmo de Naranjo. En los casos número 2, 4, 6, 7 y 8 el tratamiento habitual también contemplaba la administración de dos fármacos inmunosupresores (metotrexato + corticoide), para las sospechas de reacción adversas número 1, 3 y 5, uno (corticoides). Por lo que en todos los pacientes con sospecha de RAM se detectan otros fármacos depresores del sistema inmune. Las combinaciones detectadas fueron: 4 casos de metotrexato + deflazacort, 3 de deflazacort y 1 de asociación metotrexato + prednisona.

Discusión

Enbrel® es un fármaco por lo general bien tolerado, donde los acontecimientos adversos comunicados más frecuentemente son los relativos al punto de inyección e infecciones (17).

En un alto porcentaje de los pacientes tratados con etanercept, se ha observado alguna RAM en algún momento durante la terapia con

TABLA 1

Relación de causalidad obtenida tras la aplicación del algoritmo de Naranjo

| RAM | Descripción | Causalidad de Naranjo |
|-----|------------------------------------|-----------------------|
| 1 | Infección del tracto urinario | Posible |
| 2 | Infección respiratoria alta | Posible |
| 3 | Disfonía y disfagia | Posible |
| 4 | Erupción cutánea | Probable |
| 5 | Prurito y lesiones dérmicas | Definida |
| 6 | Malestar general tras inyección | Posible |
| 7 | Reacción urticaria aguda inmediata | Posible |
| 8 | Aumento de la colesterolemia | Posible |

etanercept, según la información obtenida de las historias clínicas que se han revisado.

Al buscar estudios previos específicos, diseñados para buscar reacciones adversas de etanercept acontecidas postcomercialización, sólo se ha encontrado el estudio de Artacho Criado S, et al (5). Este trabajo analiza a 15 pacientes y detecta RAM en un 45% de los pacientes tratados, lo cual es un valor similar al obtenido en este estudio (40%). En ambos casos se han encontrado reacciones adversas descritas previamente por ensayos clínicos (17), como infecciones de vías respiratorias superiores o relacionadas con el punto de inyección. Otras se han intentado relacionar postcomercialización antes de detectarlas en este estudio, como la infección del tracto urinario.

Las alteraciones que aparecen en el sitio de administración son a menudo manifestadas por los pacientes y la ficha técnica del producto alerta de su frecuencia (37% frente a un 10% de placebo). En nuestro caso sucedió mes y medio tras el inicio del tratamiento. Generalmente estas reacciones son leves y se presentan durante el primer mes de tratamiento, durando de 3 a 5 días (18).

En nuestros resultados se observa que, bajo criterios médicos, sólo hubo que suspender el tratamiento en un paciente como consecuencia de los efectos secundarios, esto supone un 5% de todos los pacientes tratados. En el estudio de Artacho Criado S, et al. no se daba ningún caso, pero sí hay mención en la literatura especializada que aproximadamente ajusta a un 4% la tasa de retirada por acontecimientos adversos posiblemente justificables por etanercept. Por lo que el valor obtenido en el presente trabajo es compatible con los previos. (17)

En este trabajo se sitúa en el 10% la tasa de infecciones, por debajo de las referencias dadas por el estudio de Artacho Criado, et al, que obtenían un 26,6%. Tras analizar la información suministrada por algunas fuentes de datos parece no haber duda que la terapia con etanercept implica un mayor riesgo de infecciones (por ejemplo para infecciones del tracto respiratorio superior se cuantifica en un 29% de los tratados con etanercept frente a un 16% con placebo). (19)

Existen una RAM detectada en el presente

trabajo no encontrada en anteriores, es el caso de la paciente en quien se cuantificó una hipercolesterolemia secundaria al tratamiento con Enbrel®, que al aplicar el algoritmo de Naranjo resulta calificado como "posible". Sería necesaria más información de más casos para establecer mejor una relación causal entre el fármaco y el nivel de colesterol en sangre.

Parece evidente el efecto que la combinación de dos o tres inmunosupresores puede desencadenar (infección de las vías respiratorias, del tracto urinario), pero parece poco probable que otras RAM descritas pueden justificarse por dicha asociación farmacológica, como la hipercolesterolemia o la disfonía y disfagia. Es importante considerar que todos los pacientes con sospecha de RAM estuvieron en tratamiento con otros fármacos depresores del sistema inmune.

En la práctica diaria, la selección rigurosa de los pacientes para el inicio del tratamiento, la suspensión si no hay mejoría y el seguimiento estrecho de los posibles efectos adversos, son fundamentales para un uso adecuado de los agentes anti-FNT.

Conclusiones

Las reacciones adversas detectadas son en su mayoría compatibles con la bibliografía existente, salvo el caso descrito de hipercolesterolemia secundaria al tratamiento con etanercept.

Aunque los efectos adversos que se han encontrado en este estudio son leves, la posible aparición de efectos adversos potencialmente graves y el desconocimiento de los efectos a largo plazo, obliga a una selección estricta y a un seguimiento estrecho de los enfermos tratados con etanercept.

Bibliografía

- 1.-Cuestionario de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Enbrel®.
- 2.-Christine R. Culy, Gillian M. Keating. Etanercept: revisión actualizada de su utilización en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide juvenil. *Drugs* 2002;62 (17):2493 – 2537.

- 3.-. MICROMEDEX® 1974 – 2004 Healthcare Series Vol. 119. Consultado el 23/01/2004
- 4.- Peralta Fernández, R. Vivas Rojo, E. Reacción adversa a medicamentos: valoración clínica. 1992 pag. 3. 1ª ed. Editorial Diaz de Santos.
- 5.-Artacho Criado S, Márquez Saavedra E. Estudio de farmacovigilancia de etanercept en pacientes con patología reumatoide. Atención Farmacéutica 2003;5(1):51-55.
- 6.-Baghai M, Osmon DR, Wolk LE, Haidukewych GJ, Matteson EL. Fatal sepsis in a patient with rheumatoid arthritis treated with etanercept. Mayo Clin Proc 2001; 76: 653-6
- 7.-Shakoor N, Michalska M, Harris CA, Block JA. Drug-induced systemic lupus erythematosus associated with etanercept therapy. Lancet 2002; 359: 579-80.
- 8.-Gershon S, Wise RP, Niu M, Siegel J. Postlicensure reports of infection during use of etanercept and infliximab. Arthritis Rheum 2000; 43: 2857
- 9.-Day R. Adverse reactions to TNF-alpha inhibitors in rheumatoid arthritis. Lancet 2002; 359: 540-541.
- 10.-Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. Arthritis Rheum. 2003;48(2): 319-24.
- 11.-Kwon HJ, Cote TR, Cuffe MS, Kramer JM, Braun MM. Case reports of heart failure after therapy with a tumor necrosis factor antagonist. Ann Intern Med. 2003;138(10): 807-811.
- 12.- Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. Arthritis Rheum. 2001;44 (12): 2862-9.
- 13.-The European Medicines Evaluation Agency's. Serious hematological reactions in patients treated with etanercept. London, 3 October 2000.
- 14.-The European Medicines Evaluation Agency's. Demyelination disorders in patients treated with etanercept. London, 6 November 2000.
- 15.- Actualización del consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la terapia con agentes inhibidores del TNF en la artritis reumatoide. Rev Esp Reumatol 2002; 29: 51-55.
- 16.-Naranjo CA. A clinical pharmacologic perspective on the detection and assessment of adverse drug reactions. Drug Information Journal 1986; 20: 387-93.
- 17.-Etanercept: Revisión actualizada de su utilización en la artritis reumatoide, la artritis psoriásica y la artritis reumatoide juvenil. Christine R. Culy y Gillian M. Keating. Drugs 2002; 62 (17): 2493-2537.
- 18.- Martin Alcalde E, et al. Nuevas perspectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide. Farm Hosp 2003;27(6): 360-370.
- 19.-Enbrel®. Base de Datos del Medicamento del Consejo General Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Septiembre 2003.

AINEs convencionais versus coxibes. Analise comparativa

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:35-50

MENDES GUERREIRO CAVACO MI
Farmacêutica Hospitalar
Serviços Farmacêuticos. Hospital Distrital de Faro

Resumo

O objectivo deste estudo foi com base numa análise bibliográfica, comparar os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) convencionais ou não selectivos, com os novos inibidores selectivos da ciclooxigenase tipo 2 (coxibes) no tratamento da dor, o maior problema de saúde da maioria dos países desenvolvidos.

Os resultados demonstraram que os coxibes possuem uma acção analgésica semelhante aos AINEs convencionais no controlo da dor aguda (ex. dismenorrea primária, dor cirúrgica) e da dor crónica (ex. artrite, dor neoplásica). Verificou-se que os coxibes causam menos efeitos adversos a nível gastrointestinal (úlceras e outras complicações do trato gastrointestinal alto) que os AINEs não selectivos e não afectam a inibição da agregação plaquetária (diminuindo o risco de hemorragia), mas estimulam a activação, adesão e agregação das plaquetas, elevando a potencial susceptibilidade da ocorrência de trombose e eventos esquémicos.

Palavra chave: dor, anti-inflamatórios não esteróides, AINEs, inibidores selectivos da cox-2, coxibes.

Correspondencia:
Margarida Isabel Mendes Guerreiro Cavaco
Serviços Farmacêuticos
Hospital Distrital de Faro. Portugal
e-mail: margaridacavaco@clix.pt

Conventional NSAIDs versus coxibs. Comparative analysis

Summary

The aim of this work was with a bibliographic study, to compare the conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with the new selective inhibitors for the cox-2 (coxibs) in the management of pain, a major public health problem in the most of the developed countries.

The results demonstrated that coxibs provides comparable analgesia and anti-inflammatory effects to nonspecific NSAIDs in acute pain (ex. primary dysmenorrhea, surgical pain) and chronic pain (ex. arthritis, cancer). Coxibs cause fewer gastrointestinal complications (risk of ulcers and others upper gastrointestinal complications) than conventional NSAIDs, not affect the antiplatelet aggregation (decreased hemorrhagic events), but increasing platelet activation, adhesion, and aggregation with a resultant potential susceptibility for thrombosis and ischemic events.

Key Words: pain, nonselective nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs, cyclooxygenase-2 selective inhibitors, coxibs.

A dor é considerada pela direção geral de saúde como “o 5º sinal vital” e é definida como “uma experiência multidimensional desagradável, que envolve não só uma componente sensorial como uma componente emocional da pessoa que a sofre” (1). Pode ser classificada em Dor Aguda (ex. pós-operatório ou pós-traumática), normalmente limitada no tempo, horas ou dias e em Dor Crónica (ex. neuropática ou lombalgia) que se mantém por períodos de tempo superiores (semanas, meses ou anos), podendo vir a tornar-se incapacitante. Em ambos os casos causam o sofrimento, que poderá ser evitável (1).

A dor crónica é hoje em dia o maior problema de saúde nos EUA e na maioria dos países desenvolvidos (2), sendo causa frequente de depressão/ansiedade, imunodepressão, e de outros sinais e sintomas de impacto negativo, que diminuem fortemente a qualidade de vida dos doentes (3), estando associada a ele-

vados custos psicossociológicos e económicos.

Os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são os medicamentos mais utilizados no alívio e/ou eliminação da dor (3), sendo os fármacos mais consumidos mundialmente, utilizados por cerca de 20 a 30 % dos idosos dos países desenvolvidos (4).

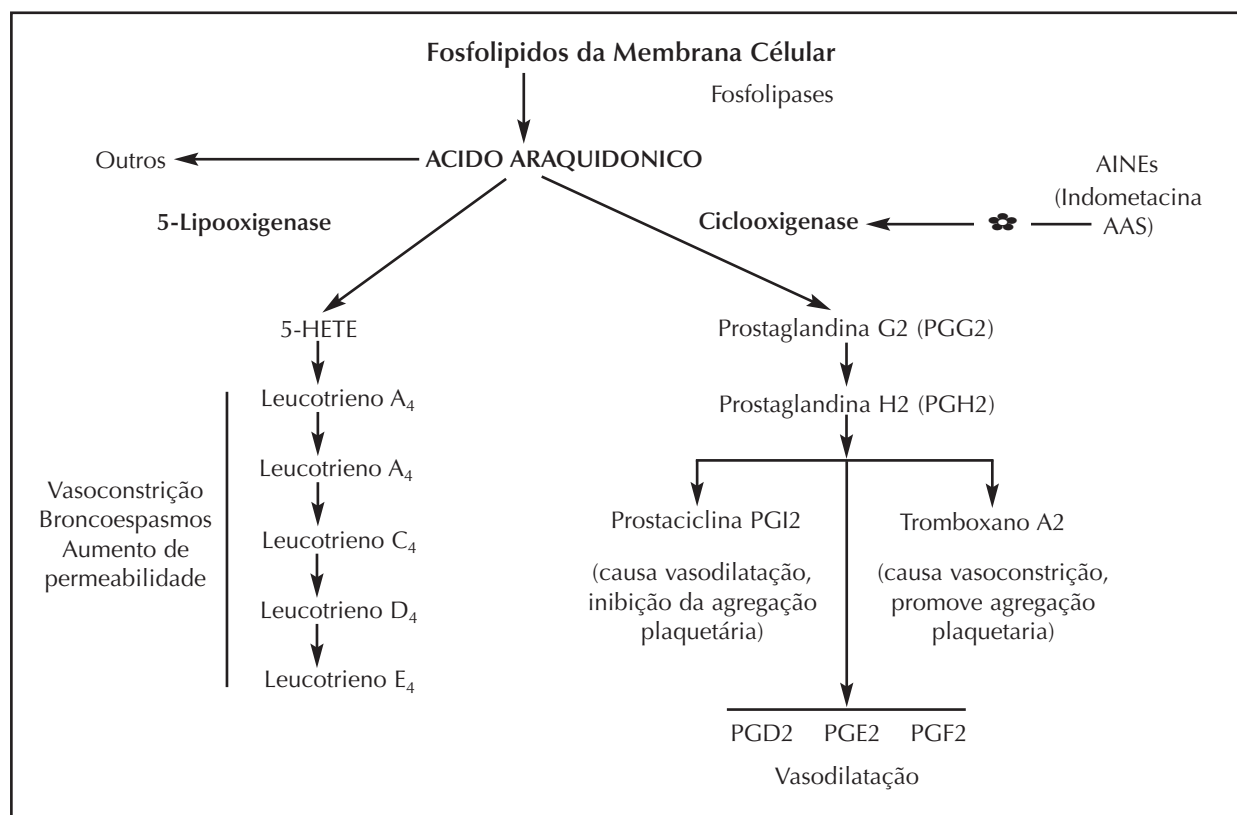
Os AINEs bloqueiam a dor através do seguinte mecanismo: Figura 1.

Ao analisar o esquema, podemos verificar que os AINEs (ex. indometacina e A.A.S. (ácido acetilsalicílico)) exercem a sua acção através da inibição da produção da enzima ciclooxigenase (cox), também conhecida por PGH (prostaglandina H) sintetase.

Actualmente conhecem-se duas isoformas de ciclooxigenases:

- Ciclooxigenase tipo 1 (cox-1) – fisiologicamente produzida pela maioria dos tecidos, é responsável pela libertação de prosta-

FIGURA 1
 Mecanismo de acção dos AINEs (3)



glandinas e de tromboxano, importantes na protecção da mucosa gástrica, na homeostase vascular e no funcionamento de outros sistemas fisiológicos.

- Ciclooxygenase tipo 2 (cox-2) - a sua produção é induzida por neurotoxinas, citocinas, promotores tumorais e endotoxinas de células inflamadas, e é o principal responsável pela elevada produção de prostaglandinas durante a inflamação, estimulando-a e gerando dor (5-10).

Por este grupo terapêutico (AINEs convencionais) actuar indiscriminadamente a nível de ambas as isoformas de ciclooxygenases (cox-1 e cox-2), surgiu recentemente um subgrupo terapêutico com maior especificidade para a cox-2, os coxibes, os quais demonstram ter uma efectiva acção analgésica e anti-inflamatória comparável à maioria dos AINEs não selectivos (11-14):

- Celecoxib (coxibe de 1ª geração) 200 a 400

mg/dia "per os" (PO) tem a mesma eficácia analgésica que o naproxeno (AINE convencional) 1000 mg/dia PO (15) e nas doses normais 3x dia PO o celecoxib tem semelhante eficácia a 75 mg de diclofenac (AINE convencional) 3x dia PO no tratamento da artrite reumatóide (16);

- Rofecoxib (coxibe de 1ª geração) 12,5 mg 1x dia PO, tem a mesma eficácia analgésica do que o naproxeno 500 mg 3x dia PO no tratamento da osteoartrite (17) e na dose de 25 mg 1x dia PO é tão eficaz como o naproxeno 500 mg 3x dia PO (18);
- Parecoxib de sódio (coxibe de 2ª geração) 20 a 40 mg (bolus único intra-venoso (IV)) é tão efectivo a nível analgésico como o cetarolac (AINE convencional) 30 mg IV e superior à morfina 4 mg IV (19-20). Nas doses de 20 e 40 mg/dia IV o parecoxib tem efeito semelhante ao cetarolac 60 mg IV (dose máxima recomendada) e uma

duração de acção analgésica superior (21);

- Valdecoxib (coxibe de 2ª geração) 5 a 10 mg/dia é tão efectivo como o naproxeno 500 mg 3x dia no tratamento da osteoartrite (22-23).

Um artigo de revisão realizado por Deeks JJ e colaboradores, refere que o celecoxib e os AINEs convencionais são equivalentes na efectividade analgésica em todos os resultados dos estudos que fizeram parte do referido artigo (14).

Mais de 3/4 dos 80.371 doentes que participaram no estudo "Advanced Arthritis Management" referiram que o tratamento com rofecoxib (12.5 ou 25 mg/dia) permitiu um melhor alívio da dor e uma maior duração de analgesia, relativamente aos fármacos vulgarmente utilizados (24).

Podemos deste modo constatar que o celecoxib e o rofecoxib têm uma eficácia bem comprovada e comparável aos AINEs convencionais mais potentes (25-26) e têm sido utilizados com eficácia nas seguintes situações:

- Artrite reumatóide (AR) e osteoartrite (OA), onde são actualmente mais utilizados (16-17; 27-37), nas cirurgias orais (29; 38), nas ortopédicas, ao septo nasal e sinus nasal (39), na pós minsectomia artroscópica do joelho (40), na cirurgia do nariz, do ouvido (41), na laparotomia cirúrgica (19; 42), na histerectomia (42) e noutras cirurgias em geral (20; 43-44), no entorse do tornozelo (45) e na dismenorreia primária (22; 27; 30; 41; 46-47).

O estudo EVA (Experience with Vioxx® in Arthritis) refere que cerca de 80% dos doentes com OA e com experiência farmacológica do seu tratamento, prefere o rofecoxib para o tratamento da mesma relativamente aos AINEs não selectivos ou a outras medicações específicas desta patologia, pois este tem uma boa capacidade analgésica e menos toxicidade gastrointestinal (GI) (48).

A partir de inúmeros resultados de ensaios clínicos foi possível constatar, que o rofecoxib é recomendado como terapêutica de primeira linha em doentes com OA, AR e dor lombar crónica e/ou que estejam em risco de toxicidade GI associada aos AINEs (24).

O "National Institute for Clinical Excellence" também recomendou recentemente o uso

de inibidores específicos de cox-2 para os doentes com artrite que corram o risco de complicações GI, mas não naqueles que tomam ácido acetilsalicílico profilacticamente (14).

Os coxibes além da sua capacidade analgésica nas artrites (OA e AR) possuem também propriedade protectoras das cartilagens articulares. Estudos sugerem que a inflamação induz efeitos adversos na cartilagem através da cox-2, estando esta envolvida na sua degradação, e que a cox-1 é importante para o funcionamento normal dos condrocitos. Os AINEs convencionais ao bloquearem a acção da cox-1, vão inibir a formação da matriz da cartilagem articular, acelerando a progressão da osteoartrite (49). O celecoxib tendo elevada especificidade para a inibição da cox-2 vai poder ter não só uma acção anti-inflamatória, mas também uma acção protectora da cartilagem, contribuindo para a restauração da integridade da matriz, modificando a evolução da doença (47; 50-52).

Estudos referem que o celecoxib também inibe fortemente a proliferação de RASFs (fibroblastos sinoviais da artrite reumatóide) através de um mecanismo desconhecido e no qual os restantes coxibes não têm demonstrado eficácia (51-52).

Os AINEs ao inibirem a produção da cox-1 constitutiva, reduzem a produção de prostaglandinas importantes na manutenção da integridade da barreira da mucosa gástrica, aumentando o risco da ocorrência de complicações GI, nomeadamente de úlceras pépticas e duodenais (13-53).

Estudos epidemiológicos estimam um risco de complicações GI 3 a 10 vezes superior em doentes a tomar AINEs convencionais relativamente aqueles que não os tomam (54-55), sendo a população idosa a mais atingida.

Os coxibes devido à sua selectividade têm indiscutivelmente muito menos efeitos adversos a nível GI e uma menor incidência de úlceras (perfurações, sangramento e obstruções), estando este facto comprovado por inúmeros estudos científicos (14; 16; 23-24; 55-57). Estima-se que os feitos indesejáveis causados pelos coxibes a nível GI fiquem reduzidos em cerca de 50% comparativamente ao uso de AINEs convencionais (56; 58-60),

no entanto, os doentes com elevado risco GI devem fazer terapêutica gastroprotectora mesmo quando tomam coxibes (60).

- o estudo VIGOR (VIOXX Gastrointestinal Outcomes), demonstrou que o uso de rofecoxib em substituição dos AINEs convencionais reduz significativamente os riscos de problemas GI (24);
- O estudo CLASS (Celecoxibe Long-term Arthristis Safety Study) demonstrou que o celecoxib tem sensivelmente os mesmos efeitos a nível GI que os AINEs convencionais (24; 61);
- O parecoxib de sódio administrado por via IV ou por via IM, é bem tolerado e seguro em doentes idosos saudáveis, e possui um menor risco de dano da mucosa gastroduodenal comparativamente ao cetarolac, o único AINE injectável autorizado nos EUA (62);
- O celecoxib 2 a 4 vezes a dose terapêutica recomendada, demonstra causar menor dispêpsia que as doses standard de diclofenac (63).

Os AINEs convencionais estão também associados à inibição da agregação plaquetária, o que pode causar um aumento do risco de hemorragias. Ao inibirem a cox-1, os AINEs convencionais impedem a activação da prostaglandina H₂ (PGH₂) responsável pela formação de tromboxano A₂ (TxA₂), um potente estimulador da agregação plaquetária provocando aumento do tempo de hemorragia (14; 41; 47; 53; 64). Este factor origina a que no período operatório e pós operatório (dor aguda), os AINEs convencionais, necessitem ser suspensos antes da cirurgia, o que não acontece com os coxibes que podem ser utilizados com efectiva eficácia analgésica na maioria dos doentes sem aumentarem o risco de hemorragia (24; 64-65):

- constatou-se que o celecoxib não altera a função plaquetária mesmo quando administrado em doses supra-terapêuticas, mais de 1200 mg/dia (47), mas que o rofecoxib em doentes que tenham elevado risco de ulcera péptica, poderá estar associado a hemorragias (66).
- no pós-operatório de uma cirurgia dentária, o rofecoxib demonstrou ter eficácia semelhante ao ibuprofeno e ao naproxeno e efi-

cácia analgésica superior ao diclofenac, ao celecoxib e à combinação paracetamol-codeína (24; 67).

- o uso de varfarina em simultâneo com o rofecoxib durante as cirurgias, não causa um aumento significativo da incidência de hemorragia no período operatório e pós-operatório (24);
- o parecoxib administrado intra-muscular (IM) e IV tem uma eficácia comparável ao cetarolac 60 mg e uma maior duração de acção analgésica no pós-operatório de uma cirurgia oral (68).
- a administração de uma dose única de celecoxib ou de rofecoxib em conjunto com a morfina após uma cirurgia de fusão na coluna vertebral, diminuiu a utilização de opióides e reduziu o uso de morfina nas 24 horas seguintes à cirurgia (24).

O uso de coxibes em associação com outros AINEs e/ou opióides no período operatório e pós-operatório torna-se vantajosa pois além de, como já foi referido, causar menores efeitos adversos a nível GI e de ser mais seguro a nível de hemorragia (69), permite também diminuir a quantidade de opióides necessária para atingir a analgesia (70), reduzindo a intensidade dos seus efeitos secundários extrapiramidais (sedação, depressão respiratória, náuseas, vômitos) e o desenvolvimento de tolerância (71).

O rofecoxib é um analgésico eficaz, quer administrado no pré ou no pós operatório (72) e estudos sugerem a possibilidade deste coxibe exercer a sua eficácia analgésica através de mecanismos periféricos e centrais (24). Verificou-se que o rofecoxib ao penetrar no sistema nervoso central (SNC), pode reduzir a resposta deste à síntese de prostaglandinas no local de resposta (41) e estudos recentes sugerem mesmo a presença de cox-2 nas vias nociceptivas do SNC (73).

A maioria dos doentes que tomam analgésicos para dores crónicas são como já foi anteriormente referido, os idosos, os quais normalmente têm uma elevada incidência de comorbilidade (hipertensão, diabetes, aterosclerose), o que eleva o risco de ocorrência de eventos a nível cardiovascular (74). Os inibidores seletivos da cox-2, como bloqueiam a síntese da prostaciclina (PGI₂), a qual possui acção vaso-

dilatadora, mas não inibem TxA2 plaquetário, originam um aumento da activação plaquetária (da adesão e da agregação), resultando num aumento da susceptibilidade à trombose e a eventos esquémicos (74-76).

Estudos demonstram a destabilização da tensão arterial (TA) e o surgimento de edema em doentes hipertensos após o início da terapêutica com inibidores específicos da cox-2 (77-78). O angioedema é um dos efeitos secundários do rofecoxib (79).

Demonstrou-se recentemente, que os coxibes, por outro lado, melhoram a função endotelial a nível da vasodilatação e reduzem (em pequeno grau) os sinais de inflamação e de stress oxidativo das doenças arteriais coronárias, o que contribui positivamente para a melhoria dos doentes com doenças cardiovasculares (74).

Os AINEs convencionais, por sua vez, como inibem o TxA2 não causam tão facilmente o desenvolvimento de eventos trombóticos, mas encontram-se no entanto associados a um aumento da TA. Este aumento da TA poderá, segundo alguns estudos, ser justificado pela acção das prostaglandinas na modulação de dois determinantes major da pressão sanguínea: vasoconstrição e controlo do fluido extracelular (80).

O conceituado estudo VIGOR, compara um AINE não selectivo (naproxeno) com um inibidor selectivo da cox-2 (rofecoxib) e conclui que:

- os doentes que recebem 50 mg/dia de rofecoxib aumentam a TA mais de 3,6 mm Hg do que os que fazem naproxeno 500 mg 2 a 3x dia (81-82) e que o rofecoxib em doentes com AR aumenta em cerca de 5 vezes a ocorrência de problemas cardiovasculares aterotrombóticos relativamente ao naproxeno (74);
- o rofecoxib causa aumento da TA e formação de edema nos doentes hipertensos que fazem inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECAs) (83) ou b-bloqueadores. Os antagonistas de cálcio e os diuréticos em monoterapia não parecem ser afectados por este fármaco (10; 84).

Os AINEs também atenuam a eficácia dos IECAs causando aumento da TA em doentes hipertensos entre 5 a 10 mm Hg. O celecoxib

parece não estar associado a um efeito tão significativo no aumento da TA em doentes tratados exclusivamente com IECAs (62). O estudo CLASS demonstrou existir uma menor incidência de hipertensão e de edema em doentes tratados com celecoxib do que em doentes tratados com AINEs não selectivos (15; 41; 84-85).

Estudos (86-87) referem ter verificado que não existe evidencia de que o rofecoxib provoque mais eventos cardiovasculares do que o placebo ou outros AINEs convencionais (com excepção do naproxeno). Outros estudos (70; 80-81) referem que os AINEs e os coxibes pioram sensivelmente com a mesma intensidade a insuficiência cardíaca e que ambos elevam a TA. Doentes a fazer rofecoxib aumentaram a TA mais do que os que fazem celecoxib, no entanto (84) o uso de celecoxib não deixa de requerer prudência nos doentes com elevado risco cardiovascular, nos quais se recomenda o uso de ácido acetilsalicílico em simultâneo com o celecoxib (85), assim como com os restantes inibidores selectivos da ciclooxigenase-2.

Como os coxibes não têm actividade antiplaquetária, podem por isso ser preferidos aos AINEs convencionais em doentes a receberem terapia antitrombótica (85), pois não exercem efeito cumulativo a nível da agregação plaquetária. Nos casos em que os doentes com problemas a nível de agregação plaquetária já estejam a fazer terapia com AINEs convencionais, não há razão para ser administrado ácido acetilsalicílico pois os AINEs conferem o efeito antitrombótico necessário (81); outros estudos referem que o naproxeno tem função antiplaquetária em dose de 500 mg/dia, mas que os restantes AINEs convencionais têm uma acção antiplaquetária fraca ou inconstante (82).

Alguns AINEs convencionais, ao inibirem a cox-1 por vezes exacerbam determinadas doenças respiratórias. Este fenómeno ocorre com maior frequência com a utilização de ácido acetilsalicílico e afecta cerca de 10 a 20 % dos asmáticos. Como alternativa recomenda-se para estes casos o uso de paracetamol ou dos novos coxibes que são seguros e bem tolerados por doentes susceptíveis a esta patologia (8; 86).

Estudos referem também que não se verificam reacções cruzadas entre o ácido acetilsalicílico e o celecoxib em doentes susceptíveis a “doenças respiratórias exacerbadas pelo ácido acetilsalicílico” (86). O rofecoxib também parece não apresentar reacções cruzadas nem com o ácido acetilsalicílico nem com AINEs convencionais, mostrando-se igualmente seguro no que se refere aos efeitos adversos (essencialmente a nível cutâneo) provocados por estes fármacos (87-89);

Os AINEs convencionais são também apontados como causadores de broncoespasmos (90).

Estudos sobre a utilização de AINEs na área oncológica constataram que muitas neoplasias primárias e metastases, produzem a cox-2, o que a torna correlacionável com o nível de angiogénese (7; 31; 91), com a resistência à apoptose e com a imunossupressão sistémica do tumor, podendo mesmo ser considerada um indicador do nível de invasão da neoplasia (37; 91).

Como a cox-2 é necessária para o crescimento eficiente das células neoplásicas, a sua supressão pode promover a apoptose e a inibição da angiogénese (31; 92) o que confere aos AINEs convencionais e aos coxibes uma acção preventiva do cancro, tornando a sua escolha preferível aos opióides no controlo da dor neoplásica, pois para além dos potenciais benefícios a nível quimiopreventivo, não causam os efeitos adversos dos opióides (náuseas, vómitos, sedação), os quais podem ser exacerbado pelas neoplasias (2; 93).

O consumo regular de AINEs tem sido constantemente associado à diminuição da incidência e da mortalidade por neoplasias GI (92; 94-95); como exemplo a bibliografia refere que “a administração de sulindac (AINE não selectivo) conseguiu fazer regressar lesões do cólon premalignas” e que “os doentes com tumores sólidos a nível GI em estado avançado, quando tratados com indometacina sobrevivem 3 vezes mais que os doentes que não a recebem”.

Verificou-se que os coxibes estão actualmente a ser utilizados na prevenção e/ou tratamento de cancros (96), nomeadamente do cólon (2; 7), da mama (97), do esófago (98), de linhas celulares cancerígenas epiteliais e

hematopoiéticas (99) e no tumor cerebral neuroectodermal (100).

O cancro colon-rectal é uma das formas de cancro visceral com maior possibilidade de prevenção e é a 2ª maior causa de morte por cancro nos EUA. A maioria dos cancros cólon rectais surgem a partir de pólipos adenomatosos e a sua identificação e remoção precoce, previnem o desenvolvimento desta neoplasia (94). A cox-2 é expressa nos adenomas do cólon e a sua inibição pelos AINEs, em particular pelo celecoxib, demonstrou fazer regressar o tamanho e o número dos pólipos na polipoidose adenomatosa familiar (94-95; 101). Verificou-se que após tratamento com celecoxib 400 mg 3x dia durante 6 meses houve uma redução significativa nos pólipos duodenais (102), o que se deve à acção citotóxica deste fármaco nos tumores sólidos (31; 103), o qual está descrito como indutor da apoptose das células cancerígenas do cancro do colon (104).

A F.D.A. dos EUA aprovou a administração de inibidores da cox-2 para o tratamento de pólipos adenomatosos.

Verificou-se que o celecoxib é também eficaz na supressão do crescimento de células tumorais do tumor cerebral neuroectodermal (o tumor mais maligno na infância), o qual expressa a cox-2 6 a 7 vezes mais do que o tecido cerebral saudável. O rofecoxib também demonstrou ter alguma eficácia mas menor do que a do celecoxib (100).

Os coxibes assumem deste modo um importante papel no tratamento da dor crónica associada ao cancro, quer se utilizem em monoterapia ou em associação (2) tendo demonstrado aditividade e sinergismo de acção quando utilizados com citotóxicos, com agentes moleculares alvo e com radiação iónica oncológica (91; 94; 105).

Como os coxibes (ex. celecoxib e parecoxib) têm metabolização hepática (106) seria de prever a ocorrência de interacção com outros fármacos que também fossem substratos dos mesmos citocromos hepáticos. No entanto, dos escassos estudos efectuados sobre estes temas, extraíram-se os seguintes resultados:

- um único bolus de parecoxib não altera os parâmetros farmacocinéticos, nem farma-

QUADRO 1

Características mais relevantes da comparação dos AINEs não selectivos com os AINEs inibidores selectivos da cox-2

| Características | AINEs não selectivos | AINEs inibidores selectivos da cox-2 |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
| Aumento do risco de ulceração GI | Aumentado | Não se verifica |
| Inibição da agregação plaquetária | Aumentado | Não se verifica |
| Aumento do risco cardiovascular | Não se verifica | Aumentado |
| Eficácia na analgesia (dor aguda e dor crónica) | BOA | Boa |
| Utilização no perioperatório | Não se recomenda ou Uso com precaução | Recomendado (em associação) |

codinâmicos de um bolús de propofol, fármaco bastante utilizado nas cirurgias (107);

- a rifampina como induz a actividade metabólica hepática geral, pode diminuir a concentração de rofecoxib (85);
- O rofecoxib em doses de 12.5, 25 e 50 mg por dia não tem efeito na concentração plasmática, nem na clearance renal do metotrexato em doentes com artrite reumatóide (108);
- Um única administração de um bolus IV de parecoxib não altera a farmacocinética e a farmacodinâmica do midazolam (109).
- O rofecoxib não altera a farmacocinética nem a eficácia dos anticoncepcionais orais (110).

Outros efeitos secundários dos AINEs convencionais versus coxibes:

- O eritema multiforme é uma reacção inflamatória aguda da pele que pode ser causada por fármacos, principalmente por sulfo-

namidas e seus derivados; o celecoxib sendo um derivado das sulfonamidas (87; 111) está contra-indicado em quem possui alergia as sulfonamidas, pois embora estas alergias sejam raras, quando ocorrem podem tornar-se graves. O celecoxib causa em cerca de 80% mais reacções alérgicas que o rofecoxib (87);

- Foram relatados casos de desenvolvimento de nefrite aguda intersticial alérgica aguda causada pelo celecoxib (112-113);
- A cox-1 e os AINEs causam toxicidade renal, o que origina diminuição da função renal (21; 53; 90; 114);
- Segundo os registos da Organização Mundial de Saúde/Centro de Monitorização do Uppsala o rofecoxib apresenta maior toxicidade renal que o celecoxib e que outros AINEs (115). Outro estudo refere que os efeitos adversos a nível renal é semelhante entre o celecoxib, o rofecoxib e os AINEs (116);

QUADRO 2

Comparação de algumas características farmacodinâmicas e farmacocinéticas de AINEs (122)

| AINEs | IC50 (COX-1/COX-2) | t max (h) | t _{1/2} (h) | Dose Terapêutica (mg) | | |
|--------------|-------------------------|------------------|-------------------------|-----------------------|------------------|--------------------------|
| | | | | OA | AR | Dor |
| Valdecoxib | 30 | 2-3 PO | 8 | 10 1x/dia | 10-20 1x/dia | 20-40 1x/dia ou 3xdia |
| Parecoxib | Prodroga valdecoxibe | 0,5 IV 1,5 IM | 0,5 | — | — | 20-40 1x/dia |
| Etoricoxib | 106 | 1-1,5 PO | 22 | 30-60 1x/dia | 90-120 1x/dia | 120 1x/dia |
| Celecoxib | 7,6 | 2-4 PO | 8-12 | 100 2x/dia | 200 2x/dia | 400, 200 2x/dia |
| Rofecoxib | 35 | 2-3 PO | 17 | 12,5 1x/dia | 25 1x/dia | 50 1x/dia |
| Indometacina | 0,4 | 2 PO | 2-3 | 25-50 3x/dia | 25-50 3x/dia | — |

IC50- 50% dose inibitória; t max- tempo até atingir cc máxima; t_{1/2}- tempo meia-vida

Os fármacos apresentados neste quadro resumo são os coxibes de 1ª geração (celecoxib e rofecoxib), de 2ª geração, com maior selectividade para a cox-2 (valdecoxib, parecoxib, etoricoxib) e um AINE não selectivo (indometacina).

- Não se recomenda a utilização de rofecoxib e de celecoxib em doentes com problemas marcados a nível renal (116-118). Doses terapêuticas de coxibes tem vindo a ser associadas a casos ocasionais de falência renal aguda (72).
- Os coxibes estão a ser utilizados no tratamento e prevenção da doença de Alzheimer, estudos demonstraram uma significativo menor risco de surgimento da doença de Alzheimer em doentes com história de uso prolongado de AINEs. Isto sugere a possibilidade da cox-2 fazer parte da etiologia da doença de Alzheimer, pois a expressão desta enzima pode ser rapidamente induzida pelas células nervosas danificada (2);
- O celecoxib ajuda a risperidona no tratamento da esquizofrenia (119);
- Os doente com lúpus eritematoso sistémico podem ser segura e efectivamente tratados com o celecoxib; outros estudos serão necessários para comprovar a efectividade e a segurança de todos os AINEs no tratamento de doente com lúpus eritematosos sistémico (120);
- É mais seguro o uso de celecoxib em mulheres grávidas com dores de parto antes do termino da gravides (24 – 34 semanas) do que o uso de indometacina (121).

Conclusão

Sendo os inibidores da cox-2 um subgrupo farmacológico com forte potencialidades de se tornar uma das primeiras escolhas no tratamento da dor crónica e aguda em doentes com risco de problemas a nível GI, apresenta-se em seguida (quadro 2) com o resumo comparativo das principais características farmacodinâmicas e farmacocinéticas dos coxibes e de um AINE convencional.

Podemos desta forma concluir que os AINEs convencionais causam indiscutivelmente uma maior elevação do risco de complicações a nível gastrointestinal (principalmente de úlceras GI) e provocam um aumento da inibição da agregação plaquetária (elevando o risco de hemorragia), efeitos adversos esses que ficam significativamente reduzidos com o uso de coxibes.

Os coxibes por sua vez causam um maior aumento dos riscos de desenvolvimento de problemas do foro cardiovascular, pois além de elevarem a tensão arterial, tal como os AINEs convencionais, aumentam a propensão para o desencadeamento de eventos trombóticos, razão pela qual a sua utilização em doentes com risco cardiovascular aumentado esteja desaconselhada.

Os coxibes tal com os AINEs convencionais são eficazes no tratamento da inflamação e da dor, tendo sido já demonstrada a sua vantajosa utilização como alternativa aos AINEs não selectivos, no tratamento de doenças crónicas como a OA e a AR, devido à sua maior segurança GI, importante nas terapias de longa duração e nas patologias em que a população idosa é a mais afectada, pelo que os custos (directos e indirectos) se torna um factor a ponderar na vantagem terapêutica que a escolha possa proporcionar.

Bibliografía

1. Direcção-Geral de Saúde. Circular Normativa Nº9/DGCG de 14/6/2003.
2. Staats PS. Pain Management and Beyond: evolving Concepts and Treatment Involving Cyclooxygenase Inhibition. *Journal of pain and symptom Management* 2002; 24:S4-S9.
3. Neto GI. Dor e Inflamações – soluções actuais (editorial). *Offarm Abril/Maio* 2003.
4. Mamdani M, Rochon PA, Juurlink DN, et al. Observational study of upper gastrointestinal haemorrhage in elderly patients given selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Papers BMJ* 2002; 325:1-6.
5. Kurumbail RG, Stevens AM, Gierse JK, et al. Structural basis for selective inhibition of cyclooxygenase-2 by anti-inflammatory agents. *Nature* 1996; 384:19-26.
6. Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *National Academy of Sciences* 1998; 95:1313-1318.
7. Crofford LJ. COX-1 and COX-2 Tissue Expression: Implications and Predictions. *J Rheumatol* 1997;(supl 49)24:15-19.
8. Szczeklik A, Nizankowska E, Mastalerz L, Szabo Z. Analgesics and Asthma. *American Journal of Therapeutics* 2002; 9:233-243.
9. Bachmeyer C, Vermeulen C, Habki R, Blay F, Leynadier F. Acetaminophen (Paracetamol) – Induced Anaphylactic Shock. *South Med J* 2002;95(7):759-760.
10. Harris SI, Kuss M, Hubbard RC, Goldstein JL. Upper Gastrointestinal Safety Evolution of Parecoxib Sodium, a New Parental Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor, Compared with Ketorolac, Naproxen, and Placebo. *Clinical Therapeutics* 2001;23(9): 1422-1428.
11. Turnheim K. Coxibs:cyclooxygenase-2 inhibitors. *Wien Klin Wochenschr* 2001;113(15-16):558-65.
12. Kartz N. Coxibs: Evolving Role in Pain Management. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(Suppl 1):15-24.
13. Ekman EF, Fiechtner JJ, Levy S, Fort JG. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Orthopedics* 2002;445-451.
14. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *Papers BMJ* 2002;325:6-19.

15. White WB, Kent J, Taylor A, Verburg KM, Lefkowitz JB, Whelton A. Effects of celecoxib on Ambulatory Blood Pressure in Hypertensive Patients on ACE Inhibitors. *Hypertension* 2002;39:929-934.
16. Chan FK, Hung LC, Suen BY, et al. Celecoxib versus diclofenac and omeprazole in reducing the risk of recurrent ulcer bleeding in patients with arthritis. *N Engl J Med.* 2002;347(26):2162-4.
17. Myllykangas-Luosujarvi R, Lu HS, Chen SL, et al. Comparison of low-dose rofecoxib versus 1000 mg naproxen in patients with osteoarthritis. *Scand J Rheumatol* 2002; 31(6):337-44.
18. Geusens PP, Truitt K, Sfikakis P, et al. A placebo and active comparator-controlled trial of rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 2002;31(4):230-8.
19. Barton SF, Langeland FF, Snabes MC, et al. Efficacy and safety of intravenous parecoxib sodium in relieving acute postoperative pain following gynecologic laparotomy surgery. *Anesthesiology* 2002;97(2):306-14.
20. Rasmussen GL, Steckner K, Hogue C, Torri Sarah, Hubbard RC. Intravenous parecoxib sodium for acute pain after orthopedic knee surgery. *Am J Orthop* 2002;31(6):336-43.
21. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard RC. A Double-Blind, Randomized Comparison of Intramuscularly and Intravenously Administered Parecoxib Sodium Versus Ketarolac and Placebo in a Post-Oral Surgery Pain Model. *Clinical Therapeutics* 2001;23(7):1018-1031.
22. Ormrod D, Wellington K, Wagstaff AJ. Valdecoxib. *Drugs* 2002;62.
23. Kivitz A, Eisen G, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Randomized placebo-controlled trial comparing efficacy and safety of valdecoxib with naproxen in patients with osteoarthritis. *J Fam Pract* 2002;51(6):530-7.
24. Williams B, Hochberg MC, Zacher J. Coxibes – sucesso provado no controlo da dor (editorial). *Patient Care* 2002 Novembro.
25. Mohammed F, Smith AD. Cholestatic hepatitis in association with celecoxib. Classification of drug associated liver dysfunction is questionable. *BMJ* 2002;325:220.
26. Jain KK, Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Exp. Opin. Invest. Drugs* 2000;9(11):2717-2723.
27. Baker DE. Valdecoxib. *Ver Gastroenterol Disord* 2002;2(3):116-25.
28. Garden S, Fidan D, Frankish R, et al. Rofecoxib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Ver* 2002;(3):CD003685.
29. Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, et al. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2002;24(4):490-503.
30. Gotta AW. Valdecoxibe (Pharmacia). *Curr Opin Drugs* 2002;3(2):240-5.
31. Blanke CD. Celecoxib with chemotherapy in colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 2002;16(4 suppl 3):17-21.
32. Schnitzer TJ. Update of ACR guidelines for osteoarthritis: role of the coxibs. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(4 Suppl):S24-30.
33. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *J Int Med Res* 2001;29(6):467-79.
34. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in the osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *JAMA* 2002;287(1):64-71.
35. Steinfeld S, Poriau S. Patient and physician satisfaction with rofecoxib in osteoarthritis: results of the EVA (experience with vioxx in arthritis) survey. *Curr Med Res Opin* 2001; 17(2):81-87.
36. Celecoxib in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: new preparation. As disappointing as rofecoxib. *Prescrire Int* 2001;10(52):46-9.
37. Weaver AL. Rofecoxib: clinical pharmacology and clinical experience. *Clin Ther* 2001;23(9):1323-38.
38. Daniels SE, Desjardins PJ, Talwalker S, Recker DP, Verburg KM. The analgesic efficacy of valdecoxib vs oxycodone/acetaminophen after oral surgery. *J Am Dent Assoc*

- 2002;133(5):611-21.
39. Turan A, Emet S, Karamanlioglu B, Memis D, Turan N, Pamukcu Z. Analgesic effects of rofecoxib in ear-nose-throat surgery. *Anesth Analg* 2002;95(5):1308-11.
 40. Reuben SS, Bhopatkar S, Maciolek H, Joshi W, Sklae J. The preemptive analgesic effect of rofecoxib after ambulatory arthroscopic knee surgery. *Anesth Analg* 2002; 94(1):55-9.
 41. Sinatra R. Role of COX-2 –Inhibitors in the Evolution of Acute Pain Management. *Journal of Pain and Symptom Management* 2002;24:S18-S27.
 42. Meyer R. Rofecoxib reduces perioperative morphine consumption for abdominal hysterectomy and laparoscopic gastric banding. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30(3):389-90.
 43. Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, Verburg KM, Woolf CJ. A single preoperative oral dose of valdecoxibe, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain. *Anesthesiology* 2002;97(3):565-73.
 44. Fricke J, Varkalis J, Zwillich S, et al. Valdecoxib is more efficacious than rofecoxibe in the relieving pain associated with oral surgery. *Am J Ther* 2002;9(2):89-97.
 45. Ekman EF, Fiechtner JJ, Levy S, Fort JG. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop* 2002; 31(8):445-51.
 46. Daniels SE, Talwalker S, Torri S, Snabes MC, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxibe, a cyclooxygenase-2-specific inhibitor, is effective in treating primary dysmenorrhea. *Obstet Gynecol* 2002;100(2):350-8.
 47. Wilner KD, Rushing M, Walden C, et al. Celecoxib Does not Affect the Antiplatelet Activity of Aspirin in Healthy Volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1027-1030.
 48. Steinfeld S, Bjorke PA. Results from a patient survey to assess gastrointestinal burden of non-steroidal anti-inflammatory drug therapy contrasted with a review of data from EVA to determine satisfaction with rofecoxib. *Rheumatology (Oxford)* 2002;41 Supp 1:23-7.
 49. Tindall EA, Sharp JT, Burr A, et al. A 12-Month, Multicenter, Prospective, Open-Lael trial of Radiografic Analysis of Disease Progression in Osteoarthritis of the Knee or Hip in Patients Receiving Celecoxib. *Clinical Therapeutics* 2002;24(12):2051-2063.
 50. Mastbergen SC, Lafeber FPJG, Bijlsma JWJ. Selective cox-2 inhibition prevents proinflammatory cytokine-induced cartilage damage. *Rheumatology* 2002;41:801-808.
 51. Scheiman JM. Gastrointestinal outcomes: evidence for risk reduction in patients using coxibs. *Am J Manag Care* 2002; 8 (17 suppl):S518-28.
 52. Kusunoki N, Yamazaki R, and Kawai S. Induction of Apoptosis in Rheumatoid Synovial Fibroblast by Celecoxib, but Not by Other Selective Cyclooxygenase 2 Inhibitors. *Arthritis e Rheumatism* 2002;46(12): 3159-3167.
 53. Noveck RJ, Laurent A, Kuss M, Talwalker S, Hubbard CR. Parecoxib Sodium does not Impair Platelet Function in Healthy Elderly and Non-Elderly Individuals. *Clin Drug Invest* 2000;21(7):465-476.
 54. Faustino A (editorial). Osteoartrose-Aspectos práticos para a clínica diária. *UPDATE Janeiro de 2003*.
 55. Harris SI, Kuss M, Hubbard RC, Goldstein JL. Upper Gastrointestinal Safety Evolution of Parecoxib Sdium, a New Parental Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor, Compared with Ketorolac, Naproxen, and Placebo. *Clinical Therapeutics* 2001;23(9):1422-1428.
 56. Laine L. Gastrointestinal safety of coxibs and outcomes studies: what's the verdict? *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4 Suppl):S5-10.
 57. Watson DJ, Harper SE, Zhao PL, Bolognese JA, Simon TJ. Gastrointestinal medications and procedures in osteoarthritis patients treated with rofecoxib compared with nonselective NSAIDs. *Med Gen Med* 2001; 3(4):6.
 58. McKenna F, Arguelles L, Burke T, Lefkowitz J, Geis GS. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the tratement of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20(1):35-43.

59. Kim BK, Scheiman JM (editorial). Infecção pelo H.Pylori em doentes a fazerem terapêuticas a longo praso com AINEs. *Patient Care* 2003;8:67-68.
60. Hunt RH, Barkun AN, Baron D, et al. Recommendations for the appropriate use of anti-inflammatory drugs in the era of the coxibs: defining the role of gastroprotective agents. *Can J Gastroenterol* 2002; 16(4):231-40.
61. Bombardier C. An evidence-based evaluation of the gastrointestinal safety of coxibs. *Am J Cardiol.* 2002;89(6A):3D-9D.
62. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, et al. Upper GI mucosa effects of parecoxib sodium in healthy elderly subjects. *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):65-71.
63. Goldstein JL, Eisen GM, Burke TA, Peña BM, Lefkowitz J, Geis S. Dyspepsia tolerability from the patients' perspective: a comparison of celecoxib with diclofenac. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16(4):819-27.
64. Desjardins PJ, Grossman EH, Kuss ME, et al. The Injectable Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor Parecoxib Sodium Has Analgesic Efficacy When Administred Preoperatively. *Anesth Analg* 2001;93:721-7.
65. Tang J, Li S, White PF, et al. Effect of parecoxib, a novel intravenous cyclooxygenase type-2 inhibitor, on the postoperative opioid requirement and quality of pain control. *Anesthesiology* 2002;96(6):1305-9.
66. Freedman GM, Kreitzer JM, Badola R. Rofecoxib-associated upper gastrointestinal bleed: a case report. *Mt Sinai J Med* 2002;69(1-2):105-6.
67. Chang DJ, Fricke JR, Bird SR, Bohidar NR, Dobbins TW. Rofecoxib versus codeine/acetaminophen in postoperative dental pain: a double-blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 2001;23(9):1446-55.
68. Daniels SE, Grossman EH, Kuss ME, Talwalker S, Hubbard CR. A double-blind, randomized comparison of intramuscularly and intravenously administered parecoxib sodium versus Ketorolac and placebo in a post-oral surgery model. *Clin Ther* 2001; 23(7):1018-31.
69. Leese PT, Talwalker S, Kent JD, Recker DP. Valdecoxibe does not impair platelet function. *Am J Emerg Med* 2002;20(4):275-81.
70. Camu F, Beecher T, Recker DP, Verburg KM. Valdecoxib, a cox-2-specific inhibitor, is na efficacious, opioid-sparing analgesic in patients undergoing hip arthroplasty. *Am J Ther* 2002;9(1):43-51.
71. White PF. The Role of Non-Opiod Analgesic Techniques in the Management of Pain After Ambulatory Surgery. *Anesth Analg* 2002;94:577-85.
72. Reuben SS, Fingerroth R, Krushell R, Maciolek H. Evaluation of the safety and efficacy of the perioperative administration of rofecoxibe for total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002;17(1):26-31.
73. Samad TA, Moore KA, Sapirstein A, Billet S, et al. Interleukin-1b-mediated induction of Cox-2 in the CNS contributes to inflammatory pain hypersensitivity. *Nature* 2001; 410:471-475.
74. Chenevard R, Hurlimann D, Béchir, et al. Selective COX-2 Inibition Improves Endothelial Funcion in Coronary Artery Disease. Cardiovascular Center, Cardiology and Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, and Institute for Clinical Chemistry, Kantonsspital St Gallen, Switzerland. 2003;107.
75. Jaeschke R, Gajewski P, Brozek J. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2002;106(5):18.
76. White WB, Faich G, Whelton A, et al. Comparison of Thromboembolic Events in Patients Treated With Celecoxib, a Cyclooxygenase-2 Specific Inhibitor, Versus Ibuprofen or Diclofenac. *Am J Cardiol* 2002; 89:425-430.
77. Graham GG, Graham RI, Day RO. Comparative analgesia, cardiovascular and renal effects of celecoxib, rofecoxib and acetaminophen (paracetamol). *Curr Pharm Des* 2002;8(12):1063-75.
78. Osterhaus JT, Burke TA, May C, Wentworth C, Whelton A, Bristol S. Physician-Reported Management of Edema and Destabilized Blood Pressure in Cyclooxygenase-2-Specific Inhibitor Users with Osteoarthritis and Treated Hypertension. *Clin Ther* 2002; 24(6):969-989.
79. Kumar NP, Wild G, Ramasamy KA, Snape J.

- Fatal haemorrhagic pulmonary oedema and associated angioedema after the ingestion of rofecoxib. *Postgrad Med J* 2002; 78(921):439-40.
80. Dilger K, Herrlinger C, Peters J, et al. Effects of Celecoxib and Diclofenac on Blood Pressure, Renal Function, and Vasoactive Prostanoids in Young and Elderly Subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:985-994.
 81. Cardiovascular adverse effects of coxibs. *Prescrire Int* 2002; 11(62):181-2.
 82. Konstam MA, Weir MR. Current perspective on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleve Clin J Med* 2002;69 (Suppl 1):S147-52.
 83. White WB, Kent J, Taylor A, et al. Effects of celecoxib on ambulatory blood pressure in hypertensive patients on ACE inhibitors. *Hypertension* 2002;39(4) : 929-34.
 84. Whelton A, White WB, Bello AE, et al. Effects of celecoxib and rofecoxib on blood pressure and edema in patients > or = 65 years of age with systemic hypertension and osteoarthritis. *Am J Cardiol* 2002;90(9):959-63.
 85. Garnett WR. Clinical implications of drug interaction with coxibs. *Pharmacotherapy* 2001;21(10):1223-32.
 86. Woessner KM, Simon RA, Stevenson DD. The Safety of Celecoxib in Patients With Aspirin-Sensitive Asthma. *Arthritis e Rheumatism* 2002;46(8):2201-2206.
 87. Wiholm BE. Identification of sulfonamide-like adverse drug reactions to celecoxib on the World Health Organization database. *Curr Med Res Opin* 2001;17(3):210-6.
 88. Quiralte J, Saenz de San Pedro B, Florido JJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib in patients with NSAID-induced cutaneous reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89(1):63-6.
 89. Nettis E, Di PR, Ferrannini A, Tursi A. Tolerability of rofecoxib in patients with cutaneous adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88(3):331-4.
 90. Stoltz RR, Harris SI, Kuss ME, et al. Upper GI Mucosal Effects of Parecoxib Sodium in Healthy Elderly Subjects. *Am J Gastroenterol* 2002;97(1):65-71.
 91. Koki AT, Masferrer JL. Celecoxib: a specific COX-2 inhibitor with anticancer properties. *Cancer Control* 2002;9(2 Suppl):28-35.
 92. Leahy KM, Ornberg RL, Wang Y, Zweifel BS, Koki AT, Masferrer JL. Cyclooxygenase-2 inhibition by celecoxib reduces proliferation and reduces apoptosis in angiogenic endothelial cells in vivo. *Cancer Res* 2002;62(3):625-31.
 93. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of Selective Cyclooxygenase-2 Inhibitors in inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97(4): 910-914.
 94. Rex DK. Screening for colon cancer and evaluation of chemoprevention with coxibs. *J Pain Symptom Manage* 2002;23(4 Suppl):S41-50.
 95. Grosch S, Tegeder I, Niederberger E, Brautigam L, Geisslinger G. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective cox-2 inhibitor celecoxib. *FASEB J* 2001;15(14): 2742-4.
 96. Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances antitumor efficacy and reduce diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Res* 2002;62(20):5778-84.
 97. Howe LR, Subbaramaiah K, Patel J, et al. Celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, protects against human epidermal growth factor receptor 2 (HER-2)/neu-induced breast cancer. *Cancer Res* 2002;62(1): 5405-7.
 98. Kaur BS, Khamnehei N, Irvani M, Namburu SS, Lin O, Triadafilopoulos G. Rofecoxib inhibits cyclooxygenase 2 expression and activity and reduce cell proliferation in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2002;123(1):60-7.
 99. Waskewich C, Blumenthal RD, Li H, Stein R, Goldenberg DM, Burton J. Celecoxib exhibits the greatest potency amongst cyclooxygenase (cox) inhibitors for growth inhibition of cox-2-negative hematopoietic and epithelial cell lines. *Cancer Res* 2002; 62(7):2029-33.
 100. Patti R, Gumired K, Reddanna P, Sutton NL, Phillips PC, Reddy CD. Overexpression of cyclooxygenase-e (cox-2) in human primitive neuroectodermal tumors: effect of

- celecoxib and rofecoxib. *Cancer Lett* 2002; 180(1):13-21.
101. North GL. Celecoxib as adjunctive therapy for treatment of colorectal cancer. *Ann Pharmacother* 2001;35(12):1638-43.
 102. Phillips RK, Wallace MH, Lynch PM, et al. A randomised, double blind, placebo controlled study of celecoxib, a selective cyclooxygenase 2 inhibitor, on duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis.
 103. Blumenthal RD, Waskewich C, Goldenberg DM, Lew W, Flefleh C, Burton J. Chronotherapy and chronotoxicity of the cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, in athymic mice bearing human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2001;7(10):3178-85.
 104. Arico S, Pattingre S, Bauvy C, et al. Celecoxib induces apoptosis by inhibiting 3-phosphoinositide-dependent protein Kinase-1 activity in the human colon cancer HT-29 cell line. *J Biol Chem* 2002;277(31):27613-21.
 105. Dicker AP, Williams TL, Grant DS. Targeting angiogenic processes by combination rofecoxib and ionizing radiation. *Am J Clin Oncol* 2001;24(5):438-42.
 106. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 2002;325(7365):619.
 107. Ibrahim A, Park S, Feldman J, Karim A, Kharasch ED. Effects of Parecoxib, a Parenteral COX-2-specific Inhibitor, on the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. *Anesthesiology* 2002;96(1):88-95.
 108. Schwartz JI, Agrawal NG, Wong PH, et al. Lack of pharmacokinetic interaction between rofecoxib and methotrexate in rheumatoid arthritis patients. *J Clin Pharmacol* 2001;41(10):1120-30.
 109. Ibrahim A, Karim A, Feldman J, Kharasch E. The influence of parecoxib, a parenteral cyclooxygenase-2 specific inhibitor, on the pharmacokinetics and clinical effects of midazolam. *Anesth Analg* 2002 ;95(3):667-73.
 110. Schwartz JI, Wong PH, Porras AG, Ebel DL, Hunt TR, Gertz BJ. Effect of rofecoxib on the pharmacokinetics of chronically administered oral contraceptives in healthy female volunteers. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(2):215-21.
 111. Ernst EJ, Egge JA. Celecoxib-induced erythema multiforme with glyburide cross-reactivity. *Pharmacotherapy* 2002;22(5):637-40.
 112. Alper AB, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002;40(5):1086-90.
 113. Henao J, Hisamuddin I, Nzerue CM, Vasandani G, Hewan-Lowe K. Celecoxib-induced acute interstitial nephritis. *Am J Kidney Dis* 2002;39(6):13313-7.
 114. Tang J, Li S, White PF, et al. Effect of Parecoxib, a Novel Intravenous Cyclooxygenase Type-2 Inhibitor, on the Postoperative Opioid Requirement and Quality of Pain Control. *Anesthesiology* 2002;96:1305-9.
 115. Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, Whelton A, Arellano FM. A comparison of renal-related adverse drug reaction between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Center safety database. *Clin Ther* 2001;23(9):1478-91.
 116. Gertz BJ, Krupa D, Bolognese JA, Sperling RS, Reicin A. A comparison of adverse renovascular experience among osteoarthritis patients treated with rofecoxib and comparator non-selective non-steroidal anti-inflammatory agents. *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):82-91.
 117. Ahmad SR, Kortepeter C, Brinker A, Chen M, Beitz J. Renal failure associated with the use of celecoxibe and rofecoxib. *Drug Saf* 2002;25(7):537-44.
 118. Alkhuja S, Menkel RA, Alwarshetty M, Ibrahimbacha AM. Celecoxib-induced non-liguric acute renal failure. *Ann Pharmacother* 2002;36(1):52-4.
 119. Muller N, Riedel M, Scheppach C, et al. Beneficial antipsychotic effects of celecoxib add-on therapy compared to risperidone alone in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002;159(6):1029-34.
 120. Lander AS, Wallace DJ, Weisman MH. Celecoxib for systemic lupus erythematosus: case series and literature review of the use of NSAIDs in SLE. *Lupus* 2002;

11(6):340-7.
121. Stika CS, Gross GA, Leguizamon G, et al.
A prospective randomized safety trial of
celecoxib for treatment of preterm labor.

Am J Obstet Gynecol 2002;187(3):653-60.
122. Stichtenoth DO, Frolich JC. The Second
Generation of COX-2 Inhibitors. Drugs
2003;63(1):33-54.

Las interacciones como causa de producción de efectos adversos en pacientes tratados con antibióticos

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;4:51-59

KANENGUISER P

Centro de Información de Medicamentos (CENIME)
Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad de Buenos Aires. Argentina

Resumen

Una de las causas por las que pueden producirse efectos adversos o alteraciones en la eficacia de los medicamentos son las interacciones entre medicamentos. Su prevención y/o detección precoz, permitirán por lo tanto evitar una disminución de la respuesta terapéutica o un aumento de la toxicidad de los fármacos. Para ello es necesario conocer las características de los fármacos que puedan ayudar a evitar que esto ocurra.

En el presente trabajo se describen las interacciones que involucran específicamente a un grupo farmacológico ampliamente utilizado y particularmente tóxico: el de los antibióticos.

Se enumeran los mecanismos por los que pueden producirse y se ejemplifican cada uno de ellos. Se describen además interacciones entre los antibióticos con los alimentos y el alcohol.

Palabras clave: Antibióticos, Interacciones de fármacos, Efectos adversos.

Correspondencia:
Patricia Kanenguiser
Centro de Información de Medicamentos (CENIME)
Facultad de Farmacia y Bioquímica.
Universidad de Buenos Aires. Argentina
e-mail: patriciakan@hotmail.com

Interactions as the cause of the production of adverse effects in patients treated with antibiotics

Summary

One of the reasons for those who can produce adverse effects or alterations in the efficiency of the medicines are the drug interactions. Its prevention and / or precocious detection will allow to avoid therefore a decrease of the therapeutic response or an increase of the toxicity of the drugs. Therefore, it is necessary to know the characteristics of the drugs that could help to prevent that this happens.

In the present work they are described the interactions that involve specifically to a pharmacologic group widely used and particularly toxic: antibiotics group. Also the mechanisms are listed by those who can take place, they are examples of each of them and they are described the antibiotic interaction with food and alcohol.

Key words: **Antibiotics, Drug interacciones, Adverse effects.**

Introducción

Una gran cantidad de problemas relacionados con las medicamentos se debe a interacciones entre ellos. Estas interacciones constituyen un factor esencial en cuanto a la alteración de la respuesta terapéutica en los pacientes, por lo que su importancia, detección y prevención deben constituir un elemento fundamental en la atención farmacéutica.

La Organización Mundial de la Salud define una interacción como: "un fenómeno que ocurre cuando al administrar dos o más sustancias simultáneamente se altera el efecto que normalmente producen por separado".

Es necesario considerar que las interacciones no sólo se van a producir con los diferentes medicamentos entre sí que toma un paciente, sino también entre los medicamentos y los alimentos, el cigarrillo, los químicos ambientales y el alcohol. Generalmente el resultado de este proceso se traduce en la alteración de la eficacia o del perfil de toxicidad

de uno o más de los medicamentos implicados, pudiendo resultar peligroso al haber un aumento de los efectos adversos o al reducir la respuesta terapéutica de alguno de ellos. (1)

Si bien no es posible conocer ni recordar cada una de las interacciones que se producen con los medicamentos, es de mucha utilidad conocer aquellos factores del paciente y las características químicas de los medicamentos que pueden ayudar a predecir o evitar que ésta ocurra. Entre estos factores podemos mencionar:

- Aquellos vinculados al medicamento: vía de administración, tiempo entre cada toma del medicamento, duración del tratamiento y dosis del fármaco.
- Aquellos vinculados al paciente: estados patológicos, función hepática, función renal, nivel de proteínas plasmáticas, factores dietéticos, ambientales, genéticos, hábitos de consumo de cigarrillo y alcohol, edad y variación individual.
- Otros factores: la prescripción de medica-

TABLA 1

Incompatibilidades entre diferentes drogas y antibióticos

| Medicamento | Incompatible con: |
|---------------------|---|
| Aminofilina | cefazolina, clindamicina, eritromicina, vancomicina |
| Anfotericina | ampicilina, gentamicina, tetraciclina |
| Atropina | ampicilina |
| Gluconato de calcio | ampicilina, cefazolina, clindamicina, tetraciclina |
| Clindamicina | ampicilina |
| Dopamina | gentamicina, ampicilina |
| Hidrocortisona | ampicilina, tetraciclina |
| Vancomicina | aminofilina, heparina, bicarbonato de sodio |
| Aminoglucósidos | antibióticos betalactámicos, cefalosporinas |

mentos por diferentes médicos, uso simultáneo con medicamentos de venta libre e incumplimiento de los tratamientos.

En algunos casos para evitar la interacción será suficiente con cambiar el esquema de dosificación, de modo que en pocas ocasiones será necesario suspender el tratamiento con algún principio activo. También, es necesario tener en cuenta cuál es la relevancia real de una interacción: entre ellas, serán de importancia, las interacciones que ocurren con medicamentos de pequeño margen terapéutico y aquellas que se producen con medicamentos que son usados ampliamente por la población, muchas veces aún sin el control médico (2).

Los antibióticos, por ejemplo, se encuentran dentro de los grupos de fármacos más irracionalmente utilizados. Un alto porcentaje de la población recibe tratamientos antibióticos, muchas veces sin indicación médica. En EEUU se estima que existe cerca de un 41% de pacientes que se automedican con antibióticos. Varios estudios indican que además,

alrededor de un 50% de los antibióticos prescritos son inadecuados (3).

Según un estudio realizado por J.P. Griffin en 1995, la amoxicilina se encuentra como el primer fármaco en un ranking de 50 medicamentos a los cuales están expuestos los pacientes en el Reino Unido. La penicilina V ocupa el 6º lugar, la eritromicina el 7º, el cloranfenicol el 9º y el trimetoprim el 10º, incluyéndose otros 7 antibióticos en la lista (4).

Los efectos adversos que se observan con los antibióticos son variados y dependen en gran medida del antimicrobiano considerado. Las interacciones entre los antibióticos y los otros fármacos que son administrados a un paciente con tratamiento antimicrobiano son en parte responsables de producir estos efectos, por lo que es de fundamental importancia considerar además a este mecanismo dentro de las posibles causas de riesgo en producir efectos indeseables. De ahí que el objetivo de este trabajo sea analizar las interacciones que involucran en particular a estos medicamentos.

Interacciones que involucran antibióticos

Las interacciones entre drogas pueden producirse en las fases: *fisicoquímica, farmacodinámica y/o farmacocinética*, es decir antes de que el principio activo sea incorporado al organismo o una vez dentro del mismo.

En la *fase fisicoquímica* se pueden producir las interacciones que ocurren en la preparación previa a su administración al paciente. Este tipo de interacción se denomina incompatibilidad y es una interacción que ocurre cuando se incorporan medicamentos a las soluciones para administración endovenosa o cuando diversas sustancias se administran en una misma inyección produciendo una precipitación o inactivación que anulará los efectos de un medicamento.

Como no en todas las interacciones fisicoquímicas se observa la presencia de precipitados o cambios de color, no se debe mezclar en la misma jeringa o en un mismo suero dos soluciones inyectables distintas, salvo que se conozca que no haya problemas de incompatibilidad.

En la tabla 1 se ejemplifican interacciones farmacéuticas por incompatibilidades fisicoquímicas en las cuales intervienen antibióticos: (5,6,7)

En la *fase farmacodinámica* se pueden detectar las interacciones que se producen cuando se administran simultáneamente medicamentos con efectos farmacológicos similares u opuestos y situaciones en que la sensibilidad ó la respuesta de los tejidos a un medicamento es alterada por la otra, es decir, es el tipo de interacción que se produce a nivel del sitio de acción del fármaco (2). El resultado de una interacción de este tipo se puede traducir en un efecto aditivo, sinérgico o antagónico.

En el caso de las aditivas y sinérgicas el efecto final será la suma (aditivas) o mayor a la suma (sinérgicas) del efecto de cada uno por separado. Por ejemplo, el riesgo de nefrotoxicidad se incrementa si un antibiótico aminoglucósido se administra con una polimixina como la colistina o con agentes antifúngicos sistémicos como la anfotericina B o con antibióticos glicopéptidos como la vancomicina o teicoplanina (4). El riesgo de ototoxicidad, también puede incrementarse si los aminoglu-

cósidos se administran conjuntamente con diuréticos del asa como la furosemida (8).

Otros efectos aditivos o sinérgicos pueden ocurrir cuando se administra aztreonam junto con aminoglucósidos, otros antibióticos betalactámicos, clindamicina o metronidazol (9).

Por otra parte, puede existir un efecto antagónico entre antibióticos cuando se administra un antimicrobiano bacteriostático, como tetraciclina, con un agente bactericida como la penicilina. Por ejemplo, la penicilina inhibe la síntesis de la pared celular y para que produzca un efecto letal debe actuar sobre las bacterias que se están multiplicando y elaborando una pared celular nueva. Por lo tanto, si al mismo tiempo se administra un antibiótico bacteriostático que detiene la multiplicación bacteriana, la penicilina no podrá ejercer su efecto bactericida porque las bacterias no se están multiplicando.

El cloranfenicol es un antibiótico bacteriostático que "in vitro" actúa como antagonista de los betalactámicos y aminoglucósidos. Esta interacción es relevante en pacientes neutropénicos y en el tratamiento de la endocarditis. Además, la asociación de quinolonas con cloranfenicol, rifampicina o nitrofurantoína puede resultar antagónica con la mayoría de las quinolonas, salvo con la ofloxacina y ciprofloxacina (7). Se produce una reacción antagónica al administrar en forma conjunta aztreonam con cloranfenicol (9).

Pero si bien puede existir la posibilidad de antagonismo entre antibióticos en ciertas circunstancias, a veces no está clara la importancia clínica de este efecto. Algunos antibióticos pueden actuar como bacteriostáticos o bactericidas según las concentraciones alcanzadas en el sitio de acción y la susceptibilidad del microorganismo causal de la infección. Existen además, algunas excepciones en las cuales se produce, de todos modos, respuesta terapéutica al administrar antibióticos bacteriostáticos y bactericidas en forma simultánea.

En la *fase farmacocinética* se producen las interacciones que tienen lugar a nivel de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de los fármacos.

Por ejemplo en la absorción se tienen que tener en cuenta lo siguiente:

– Por alteración del pH: La absorción del keto-

conazol requiere de la acidez gástrica, por lo que los antiácidos, los antagonistas H₂ (ranitidina y cimetidina), el omeprazol y el sucralfato reducen significativamente la biodisponibilidad, resultando en una falla del tratamiento. Por lo tanto estos medicamentos no deben administrarse conjuntamente (10).

- Por formación de complejos poco solubles: Las tetraciclinas, las quinolonas y la rifampicina forman complejos con preparados que contienen calcio, magnesio, hierro y aluminio que disminuyen su absorción (2).
- Los antiácidos que contienen magnesio o aluminio, la didanosina que tiene un excipiente alcalino y el sucralfato reducen la absorción intestinal de las quinolonas, incluso aún cuando se administran 4 horas antes (7).
- Por alteración de la motilidad y la velocidad de vaciamiento gástrico: por ejemplo como la metoclopramida estimula la motilidad del tracto gastrointestinal puede aumentar la absorción de la tetraciclina. En caso de administrarse un gel de hidróxido de aluminio que retarda el vaciamiento gástrico se reduciría la absorción de la isoniacida.
- Por administración de sustancias adsorbentes: Sustancias como el caolín, la pectina, el subsalicilato de bismuto y el carbón activado disminuyen la absorción de lincomicina, tetraciclinas y rifampicina (2).
- La colestiramina se une a los glucopéptidos como vancomicina y teicoplanina, inactivándolos. A su vez, estos antibióticos pueden disminuir la eficacia de la digoxina, posiblemente interfiriendo en su absorción (7).
- Por erradicar la flora normal: Algunos antibióticos inhiben reacciones de hidrólisis de medicamentos conjugados al erradicar parte de la flora normal responsable de este mecanismo e impiden la circulación enterohepática, disminuyendo su reabsorción. Es el caso de las penicilinas con los anticonceptivos orales, donde el antibiótico disminuye la efectividad del anticonceptivo (11,12).

Alrededor de un 10% de los pacientes que reciben digoxina metabolizan una gran proporción del medicamento a través de un pro-

ceso en el que interviene la flora bacteriana. Los pacientes que reciben simultáneamente antibióticos como eritromicina o tetraciclina reducen la cantidad metabolizada por este mecanismo, por lo que se producen niveles plasmáticos más elevados del glucósido (13).

Las interacciones que alteran la distribución de los medicamentos se producen:

- Por cambios en las uniones a proteínas plasmáticas: el miconazol puede desplazar a la warfarina de su unión a proteínas, con lo que aumentaría su concentración plasmática.
- Algunos antimicóticos, como la anfotericina y la nistatina aumentan la permeabilidad de la membrana celular, facilitando el paso de drogas antineoplásicas al interior de la célula, incrementando su efecto farmacológico (2).
- La sulfonamidas pueden competir con algunas drogas por su unión con la albúmina. La actividad de los anticoagulantes y de los hipoglucemiantes orales, el metotrexate, los uricosúricos, los barbitúricos, los diuréticos tiazídicos y la fenitoína aumenta en presencia de una sulfonamida por incremento de la fracción libre. La indometacina, la fenilbutazona, los salicilatos, y la sulfonilpirazolona desplazan las sulfonamidas de la albúmina (7).

El metabolismo de la mayoría de los fármacos se produce en el hígado con la participación de enzimas microsomales que forman el sistema citocromo P450. Este sistema es inespecífico y algunos fármacos pueden inducir o inhibir la actividad de dicho sistema, alterando la biotransformación de otro medicamento que utilice la misma vía. La inducción enzimática producirá una disminución de la actividad terapéutica del principio activo afectado (a excepción que se produzca un metabolito de igual o mayor actividad que el propio fármaco) y la inhibición enzimática tendrá un efecto opuesto.

La rifampicina es un inductor enzimático que puede disminuir el efecto de anticonceptivos orales y propranolol (14).

El fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina pueden disminuir la vida media de la doxiciclina, por aumentar su metabolismo hepático.

La isoniacida puede inhibir el metabolismo hepático de la carbamacepina. Por su parte la carbamacepina puede inducir el metabolismo de la isoniacida formando un metabolito hepatotóxico, por lo que el tratamiento conjunto de estos medicamentos aumentaría el riesgo de toxicidad por ambas drogas.

El cloranfenicol puede inhibir el metabolismo de la fenitoína, la clorpropamida y los anticoagulantes orales (14).

La ciprofloxacina es un inhibidor enzimático. En los pacientes tratados de manera simultánea con teofilina y ciprofloxacina es característico que se eleven los niveles plasmáticos de la primera. Radaof demostro que el 30% de los pacientes presentaron niveles tóxicos de teofilina al administrársele el antibiótico en forma concomitante (15).

La isoniacida puede inhibir el metabolismo de la fenitoína. El fenotipo acetilador lento es un factor de riesgo para esta interacción (16).

Dentro de los antibióticos, el grupo en el que más frecuentemente se producen las interacciones farmacológicas a nivel del metabolismo, es el de los macrólidos, por su alta capacidad de inhibir las enzimas del sistema de citocromo P450.

Según la capacidad inhibitoria del citocromo P450 los macrólidos se agrupan en:

- Grupo 1. Fármacos con importante inhibición: eritromicina
- Grupo 2. Fármacos con escasa inhibición: claritromicina y roxitromicina
- Grupo 3. Fármacos con nula inhibición: azitromicina y espiramicina (14).

Entre las interacciones de relevancia se encuentran:

- Teofilina: Las dosis altas de eritromicina pueden producir valores séricos altos de teofilina y ocasionar toxicidad.
- Digoxina: La administración conjunta de eritromicina y digoxina puede producir valores séricos altos de digoxina, probablemente porque eliminan de la flora colónica al *Eubacterium lentum* que interviene en el metabolismo de la digoxina.
- Anticoagulantes orales: El antibiótico produce un aumento del efecto anticoagulante, sobre todo en ancianos.
- Ergotamina: El ergotismo agudo puede ocasionarse por el uso simultáneo de eritromi-

cina y ergotamina o dihidroergotamina.

- Benzodiazepinas: Se ha informado que la eritromicina reduce la depuración del triazolam y midazolam, con lo que aumenta su efecto farmacológico.
- Fármacos metabolizados por el sistema de citocromos P450: Se han informado concentraciones plasmáticas altas de los siguientes medicamentos cuando se administran conjuntamente con la eritromicina: carbamacepina, ciclosporina, fenitoína, alfentanilo, lovastatina y bromocriptina (17).

Cuando se considera el proceso de excreción se debe tener en cuenta que la alteración del pH urinario puede influir sobre la actividad de ciertos fármacos, pues este pH determina el grado de ionización de los ácidos y bases débiles afectando en consecuencia la proporción con la que los medicamentos pueden reabsorberse o excretarse. Por lo tanto a mayor grado de ionización de un fármaco, mayor será la velocidad de eliminación. Las sulfamidas y la estreptomina son medicamentos ácidos que podrían acidificar la orina modificando el grado de ionización de otros medicamentos.

En dosis altas, las penicilinas pueden interferir con la secreción tubular renal del metotrexate y aumentar su concentración plasmática. En tanto que la indometacina y el ácido acetil salicílico (en dosis de 3 a 4 g/día) pueden bloquear la secreción tubular de penicilinas y por lo tanto prolongar su vida media y/o aumentar su concentración en sangre (7).

La eritromicina puede disminuir el clearance de la teofilina e incrementar su vida media en un 60%. Cabe señalar que pacientes que reciban altas dosis de teofilina y eritromicina o quienes han recibido eritromicina por más de 5 días pueden tener mayor riesgo (10).

Interacciones entre antibióticos y alimentos

Las interacciones no sólo se producen entre medicamentos entre sí. Muchas veces los alimentos influyen sobre la magnitud y la extensión de la absorción de fármacos a partir del tracto gastrointestinal. Si bien no son numerosas las interacciones de este tipo con graves consecuencias, es frecuente que se presenten efectos adversos o que se produzca

TABLA 2

Interacciones entre antibióticos y alimentos

| Antibiótico | Efecto |
|----------------------------------|--|
| Tetraciclinas | forman complejos no absorbibles con el calcio de los lácteos por lo que disminuirá marcadamente su absorción (4). |
| Tetraciclinas de 1ra. Generación | no se absorben bien si se ingieren con alimentos debido a que los mismos generan cambios en el pH gástrico (18). |
| Griseofulvina | se absorbe más rápidamente cuando se toma con una comida rica en grasa por disolverse en ella (2). |
| Ciprofloxacina | es interferida en su absorción por vitaminas y minerales (como por ejemplo el hierro) (9). |
| Nitrofurantoína | su absorción se potencia en presencia de alimentos, tal vez debido a que se demora el vaciamiento gástrico (10). |
| Ampicilina y eritromicina | por ser drogas lábiles a pH ácido, pueden inactivarse si se administran junto con jugos cítricos (18). |
| Ciprofloxacina | disminuye el clearance de las metilxantinas que se encuentran en ciertas infusiones, pudiendo causar toxicidad; también pueden prolongar la eliminación de la cafeína (9). |

disminución, aumento o inhibición del efecto farmacológico esperado (18).

Las interacciones más importantes dada su mayor incidencia son las que ocurren en la fase farmacocinética. Los alimentos pueden alterar la absorción, distribución, metabolismo y excreción de determinados medicamentos. A su vez, los medicamentos pueden modificar la absorción de los nutrientes o su utilización por el organismo. En la Tabla 2 se muestran algunos ejemplos asociados al uso de antibióticos:

Aunque existen algunas excepciones, como la penicilina V, la amoxicilina, la doxiciclina, la minociclina y la lomefloxacina, en general se recomienda administrar los derivados penicilínicos, tetraciclínicos y fluoroquinolónicos, así como algunos macrólidos, 1

hora antes o 2 horas después de las comidas para obtener una absorción óptima (13). Es importante, por lo tanto, establecer un plan posológico adecuado.

Interacciones entre antibióticos y alcohol

Alrededor del 90-98% del alcohol ingerido es oxidado a acetaldehído en el hígado principalmente por la enzima alcohol deshidrogenasa y convertido a acetyl-coenzima A por la aldehído deshidrogenasa, pasando luego a dióxido de carbono y agua, o utilizado en la síntesis de colesterol y otros constituyentes tisulares. Existen medicamentos que inhiben la oxidación a acetaldehído o inhiben la aldehído deshidrogenasa causando acumulación de acetaldehído en sangre y produciendo una reacción caracterizada por rubefacción, dolor

de cabeza, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, náuseas y vómitos.

Entre los antibióticos que pueden producir esta reacción se encuentran el metronidazol y algunas cefalosporinas de tercera generación.

La reacción con el metronidazol parece ser más severa con dosis elevadas del antibiótico y con grandes cantidades de alcohol. Los pacientes que toman metronidazol deben evitar el consumo de bebidas alcohólicas durante y hasta 48 horas después de finalizado el tratamiento.

Con respecto a las cefalosporinas está descripta la reacción para el cefamandol, la cefoperazona y el moxalactam. La interacción tiende a ocurrir sólo cuando el alcohol se ingiere después de la administración del antibiótico. Los pacientes deben evitar la ingesta de alcohol durante y hasta 72 horas después de finalizado el tratamiento o después de una semana si el paciente tiene insuficiencia renal (4).

El alcohol, además puede potenciar efectos adversos de algunos medicamentos. Por ejemplo, al tomarlo conjuntamente con isoniacida, se aumenta la incidencia de hepatitis producida por esta droga, de ahí que se debe evitar su uso simultáneo (9).

Conclusiones

Para reducir la probabilidad de ocurrencia de interacciones entre drogas en general, será necesario poder identificar los factores de riesgo del paciente, conocer las propiedades y acciones farmacológicas de todas las drogas que utiliza, educar al paciente, individualizar el tratamiento y monitorizarlo.

Son muchos los casos de interacciones en los cuales se ven involucrados los antibióticos.

La detección de interacciones en general, y asociadas al uso de antibióticos en particular permitirá al farmacéutico comprometido con el proceso de atención farmacéutica contribuir de manera importante a mejorar la eficacia e inocuidad de la terapia en pacientes que deben recibir más de un medicamento para lograr su mejoría.

Bibliografía

1. "La importancia real de las interacciones". Panorama Actual Med 2001: 25 (245): 583-590.
2. Pezzani M. "Interacciones de medicamentos" en "Fundamentos de Farmacia Clínica". Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas de la Universidad de Chile 1993: 319-328.
3. Cardozo A. "Política de uso de antibióticos" Cátedra y Clínica de enfermedades infecciosas. Facultad de Medicina. Uruguay. 2001: en www.clinfec.org.
4. Griffin J. y Darcy P "A manual of Adverse drug interactions" Fifth edition. 1997: 5-7. 373. 563-570.
5. Malseed, R., Goldstein F. Y Balkon N. "Pharmacology: Drug therapy and Nursing Management" 4º ed. Philadelphia: J B Lippincott Company 1995.
6. Karch A. "Drug compatibility Guide" en "Lippincott's Nursing Drug Guide" Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 1341-3.
7. Mensa J., Gatell J. "Guía de Terapéutica Antimicrobiana" Ed. Masson 2003: 2-36.
8. "The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy" 33º ed. Antimicrobial therapy Inc. Hyde Park, USA 2003: 136-139.
9. "Pharmacist's Drug Handbook" American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda. Maryland. 2001: 169-293. 622.
10. Lacy C. Drug Information Handbook. 9ª Edition. 2002: 441,683.
11. Schwartz J.B "Oral contraceptive therapy in women: drug interactions and unwanted outcomes" J Gend Specif Med. 1999;2(6):26-9.
12. Shenfield G.M "Oral contraceptives: are drug interactions of clinical significance?" Drug Saf 1993; 9 (1): 21-37.
13. Hussar D. "Interacciones de las drogas" en: Remington Farmacia. 19º edición. Editorial Médica Panamericana S.A. Buenos Aires, Argentina 1999: 2786-2808.
14. Zieher L.M. "Quimioantibiototerapia" 2ª Edición. Editores: Alvano, Iannantuono, Serra. Buenos Aires. 2002: 105.
15. Raodf, S. " Ciprofloxacin increases serum levels of theophylline". Am J Med 1987; 82 (Suppl 4 A): 115.
16. Desta Z., Soukhova N., Flockhart D. "Inhibition of cytochrome p450 isoforms by iso-

- niazid" *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 382-392.
17. Pegram P y Mc Dougall C. "Tratamiento antiinfeccioso" en: "Secretos de infectología" Editorial Mc. Graw-Hill Interamericana. México 1998: 121.
18. Wagner R., Martinez M., Zorzoli N., Menendez A., Costa E. "Interacciones medicamentosas" en "La Farmacia Clínica en la farmacia oficial". Confederación Farmacéutica Argentina. 1993: 3-12.

REVISTA DE LA
O.F.I.L.

**Formulario de suscripción
a la Revista de la O.F.I.L.**

Nombre Apellidos

Dirección de trabajo

Teléfono de trabajo

Dirección particular

Teléfono particular

e-mail

Fecha

Cupón de suscripción

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

Forma de pago
Transferencia bancaria a:

Banco Popular
Titular: Carmen Martí Bernal - Revista O.F.I.L.
c/c. nº: 0075 - 0475 - 19 - 0705085980
Sucursal 00475-41 Madrid, Urbana 46
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid

Tarjeta VISA nº: | | |

Fecha de caducidad: |

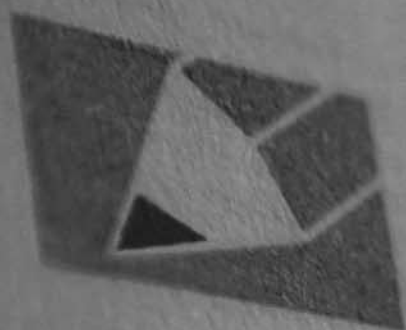
Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:
Carmen Martí Bernal
Servicio de Farmacia
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid (España)

Fecha y firma



Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana





ibáñez & Plaza

EDITORIAL TÉCNICA
Y COMUNICACIÓN

Gabinete de Prensa · Editorial Técnica · Agencia de Publicidad
Diseño Gráfico / Audiovisuales · Gabinete Sociológico

Ibáñez&Plaza pone a su disposición 5 divisiones concebidas para resolver cualquier necesidad de Comunicación en Salud con la máxima calidad y eficacia.

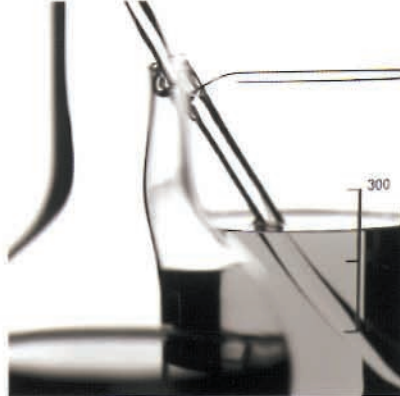
Desde 1988 proporcionamos a nuestros clientes los mejores profesionales y las técnicas más avanzadas para apoyarles en sus objetivos.

Compruebe el estilo que nos caracteriza en **www.ibanezyplaza.com**



ibáñez & Plaza

EDITORIAL TÉCNICA Y COMUNICACIÓN



Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria



Es nuestro compromiso ofrecer cada vez más productos de alta calidad terapéutica y colaborar en todo momento con programas de formación y gestión hospitalaria.

hospital **ESTEVE**