



## Universidad Austral de Chile

Facultad de Ciencias  
Escuela de Química y Farmacia

**PROFESOR PATROCINANTE:** Sra. Claudia Schramm L.  
**INSTITUCION:** Hospital Base de Valdivia.

**POFESOR CO-PATROCINANTE:** Dra. Susana Calderón A.  
**INSTITUCION:** Universidad Austral de Chile.

**“ESTUDIO DE EVALUACIÓN DE LA PRESCRIPCIÓN DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS, FILGRASTIM, EN EL PACIENTE CON CÁNCER, EN EL HOSPITAL BASE DE VALDIVIA”.**

Internado presentado como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico.

**PATRICIO GUILLERMO BRUNA MELLA**

VALDIVIA – CHILE  
2005

*Dedicado a mi familia.*

## AGRADECIMENTOS

*Agradezco a Dios, por abrirme una ventana de luz en los momentos difíciles y darme la fuerza para continuar construyendo mi vida.*

*A mi familia por el apoyo en este camino difícil y por creer en mí.*

*A la familia Triviños-Castillo, Señora Ana, Don Francisco y Francisco, por su amistad, por su “buena onda”, por las lecciones de esfuerzo, dedicación y sacrificio que me dieron, por la alegría que compartieron conmigo, por las palabras de apoyo y de esperanza que siempre me brindaron.*

*A la Señora Claudia Schramm Lathrop, por su comprensión, la paciencia y el apoyo entregado en el desarrollo de esta tesis.*

*A la Doctora Susana Calderón Aedo, por participar como co-patrocinante en este trabajo, por su tiempo, su disponibilidad y por los conocimientos facilitados.*

*A la señorita María Elena Bustos del Prado, por su buena disponibilidad en facilitar los hemogramas solicitados para esta investigación.*

*Al profesor Lorenzo Villa Zapata, por su disponibilidad y paciencia.*

*Al Profesor Doctor Humberto Dölz Vargas, por su comprensión y apoyo durante los últimos años de mi carrera.*

*Al Instituto de Farmacia y la Unidad de Farmacia del Hospital, por haber permitido finalizar mi preparación profesional en el Hospital Base de Valdivia.*

*A quienes me brindaron su amistad, en este periodo de mi vida y que espero continúe, Evelyn, Loreto, Ximena, Mauricio, Domingo, Alex, Octavio, Felipe.*

*A todos ellos, muchas gracias. . .*

## INDICE

### Primera Parte

#### INTERNADO HOSPITALARIO.

	Página
Introducción General.	8
Objetivos Generales.	12
<b>Módulo I: Orientación.</b>	
1. Introducción.	12
2. Objetivos Específicos.	14
3. Descripción.	
3.1. Gestión y Reglamentos.	17
3.2. Preparaciones Farmacéuticas.	23
3.2.1. Unidad de Nutrición Parenteral.	23
3.2.2. Unidad de Quimioterapia	27
3.2.3. Unidad de Preparaciones no Estériles.	31
<b>Módulo II: Centro de Información de Medicamentos.</b>	
1. Introducción.	34
2. Objetivos Específicos.	37
3. Actividades Realizadas.	38
4. Descripción del Módulo.	39
4.3. Estudio de Utilización de Medicamentos.	42

	Página
<b>Módulo III: Atención Farmacéutica, Dosis Unitaria y Farmacia Clínica.</b>	
1. Introducción.	47
2. Objetivos Específicos.	51
3. Actividades Realizadas.	51
4. Descripción del Módulo.	
4.1 Dosis Unitaria.	52
4.2 Estadía en Servicios Clínicos.	54
4.3 Atención Farmacéutica y Educación a Pacientes	62
4.4 Conclusiones y Proyecciones del Internado Hospitalario.	70
Bibliografía.	74
Anexos	80

## Segunda Parte

### **ESTUDIO DE EVALUACION DE LA PRESCRIPCION DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS, FILGRASTIM, EN EL PACIENTE CON CANCER, EN EL HOSPITAL BASE DE VALDIVIA.**

1. Resumen.	115
2. Summary.	116
3. Introducción.	117
4. Objetivo General y Objetivos Específicos.	123
5. Material y Métodos.	124
6. Resultados y Discusión.	130
7. Conclusiones.	166
9. Bibliografía.	169
10. Anexo N° 1.	174
11. Anexo N° 2.	176
12. Anexo N° 3.	180

**PRIMERA PARTE:**

**“INTERNADO HOSPITALARIO, HOSPITAL BASE DE  
VALDIVIA”.**

## INTRODUCCIÓN GENERAL

La farmacia es una unidad de apoyo clínico y terapéutico, que está integrada funcional y jerárquicamente a la organización del hospital. Esta contribuye al uso racional de los medicamentos a través de una atención farmacéutica eficiente, oportuna, segura e informada. Esta atención farmacéutica se entrega a través de un conjunto de servicios farmacéuticos que forman parte de la atención a los pacientes del establecimiento y su comunidad. (Minsal, 1999)

Los servicios farmacéuticos comprenden un conjunto de funciones y actividades planificadas, organizadas, dirigidas, supervisadas y algunas realizadas directamente por el Químico Farmacéutico. Estas persiguen el objetivo de mejorar la calidad de vida del paciente a través del uso eficiente y seguro de medicamentos y a través de otros recursos farmacéuticos. (Minsal, 1999)

Una farmacoterapia inapropiada tiene consecuencias importantes tanto para los pacientes como para la sociedad en general. Por esto, es necesario asegurar una utilización racional y económica de los medicamentos. (OPS/OMS, 1993)

La mayoría de los fármacos nuevos, aunque tienen distintos perfiles de actividad y efectos adversos, no representan un aporte sustancial a la farmacoterapia. Esto hace necesario realizar una selección racional de ellos, a fin de lograr mayor eficiencia administrativa y una mejor terapia medicamentosa de las morbilidades prevalentes en la población. La selección de medicamentos, junto con la entrega de información y distribución racional de ellos, constituyen los pilares básicos que orientan a la farmacia clínica. Además la selección de medicamentos junto con la elaboración de un formulario terapéutico, es considerada la piedra angular de un sistema eficiente de suministro de productos farmacéuticos. (Bonafont, 1992; Girón, 1997)



La función de información de medicamentos debe considerarse como un pilar básico, a efectos de lograr un uso racional de los medicamentos, brindando el apoyo técnico suficiente para que la selección, prescripción y dispensación de los mismos se realice con el sustento informativo, objetivo, preciso y actualizado. El Químico Farmacéutico, como experto en medicamentos, se transforma en el profesional idóneo y capaz de entregar información sobre medicamentos seleccionada, evaluada, analizada y sintetizada, función para la cual se crearon los Centros de Información de Medicamentos. (Pezzani, M 1993)

Uno de los puntos fundamentales, relacionado con la asistencia al paciente, es utilizar medicamentos seguros, eficaces y de calidad comprobada. Esta garantía requiere de ambientes y normas técnicas que aseguren la calidad de los procesos de manipulación de medicamentos (Minsal, 2001). Por esto la Sección de Farmacotecnia sigue constituyendo una parte fundamental del Servicio de Farmacia de un hospital. El objetivo de ella es proporcionar, en cualquier momento y con independencia de las disponibilidades del mercado, formas de dosificación adecuadas a las necesidades específicas del hospital. Estas formas farmacéuticas corresponden a preparaciones magistrales y oficinales. Dentro de los primeros se encuentran la Nutrición Parenteral y Reconstitución de Citostáticos y entre los preparados oficinales se mencionan las soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, capsulas y papelillos. (Minsal, 1999)

Los preparados magistrales, que se administran por vía parenteral, son un gran adelanto terapéutico. Su preparación y administración son complejas y requieren cuidadosos procedimientos. Por esto, su elaboración debe ser realizada en una unidad especializada, dirigida por un profesional que posea conocimientos adecuados para su correcta preparación. (Ruiz, 1993<sup>2</sup>)

Los medicamentos son elementos terapéuticos, que producen algún grado de riesgo de reacción adversa o toxicidad en el paciente y además tiene un alto costo de adquisición. Así, su uso indiscriminado puede producir consecuencias negativas a la salud y de tipo económico. Por esto, junto con el desarrollo de políticas de medicamentos, es necesario conocer que fármacos son prescritos, quienes los indican, para que tipo de pacientes y cuales son los resultados, beneficios o efectos adversos, luego de su administración. Estas inquietudes pueden ser respondidas a través de los Estudios de Utilización de Medicamentos. (Unidad de Farmacia<sup>2</sup>; Ruiz<sup>3</sup>, 1993)

En la actualidad, de los sistemas de dispensación de medicamentos que se conocen, el Sistema de Dispensación de Medicamentos por Dosis Unitaria (SDMDU) sigue siendo el único que ha probado repetidamente ser el más conveniente, ya que posee cualidades de seguridad, eficacia, rapidez y control. Este sistema ofrece ventajas para todos los que se ven involucrados en él, y especialmente para el farmacéutico, para quien se presenta la oportunidad de integrarse al equipo de salud, como especialista en medicamentos, a través del seguimiento de la terapia medicamentosa del paciente. (Domecq<sup>2</sup>, 1993)

La atención farmacéutica es un concepto de práctica profesional en el que el paciente es el principal beneficiario de las acciones del farmacéutico. De esta forma, este profesional se hace activo en la prevención de la enfermedad y la promoción de la salud, junto con otros miembros del equipo de atención de salud (OPS/OMS, 1993). Esto se hace bajo el concepto de educación al paciente, donde se establece una relación amplia de intercambio entre el farmacéutico y el paciente, brindándole a este último la oportunidad de formular preguntas y manifestar inquietudes acerca de su enfermedad, además, sobre sus manifestaciones, el tratamiento y la prevención de esta. (Domecq<sup>1</sup>, 1993)

Antes de que un medicamento sea lanzado al mercado, este se somete a estudios preclínicos y clínicos para determinar características farmacológicas, eficacia y efectos adversos, entre otros. Pero hay una serie de efectos farmacológicos inesperados, que aparecen cuando se administran por largo tiempo o se manifiestan en poblaciones con características no incluidas en los ensayos clínicos. Por esto, se debe asegurar la eficacia y seguridad de ellos desde los estudios preclínicos hasta todo el tiempo que el medicamento esté en uso. Una forma de evaluar continuamente un medicamento al respecto en el periodo postmarketing, es a través de la farmacovigilancia. (Castro, 1993)

El internado hospitalario, descrito en el presente informe, está compuesto de tres módulos, en orden correlativo estos fueron:

- Orientación.
- Centro de Información de Medicamentos.
- Farmacia Clínica, Dosis Unitaria y Atención Farmacéutica.

Este se realizó en un periodo de 6 meses, en la Unidad de Farmacia del Hospital Clínico Regional de Valdivia. Este centro asistencial consta de 524 camas y es un centro de alta complejidad y de carácter docente asistencial. (Servicio Salud Valdivia).

## OBJETIVOS GENERALES INTERNADO

1. Conocer a cabalidad el quehacer del Químico Farmacéutico en el campo de la Farmacia Hospitalaria.
2. Comprender la importancia y rol del Químico Farmacéutico en la promoción del uso racional de medicamentos a través de los servicios farmacéuticos.
3. Conocer la estructura del Hospital Clínico Regional Valdivia, su funcionamiento y la inserción del Servicio de Farmacia en él.
4. Realizar un seminario de investigación en un tema de interés dentro del área de la Farmacia Hospitalaria.

## MODULO I: ORIENTACIÓN

### **Introducción:**

La Farmacia Clínica permite a los farmacéuticos participar en el equipo de salud, donde el farmacéutico tiene fácil acceso a los datos clínicos y puede aportar sus conocimientos para mejorar el cuidado de los pacientes. (Ruiz, 1993<sup>1</sup>)

Los servicios farmacéuticos incluyen un conjunto de funciones y actividades planificadas, organizadas, dirigidas, supervisadas y realizadas por el profesional Químico Farmacéutico, con el objeto de mejorar la calidad de vida del paciente a través del uso eficiente y seguro de medicamentos y otros recursos farmacéuticos. (Minsal, 1999<sup>1</sup>)

Los tipos de preparados más comunes que se elaboran en la Unidad de Farmacia son los preparados magistrales y oficinales. Los preparados magistrales se elaboran en forma inmediata, previo a la presentación de una receta, y corresponden principalmente a las mezclas intravenosas de nutrición parenteral y citostáticos. Los preparados oficinales se elaboran de acuerdo a técnicas especificadas por la farmacopea chilena u otra farmacopea reconocida, como ocurre con las preparaciones no estériles. (Minsal, 2001)

La nutrición clínica forma parte de las líneas de trabajo que desarrolla el farmacéutico de hospital y es una instancia donde también este puede implicarse directamente con el tratamiento del paciente. Por lo cual el farmacéutico se considera un miembro indispensable en los equipos y unidades de soporte nutricional. (Piñeiro y cols)

La preparación de mezclas nutrientes, es un servicio que debe ser realizado por personal calificado y entrenado para ello, con el cual se garantice la esterilidad, estabilidad y compatibilidad del preparado, así como, la composición y dosis establecidas de este. Por esto la elaboración de ellos se realiza en los Servicios de Farmacia. (Grupo de Trabajo Nacional sobre Aspectos Farmacéuticos de la Nutrición, 1997).

Los citostáticos poseen potencial carcinogénico, mutagénico y/o teratogénico. Además el contacto directo con ellos puede producir irritación, ulceración y necrosis de los tejidos. Por lo tanto, durante su manipulación deben mantenerse una serie de condiciones, para minimizar el riesgo de exposición del personal involucrado en su manipulación y también al medio ambiente. (Minsal, 2001)

**Objetivos Específicos:**

1. Conocer las distintas normativas por las que se rige el funcionamiento de la Farmacia Hospitalaria, aprender su funcionamiento administrativo y las funciones que le competen al Químico Farmacéutico en este ámbito.
2. Conocer los sistemas de financiamiento de los Servicios de Salud y de los Hospitales y la asignación de los presupuestos para los medicamentos e insumos de uso médico. Al mismo tiempo, aprender sobre el sistema de programación de medicamentos para su adquisición.
3. Conocer el proceso de selección de medicamentos y el rol que le compete al Químico Farmacéutico en el Comité de Farmacia.
4. Aprender sobre el proceso de adquisición, almacenamiento y distribución de medicamentos e insumos de uso médico realizado por la Sección Abastecimiento.
5. Lograr un conocimiento acabado de la reglamentación vigente de control de los productos estupefacientes y psicotrópicos e interiorización sobre el rol de Q.F. en el control de estos productos dentro de un establecimiento hospitalario. Aprender a manejar los registros de productos controlados de acuerdo a esta reglamentación.
6. Conocer la coordinación del servicio de farmacia con las autoridades y distintos Servicios y Unidades del centro hospitalario.
7. Conocer el rol del Q.F. en un consultorio de especialidades.
8. Profundizar y aplicar conocimientos sobre áreas biolimpias, su implementación, funcionamiento y mantención.
9. Conocer el rol del farmacéutico en un Comité de Asistencia Nutricional Intensiva.

10. Aplicar conocimientos sobre Nutrición Parenteral en la validación de las Nutriciones Parenterales (indicaciones, cálculos de requerimientos y composición de las mezclas, problemática de estabilidad e incompatibilidades, etc.) y en la elaboración de las unidades nutrientes parenterales, previamente validadas de acuerdo a la normativa vigente.
11. Interiorización sobre el rol del farmacéutico en una Unidad de Preparación de Citostáticos
12. Conocer los riesgos de manipulación de los citostáticos y aprender la metodología de trabajo en la Unidad de Preparación de Citostáticos.
13. Tomar conocimiento de los planes nacionales ministeriales de drogas antineoplásicas, PANDA y PINDA.
14. Aplicar conocimientos sobre el manejo del dolor en pacientes con enfermedades terminales y conocer el rol del Químico Farmacéutico en el Comité del Dolor y Cuidados Paliativos.
15. Aplicar los conocimientos de Farmacotecnia en una unidad de preparaciones oficinales no estériles.

## **Descripción**

### **Gestión y Reglamentos**

#### **Actividades realizadas:**

- ✓ Conocimiento del reglamento que rige la Unidad de Farmacia.
- ✓ Conocimiento de la programación de compras.
- ✓ Visita a la sección de Abastecimiento y Bodega General de Farmacia para conocer sus funciones y actividades en general.
- ✓ Conocimiento de la función de control de estupefacientes y psicotrópicos.
- ✓ Conocimiento de la función y manejo de la bodega activa.
- ✓ Conocimiento de las funciones del Comité de Farmacia y Terapéutica.

El Hospital clínico regional Valdivia cuenta con 14 servicios clínicos, 6 unidades de apoyo clínico, 5 unidades de apoyo de diagnóstico, 10 unidades de apoyo administrativo y 3 unidades dependientes de la subdirección de operaciones. Su organización administrativa se esquematiza en el anexo N° 1 de este informe.

La Unidad de Farmacia esta compuesta de 5 Químico Farmacéuticos, 20 Técnico Paramédicos, una Secretaria y un Auxiliar de Servicio dirigidos por el Químico Farmacéutico, Jefe de la Unidad de Farmacia, el cual depende de la Subdirección Administrativa de este centro asistencial.

La organización administrativa de la Unidad de Farmacia esta dividida en diferentes secciones que llevan a cabo las funciones de esta unidad, la cual se esquematiza en el anexo N° 2.



El programa informático del hospital y en particular el del Servicio de Farmacia, se implementó como apoyo a las funciones de quienes laboran aquí, y es un registro continuo y completo de todos los medicamentos e insumos que se manejan, lo cual garantiza el control y facilita las auditorías destinadas a supervigilar el consumo de ellos de acuerdo a las necesidades del establecimiento.

La Unidad de Farmacia está ubicada en el subsuelo del hospital, esto le da un fácil acceso y comunicación apropiada con las unidades de hospitalización y con el resto de los servicios del hospital. Las diferentes subunidades que la componen son:

Farmacia Central, es el recinto principal donde se rigen las demás dependencias que constituyen la Unidad de Farmacia y en donde se efectúa la atención a pacientes hospitalizados.

La Farmacia Central está compuesta por las siguientes secciones:

- Oficina de la jefatura.
- Área administrativa (secretaría, registro y archivo).
- Recetario para la atención de pacientes hospitalizados. Este dispone de estanterías modulares, mesones, refrigeradores, equipos para el despacho y transporte de medicamentos por dosis unitaria y computadores con sistema informático *ad hoc* para toda la gestión relacionada con los medicamentos (préstamos, despacho, perfil farmacológico, etc.)
- Unidad de preparaciones farmacéuticas, que cuenta con la unidad de preparaciones estériles (preparación de medicamentos citostáticos y nutrición parenteral), unidad de preparaciones no estériles y destilador de agua.
- Sala de reuniones, donde además se encuentra el Centro de Información de Medicamentos.

- Bodega activa, cuenta con un stock mensual de medicamentos, solicitados a la Bodega General de Farmacia (dependiente de la Sección de Abastecimiento), para los requerimientos mensuales de la sección de hospitalizados. Es supervisada por la Químico Farmacéutico Jefe de farmacia y manejada por un Técnico Paramédico asignado a esta función.

La Farmacia de Atención Ambulatoria. Esta se encuentra físicamente en frente del consultorio adosado de especialidades (CAE), para la atención oportuna de pacientes provenientes del CAE, centros de diagnóstico u otros. Esta cuenta con recetario para la atención de pacientes ambulatorios, área administrativa y bodega activa. También, dispone de un sistema computacional en red para la gestión y despacho de medicamentos.

Farmacia de Urgencia. En el hospital Base de Valdivia, ésta no existe físicamente en la unidad de asistencia pública, sino que se trabaja con el sistema de reposición de medicamentos ya ocupados a través de la presentación de las recetas de estos. Sin embargo, la Farmacia Hospitalizado está abierta las 24 horas de día durante todo el año.

El Jefe de la sección de Farmacia, además de ser el responsable de la sección, debe organizar el servicio, establecer objetivos para la unidad, ordenar la confección de normas escritas y criterios de buena praxis para las diferentes secciones, procurar la capacitación continua del personal de la farmacia, asegurar la participación de los Químico Farmacéuticos en los comités del hospital, entre otras. (Minsal, 1999)<sup>1</sup>

La normalización de la atención farmacéutica facilita el desarrollo de los servicios farmacéuticos en hospitales y consultorios de especialidades, en forma armónica con los avances de la atención de salud. Las normas vigentes que rigen a la Unidad de Farmacia de un hospital son: (MINSAL 1999)<sup>1</sup>

- Código sanitario D.S. 725/67.
- Reglamento de Farmacias, Droguerías, Almacenes Farmacéuticos, Botiquines y Depósitos Autorizados D.S. 466/84.
- Reglamento del Sistema Nacional de Control de Productos Farmacéuticos, Alimentos de uso Médico y Cosméticos D.S. 1876/95.
- Reglamento de Estupefacientes D.S. 404/83.
- Reglamentos de Productos Psicotrópicos D.S. 405/83.
- Reglamento Orgánico de los Servicios de Salud D.S. 42/86.
- Guía para la Organización y Funcionamiento de la Atención Farmacéutica en Hospitales y Consultorios de Especialidades del S.N.S.S.

Los documentos que rigen las funciones y actividades de los Químico Farmacéuticos y auxiliares en las diferentes funciones y secciones de la Unidad de Farmacia, son:

- Guía para la Organización, Desarrollo y Evaluación de los Sistemas Unidosis.
- Norma General Técnica n° 25 para la Manipulación de Medicamentos Antineoplásicos en Farmacias de Hospitales.
- Norma General Técnica n° 59: Manipulación de Medicamentos Estériles en Farmacias de Hospitales.
- Manuales de procedimientos de las secciones de Nutrición Parenteral, Reconstitución de Citostáticos y Dosis Unitarias.

El objeto de estos manuales es dirigir las funciones de cada componente humano, cuya aplicación se traduce en un mejoramiento de la calidad de los servicios prestados y de los preparados que se elaboran en esta unidad del hospital.

La adquisición de los medicamentos se realiza cada dos meses y es planificada por el Químico Farmacéutico jefe del Servicio de Farmacia. Para realizar esto, este debe considerar el promedio anual de consumo, el consumo histórico de los 3 últimos meses, los saldos existentes en bodega, la variación estacional, el tiempo de reposición y la capacidad de almacenamiento. Además, el Jefe de este servicio participa en la selección de los proveedores y mantiene una lista con las especificaciones técnicas de los medicamentos.

Una vez programada la adquisición, ésta queda bajo la responsabilidad de la Sección de Abastecimiento, la cual es dirigida por un Ingeniero Comercial. Esta se formaliza cuando se realiza el pedido de los medicamentos e insumos médicos a la Central de Abastecimiento del Sistema Nacional de Servicios de Salud, CENABAST, o bien directamente a los laboratorios farmacéuticos u otros proveedores dentro del país.

Una vez recibido el pedido de medicamentos desde los proveedores, estos son almacenados en la Bodega General de Farmacia donde debe asegurarse la buena conservación y protección de ellos, su localización segura, fácilmente identificable, de rápido acceso y en un espacio óptimo asignado para ello. Este proceso es asesorado técnicamente por el Químico Farmacéutico Jefe de la Unidad de Farmacia, quien verifica principalmente las condiciones de almacenamiento, especialmente de los medicamentos que requieren cadena de frío.

Posteriormente son registrados en la tarjeta bincard (Anexo N° 3), para finalmente ser distribuidos, desde la Bodega General a la Bodega Activa de la Sección de Farmacia, de acuerdo

al consumo y capacidad de esta última, proceso que es respaldado por la solicitud de traspaso correspondiente en cada caso.

La recepción, almacenamiento, preparación y dispensación de los estupefacientes y productos psicotrópicos, deben ser realizados por el Químico Farmacéutico Jefe de la Unidad de Farmacia. Estos procedimientos, además del fraccionamiento y la distribución interna, son constatados por escrito en libros de registro de control, que son foliados y autorizados por el Servicio de Salud respectivo.

Una vez recibidos, estos medicamentos se almacenan en la Unidad de Farmacia, en una bodega de uso exclusivo de los Químico Farmacéuticos, donde se toman medidas para prevenir el hurto, robo o extravío de ellos.

La Unidad de Farmacia mantiene un libro foliado con el registro de las firmas de los médicos autorizados para prescribir. Consignado de puño y letra de cada profesional, el libro contiene: nombre completo del profesional, RUT, firma, profesión, especialidad y servicio clínico al cual pertenece.

La dispensación de los medicamentos que requieren Receta Cheque, se realiza exclusivamente desde la Unidad de Farmacia, mediante un recetario especial (receta verde), destinado al uso interno del centro asistencial.

El farmacéutico también debe mantener el control mensual del despacho y existencia de medicamentos psicotrópicos y estupefacientes. Para ello, desde el sistema informático se obtiene un listado de los medicamentos, de esta categoría, que fueron despachados durante el periodo correspondiente. Además, las recetas despachadas van siendo archivadas correlativamente para su control. La información de las cantidades despachadas, obtenida de estas dos fuentes, debe coincidir. Finalmente, esta información se corrobora con el informe de las existencias de

medicamentos de uso controlado, emitidas por la Unidad de Computación, que debe coincidir con las existencias físicas en la Unidad de Farmacia, lo que es informado mensualmente al Servicio de salud.

Las recetas de medicamentos de uso controlado son archivadas y almacenadas en orden correlativo. El servicio de salud dispone, que después de transcurrido un periodo 5 años, las recetas sean destruidas.

## **Preparaciones Farmacéuticas**

### **Unidad de Nutrición Parenteral**

#### **Actividades realizadas:**

- ✓ Estadía en la Unidad de Nutrición Parenteral.
- ✓ Validación de una Unidad Nutriente Parenteral.
- ✓ Ingreso a la sala de elaboración de Unidades Nutrientes Parenterales.
- ✓ Búsqueda bibliográfica y exposición del tema “Lípidos en Nutrición Parenteral”.

#### **Descripción:**

La nutrición parenteral consiste en la administración de nutrientes por vía endovenosa a pacientes que se encuentran imposibilitados de alimentarse por vía oral (enteral), o bien cuando es necesario mantener esta vía en reposo.

La elaboración de Unidades Nutrientes Parenterales constituye una fórmula magistral de alta complejidad, debido a la gran cantidad de componentes incluidos en su formulación y a la necesidad de la asepsia, por lo cual en su elaboración se debe realizar una técnica ordenada que mantenga la eficacia y seguridad del producto.

El riesgo de incompatibilidades entre sus componentes, su limitada estabilidad y la posibilidad de su contaminación microbiológica, pueden poner en peligro la vida del paciente que reciba un preparado mal elaborado.

La responsabilidad de la Unidad de Farmacia es dispensar Unidades Nutrientes Parenterales que garanticen que su formulación, condiciones de preparación, identificación, estabilidad y conservación, son correctas y apropiadas a las características del paciente. Su preparación correcta debe cumplir los objetivos de minimizar o eliminar la frecuencia, gravedad y tipo de complicaciones que puedan estar relacionadas con su administración, así como garantizar la eficacia y utilización costo-efectiva de ella.

Para cumplir con lo anterior, periódicamente se controlan y evalúan todos los aspectos relacionados con las Unidades Nutrientes Parenterales, desde la prescripción hasta la administración, incluyendo la vigilancia, pesquisa y tratamiento de las reacciones adversas presentadas por el paciente.

El proceso se inicia con la prescripción de una Unidad Nutriente Parenteral, por un especialista, cuya formulación se describe en una receta médica apropiada para este tipo de preparaciones (Anexo N° 4).

Una vez recibida la receta correspondiente, el Químico Farmacéutico debe validar que la composición de cada unidad nutriente sea adecuada para el paciente y no presente problemas de incompatibilidad y/o estabilidad. La validación realizada por el farmacéutico va orientada a prevenir errores de formulación y transcripción, a predecir posibles problemas de estabilidad y compatibilidad físico-química de los componentes e indicar la vía de administración y el ritmo de infusión adecuados. Para esto se calculan los requerimientos nutricionales y energéticos del paciente, la osmolaridad de la preparación, las concentraciones de calcio y fosfato, la concentración de aminoácidos y el volumen final de la mezcla. Para realizar los cálculos, el farmacéutico dispone de una planilla de cálculo en Excel, que entrega los valores luego de ingresar las cantidades de cada componente prescritos en la receta.



Para mantener la esterilidad de los componentes, la elaboración de las unidades nutrientes, se realiza bajo condiciones asépticas, en una cámara de flujo laminar horizontal, provista de filtros de aire HEPA (High Efficiency Particulate Air), que proporciona calidad de aire clase 100 (presencia de no más de 3.5 partículas por litro de aire iguales o mayores a 0.5  $\mu\text{m}$  de tamaño) en la zona de trabajo y en una sala con presión positiva respecto del exterior.

La preparación se realiza mediante técnica aséptica, en la cual, el arsenalero va presentando los medicamentos y nutrientes al Químico Farmacéutico. Este último extrae los componentes de la mezcla desde su envase comercial y los introduce a la bolsa de nutrición parenteral. De esta forma se asegura que el manipulador (Químico Farmacéutico) no tiene contacto con los envases descontaminados de los componentes de la mezcla y el arsenalero no tiene contacto con las jeringas estériles utilizadas para extraer los componentes, ni con la bolsa de nutrición.

Una vez elaborada, la preparación es sometida a pruebas físicas de integridad de la bolsa y se toma una muestra de ella para el control y registro del pH, el cual debe estar entre 5 y 6,6.

Para una correcta identificación, la bolsa de nutrición es etiquetada con datos que describen la composición de la unidad nutriente y los antecedentes del paciente, como se muestra en el anexo N° 5.

Para el transporte al servicio clínico correspondiente, la nutrición se protege con una bolsa estéril y es trasladada dentro de un envase hermético. Cuando se realiza la administración al paciente, la unidad nutriente parenteral debe ser protegida de la luz con una bolsa fotoprotectora enviada por Farmacia, la cual evita la descomposición del preparado.

El Químico Farmacéutico, responsable de esta unidad, debe llevar un registro de seguimiento de las preparaciones de Nutrición Parenteral, cuyo objetivo es detectar

complicaciones asociadas a errores en su prescripción o preparación. Los resultados de esto se informan periódicamente al Comité de Infecciones Intrahospitalarias. También este profesional, como responsable de la unidad, debe participar en el Comité Asesor de Asistencia Nutricional del Hospital, debe elaborar informes de gasto y ahorro mensuales, asesorar y supervisar la adquisición y recepción de los insumos para las Unidades Nutrientes Parenterales.

El trabajo realizado y expuesto al final de la estadía en la Unidad de Nutrición Parenteral, tiene relación principalmente, con el componente lipídico y el rol de la heparina en estas mezclas. La descripción de este se detalla en el anexo número 6 de este informe.

## **Unidad de Quimioterapia**

### **Actividades Realizadas:**

- Estada en la Unidad de Quimioterapia.
- Conocimiento de las funciones del Químico Farmacéutico y del personal.
- Conocimiento de la reglamentación y manuales de trabajo de la unidad.
- Ingreso a la sala de preparaciones y conocimiento del proceso de dilución ó reconstitución de citostáticos.

### **Descripción:**

La práctica de la oncología requiere de un trabajo en equipo, formado por diferentes profesionales de la salud, donde el Químico Farmacéutico tiene una función importante.

Para la administración de un medicamento antineoplásico, se requiere de la reconstitución y dilución previa de la presentación farmacéutica. Además, debido a su mecanismo de acción no selectivo, y su toxicidad y volatilidad, su manejo debe realizarse considerando la protección del medicamento, del manipulador y del medio ambiente. (Minsal, 2001)

La reconstitución de citostáticos, centralizada en el Servicio de Farmacia, permite disminuir el riesgo de exposición del personal, entrega una protección adecuada del producto en su reconstitución y preparación y constituye una vía de integración clínica del farmacéutico con el paciente y el equipo de salud. (Barbaricca, 1997)

Esta unidad es dirigida por un Químico Farmacéutico y apoyada en las funciones de reconstitución por un Técnico Paramédico y en funciones de aseo, por un Auxiliar de Servicios.

Las indicaciones de antineoplásicos se reciben en una receta médica especial para ello, en la cual se describen antecedentes del paciente, como nombre, características antropométricas y diagnóstico, también se describen datos del tratamiento, como número del ciclo y los medicamentos con sus dosis y fecha de administración de cada uno (Anexo N° 7 a). Estas recetas se recepcionan y preparan en horarios preestablecidos y acordados con cada servicio clínico para proceder posteriormente a su preparación.

El primer proceso consiste en validar las recetas, para esto el farmacéutico confronta las recetas con el perfil farmacológico y protocolo de tratamiento de cada paciente. Aquí realiza las intervenciones farmacéuticas necesarias en caso de discordancia entre lo establecido en el protocolo y la indicación médica, previo a la preparación de la quimioterapia. Luego confecciona las etiquetas de cada preparado para la correcta identificación de ellos (Anexo n° 7 b). También debe evaluar y determinar el tipo de suero a usar de acuerdo a la condición del paciente y estabilidad del medicamento, información que está descrita en una tabla de diluciones, para este tipo de medicamentos.

Posteriormente se confecciona la hoja de resumen diario (Anexo n° 8). En esta se describe, entre otras cosas, el nombre del paciente, dosis del medicamento, tipo y volumen de suero a usar, número de lote de fabricación, nombre del laboratorio fabricante para cada medicamento, etc.

Una vez seleccionados y desinfectados los medicamentos e insumos, se procede al fraccionamiento y reconstitución de ellos en un gabinete de bioseguridad clase IIB (Cámara de Flujo laminar de Aire Vertical) ubicado en una sala de uso exclusivo y de acceso restringido, que cuenta con aire filtrado y con presión negativa.

La reconstitución y dilución es realizada por el farmacéutico y por el técnico paramédico capacitado y con condiciones de salud compatibles para tal actividad. Ellos utilizan una técnica limpia y toman medidas destinadas a la protección del manipulador y del producto. La técnica de mezclado y reconstitución se encuentra descrita en el manual de procedimientos de la unidad. (Schramm, 2001)

Una vez finalizada la reconstitución y dilución, los sueros son debidamente identificados con la etiqueta apropiada, protegidos de la luz y envasados dentro de una bolsa de nylon estéril. El transporte al paciente se realiza en un recipiente de plástico rígido con tapa, quedando esto consignado en un registro de entrega.

Posteriormente, las recetas preparadas son digitadas diariamente en el sistema computacional y luego archivadas. También se registra diariamente, en un formulario apropiado, la velocidad de flujo del gabinete de bioseguridad. Otro registro de la unidad está constituido por el listado de pacientes que ingresan para tratamiento antineoplásico, sean estos de los programas PNDA, PINDA o no PNDA.

Para disminuir el riesgo de exposición, el personal Técnico Paramédico de la unidad de reconstitución de citostáticos se va rotando con el de la Unidad de Nutrición Parenteral, el cual además es sometido a evaluación médica por la Unidad de Salud Ocupacional del Hospital, la cual debe ser realizada al menos una vez al año. En el caso del personal que ingresa a estas áreas por primera vez, debe someterse a una evaluación pre-ocupacional, en la cual la Unidad de salud ocupacional determina si reúne las condiciones necesarias para desempeñarse en esta unidad.

Además de las actividades relacionadas directamente con la reconstitución de estos medicamentos, el Químico Farmacéutico:

- Participa en las visitas hematológicas de pacientes adultos e infantiles, asesorando sobre aspectos farmacológicos del manejo de estos fármacos, conociendo el estado de salud de cada paciente y las directrices de su terapia.
- Coordina las quimioterapias diarias con el personal de enfermería de cada servicio clínico.
- Debe fijar y difundir normas sobre manejo, almacenamiento, transporte y tratamiento de desechos de drogas antineoplásicas al personal auxiliar y de enfermería. Además, a este último debe instruirlo en la administración y tratamiento de extravasaciones de antineoplásicos.
- Supervisa los libros de registros.
- Programa las necesidades de insumos y medicamentos antineoplásicos.
- Debe capacitar al personal técnico y auxiliar.
- Registrar las recetas en el perfil farmacológico por paciente.
- Registrar pacientes nuevos ingresados al programa PNDA.
- Realizar informes mensuales relacionados con el tema.

Para Garantizar las condiciones de asepsia y esterilidad del área de preparación de medicamentos estériles, se realizan controles periódicos establecidos en el Programa de Monitorización de Areas Estériles del Servicio de Farmacia, los cuales son:

- Control microbiológico del área estéril, del ambiente y de superficies. Está a cargo del Laboratorio de Control del Ambiente del servicio de salud Valdivia y se realiza de acuerdo con el calendario anual.

- Certificación de los filtros HEPA de las cámaras de flujo laminar, una vez al año, y cambio de prefiltros de la cámara de flujo laminar horizontal, cada 6 meses.
- Pautas de supervisión para el Químico Farmacéutico, Auxiliares Paramédicos y Auxiliar de aseo.

### **Unidad de Preparaciones no Estériles**

#### **Actividades realizadas:**

- Participación en el reenvasado de preparaciones.
- Elaboración de una emulsión de Urea al 30%.
- Conocimiento de los materiales, materias primas y tipos de preparados que se elaboran.
- Conocimiento y participación de las técnicas de elaboración de los preparados.
- Conocimiento de las fichas de elaboración y controles de las fórmulas oficinales y de los registros disponibles.

#### **Descripción:**

La Unidad de Preparaciones no estériles es una sección fundamental para la Unidad de Farmacia de un hospital. Su actividad persigue proporcionar, en cualquier momento y con independencia de las disponibilidades del mercado, formas de dosificación adecuadas a las necesidades específicas del paciente, manteniendo un nivel de calidad apropiados. En consecuencia, sus actividades comprenden la elaboración y control de una serie de formulaciones extemporáneas normalizadas, a las que se les exige condiciones de manipulación, fabricación, estabilidad y control adecuadas. Esta se ubica físicamente dentro de la Unidad de Farmacia Central y está dirigida por un Químico Farmacéutico responsable de ella. Además cuenta con la

colaboración de un Técnico Paramédico dedicado específicamente a la elaboración de estos preparados y debidamente entrenado en esto.

Para cada formulación se dispone de una ficha de elaboración, correspondiente a un lote de tamaño estándar y que comprende toda la información necesaria para llevar a cabo el proceso en las condiciones prefijadas (Anexo n° 9). Las formulaciones magistrales y oficinales van acompañadas de la información suficiente que garantice su correcta identificación, así como su segura utilización.

Esta unidad dispone de un libro de formulaciones que posee las fichas de elaboración y control de las fórmulas oficinales, las cuales se encuentran incluidas dentro del Arsenal Farmacológico del hospital. Además, se dispone de una base de datos computacional, para el registro informático de las preparaciones oficinales, la cual emite un listado con la cantidad de cada una de las materias primas que se necesita, de acuerdo a la cantidad de preparado a elaborar. Entre las formas farmacéuticas no estériles de elaboración habitual, se encuentran los papelillos, pomadas, capsulas, soluciones y suspensiones.

Algunos preparados, principalmente emulsiones, son comprados en envases de 1 kg a los recetarios magistrales de farmacia privada. En la Unidad de Preparaciones no Estériles de este hospital, estas emulsiones son reenvasadas en cantidades menores, y etiquetadas y dispensadas en forma unitaria. Proceso que queda debidamente registrado en un libro diseñado para ello.

Los preparados elaborados en esta unidad, son solicitados en recetas médicas comunes, las cuales pueden ser para pacientes hospitalizados, pacientes de alta o del Consultorio Adosado de Especialidades (CAE). En esta sección también se entregan los antisépticos y desinfectantes, a los diversos servicios clínicos y unidades del CAE, de acuerdo a las necesidades de cada uno de



ellos. Cada producto reenvasado o elaborado, es identificado con una etiqueta que contiene la información necesaria para su correcta administración y conservación.

El farmacéutico, además de cumplir con las funciones antes descritas, debe:

- Programar las necesidades de principios activos, materias primas y material de envasado.
- Determinar la factibilidad, desde el punto de vista técnico, de elaborar las preparaciones solicitadas.
- Validar las prescripciones.
- Manipular de forma exclusiva los fármacos sometidos a control legal y los que se formulan con pequeñas cantidades de principio activo (mg).
- Supervisión de todas las etapas involucradas en la fabricación de las preparaciones realizadas en la unidad.
- Capacitar al personal en técnicas de preparación, normas de fabricación, control de calidad y normas para el envasado y etiquetado de preparados farmacéuticos.
- Confección y actualización de los procedimientos, que aseguren la calidad y efectividad de los productos elaborados o fraccionados, y el registro adecuado de las preparaciones.

Para el desarrollo de una formulación de Crema de Urea al 30% (O/W) se probaron tres tipos de formulaciones, eligiendo la que mostró mejores propiedades de estabilidad. La técnica y los controles de calidad y estabilidad se encuentran descritos en el anexo de este trabajo (Anexo n° 10).

## MODULO II: CENTRO DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS.

### **Introducción:**

En el campo de la farmacoterapéutica, el ritmo acelerado de la investigación, el gran mercado farmacéutico, la baja disponibilidad de fuentes de información confiables y la avalancha de propaganda de laboratorios farmacéuticos, dificultan el acceso a información sobre medicamentos, que sea objetiva y actualizada. (Pezzani, 1993)

Al respecto, el Químico Farmacéutico, como experto en medicamentos, hace algunos años comenzó a crear unidades dedicadas a apoyar las necesidades de información a través de los llamados Centros de Información de Medicamentos.

Estos centros son servicios y estructuras dedicados específicamente al análisis, búsqueda y transmisión de información sobre medicamentos. Su labor es mantener informados al equipo de salud y a los pacientes en general, con el objeto final de incentivar el uso racional de los medicamentos. (D`Alessio, 1997).

La información de medicamentos se define como “un sistema de conocimientos y técnicas que va a permitir la comunicación de datos y experiencias sobre medicamentos para promover el uso racional de éstos por la sociedad”. Pero esta, es una tarea compleja, que exige selección cuidadosa y evaluación continua de esta información, ya que también se precisa emitir un juicio crítico y resolver cuestiones referidas a situaciones clínicas concretas y complejas. Desde un punto de vista de organización y objetivos, el Servicio de Información de Medicamentos se puede definir como “el acto de recopilar, analizar y organizar toda la

información relevante sobre medicamentos a fin de difundirla con fines educativos, de investigación o simplemente informativos". (Aizpuru, 1993; Pezzani, 1993).

En estos centros se entrega información de forma pasiva, restringido solo a dar respuesta a preguntas sobre medicamentos, y también de forma activa, a través de la publicación de boletines de medicamentos. Cualquiera sea la forma, esta información debe ser desinteresada, objetiva, precisa, evaluada y actualizada. (Pezzani, 1993)

Para resolver las consultas se dispone de varias fuentes de información. Las fuentes primarias entregan la información más actual y reciente sobre un tema, lo que hacen en forma de revistas de divulgación científica. Sus desventajas incluyen su alto costo y que la información entregada en ellos no siempre es objetiva, por lo cual deben ser evaluados por el lector. Las fuentes secundarias recopilan resúmenes y bibliografía de las fuentes primarias, entre estos se pueden citar el Micromedex y Medline. Las fuentes terciarias son libros que recopilan información evaluada y contrastada con las fuentes primarias, pero tienen el inconveniente de que son menos actualizados que otras fuentes de información.

Si bien es cierto, la entrega información en forma pasiva es la principal función de un CIM, estos deben llegar a ser centros integrales donde se realicen diferentes actividades, todas tendientes a racionalizar el uso de los medicamentos. (Pezzani, 1993)

Por otro lado, el aumento en el uso de los fármacos en la práctica médica, ha hecho surgir la preocupación de que se realicen prescripciones innecesarias, inapropiadas o irracionales. Esto crea la necesidad de conocer de forma más extensa acerca del uso de los fármacos y sus efectos, interrogantes que pueden ser respondidas a través de los Estudios de Utilización de Medicamentos. (Unidad de Farmacia)<sup>2</sup>.

Se define como Estudio de Utilización de Medicamentos, a los estudios sobre marketing, distribución, prescripción, dispensación y uso de los medicamentos en la sociedad, y sus consecuencias sanitarias, sociales y económicas. Los objetivos de estos son cuantificar el estado actual, el perfil de uso con relación al tiempo y las tendencias de uso de los medicamentos, con el propósito de determinar la sobre/sub o mala utilización de ellos, establecer medidas que modifiquen situaciones incorrectas detectadas, medir el efecto de acciones reguladoras o de información tomadas por la administración, entre otros. (García, 1988)

Los hospitales presentan características especiales para realizar este tipo de estudios, ya que el número de medicamentos utilizados es más reducido, los medicamentos prescritos son realmente administrados, el número de pacientes es menor, entre otros. (García, 1988)

Para lograr un uso racional de medicamentos, entre las actividades que realiza el CIM está la confección y publicación de Boletines de Medicamentos. Estos deben contener información objetiva e independiente de intereses lucrativos y de fácil acceso al profesional de la salud, condiciones que no todas las fuentes de información de medicamentos cumplen. (Unidad de Farmacia)<sup>1</sup>.

Los boletines de medicamentos son publicaciones periódicas, tradicionalmente clasificadas como fuentes primarias, pero se asemejan más a una fuente terciaria, puesto que revisan, resumen y evalúan el conocimiento actual sobre un tema determinado. Además persiguen otros objetivos, como entregar información sobre nuevos fármacos en el mercado, contrarrestando con esto, la promoción y publicidad proveniente de la industria farmacéutica. Por lo general, en su contenido tratan de una patología y sus alternativas terapéuticas o bien describen el valor terapéutico de un medicamento, llegando a conclusiones sobre utilidad y criterios de selección de medicamentos. (Unidad de Farmacia)<sup>1</sup>.

También, el Centro de Información de Medicamentos suministra, al Comité de Farmacia y Terapéutica, la información requerida en el área de medicamentos, preparando informes sobre nuevas especialidades que se presentan a la comisión, así como otros fármacos que hayan sido solicitados para su inclusión en el Arsenal Farmacoterapéutico.

**Objetivos Específicos:**

1. Conocer la importancia y el funcionamiento de un Centro de Información de Medicamentos (C.I.M.).
2. Aprender a realizar búsquedas de información científica en el C.I.M., para la resolución de consultas, preparación de Boletines, informes para el Comité de Farmacia y Terapéutica, etc.
3. Atender y resolver consultas sobre información general de medicamentos (disponibilidad, administración, reacciones adversas, interacciones, precauciones, almacenamiento, estabilidad) y de tipo clínico (farmacología, indicaciones terapéuticas, dosis, farmacocinética, toxicidad).
4. Conocer y aplicar la metodología para realizar los estudios de utilización de medicamentos.
5. Aplicar los conocimientos adquiridos, en la elaboración de Boletines Informativos de Medicamentos.

**Actividades Realizadas:**

1. Conocimiento, evaluación y manejo de la literatura científica disponible para el CIM, del Hospital Clínico Regional de Valdivia.
2. Conocimiento y manejo de las bases de datos de la Unidad de Farmacia disponibles para la gestión del CIM.
3. Colaboración y resolución de consultas realizadas al CIM.
4. Confección de un boletín para el CIM, titulado “Uso de Fármacos en Insuficiencia Renal”.

5. Participación en la elaboración, para el Comité de Farmacia, del informe titulado “Dorzolamida y Timolol” solicitado por la jefatura de la Unidad de Farmacia, como material para presentar al Comité de Farmacia y Terapéutica.
6. Realización de un Estudio de Utilización de Medicamentos Antieméticos.

**Descripción:**

El Centro de Información de Medicamentos se encuentra ubicado dentro de la Farmacia Central. Está dirigido por el Químico Farmacéutico Jefe de la Unidad de Farmacia, que además cuenta con la colaboración de los otros farmacéuticos de la unidad y docentes y alumnos internos de la Escuela de Química y Farmacia.

Para un rápido acceso a las fuentes de información, estas se encuentran debidamente ordenadas y archivadas. Así los libros se encuentran ubicados en estanterías y ordenados por materia. Las revistas, e información procedente de laboratorios, se encuentran archivadas y clasificadas según la especialidad contenida en su publicación.

Algunos ejemplos de las fuentes de información disponibles para el CIM de este hospital son:

Fuentes primarias: disponibles en la biblioteca de la facultad de medicina de la Universidad Austral de Chile, ubicada en dependencias del Hospital base de Valdivia.

- ✓ The New England of Medicine.
- ✓ Journal American of Medical Association.
- ✓ The Lancet.

Fuentes secundarias:

- ✓ Medline.

- ✓ Myeler`s. The Side Effects of Drugs.
- ✓ Trissel. Handbook on Injectable Drugs. Ninth Edition.

Fuentes Terciarias:

- ✓ Martindale. The Extra Pharmacopoeia.
- ✓ Goodman and Gilman`s. The Pharmacological Basis of Therapeutics.
- ✓ American Hospital Formulary Service. Drug Information.

El proceso de respuesta, a las consultas realizadas al CIM, está integrado por los pasos que se describen a continuación:

**Recepción de la consulta:** la consulta se recibe por vía telefónica, fax o en forma personal. Se debe establecer quién pide la información, profesional de la salud o personal no sanitario, lo cual indicará la cantidad y grado de profundidad de la información entregada. La consulta es anotada en hojas normalizadas que facilitan la toma de datos del consultor y de la consulta. (Anexo n° 11).

**Estrategia de búsqueda:** generalmente se comienza por consultar fuentes terciarias, que nos dan una visión general de la respuesta apropiada. Luego se recurre a fuentes secundarias de resúmenes de publicaciones, y finalmente, la respuesta se elabora en base a las fuentes primarias consultadas, y si es necesario, previa consulta a un especialista en el tema consultado.

**Elaboración de la respuesta:** con la información recopilada se prepara un resumen que debe incluir una introducción sobre el tema, la información de la literatura y una conclusión. No se debe incluir información que no sea confirmada y documentada.

**Comunicación de la respuesta:** esta debe entregarse de forma oportuna y profesional, comunicarse de forma verbal o escrita y solo entregarla al solicitante previamente identificado.



Finalmente, cuando sea posible, se debe hacer un seguimiento a la respuesta dada, con esto se determina si ésta es satisfactoria, también su influencia en el estado del paciente y si el consultante necesita mas ayuda. Esta acción promueve la participación del farmacéutico en la atención del paciente.

Las consultas resueltas son guardadas en orden numérico en un archivo, previo a su indexación en fichas apropiadas. Esta indexación fue actualizada durante este periodo, se realizó clasificando las consultas por fecha, en cada una se incluyó tres palabras claves y finalmente el número correlativo asignado a cada consulta resuelta. El archivar las consultas realizadas, nos permite recuperar, de forma rápida, las respuestas entregadas anteriormente.

Un ejemplo de respuesta a consultas realizadas al CIM se presenta en el anexo del presente informe. (Anexo n° 12).

Los Estudios de Utilización de medicamentos nos permiten tener un conocimiento, mas extenso, de cuales fármacos son prescritos, quienes los prescriben, para que pacientes son prescritos y cuales son los resultados, beneficios o posibles efectos tóxicos de su uso. En esta oportunidad se confeccionó el estudio de utilización de medicamentos antieméticos, cuyos resultados se presentan a continuación:

## **Estudio de Utilización de medicamentos**

La emesis es un trastorno secundario a varias patologías, condiciones clínicas y medicamentos como son intoxicaciones, embarazo, cinetosis, quimioterapia antineoplásica, infecciones gastrointestinales, etc. Condición que requiere, de un soporte hidro-electrolítico y tratamiento farmacológico oportuno, ya que pueden llevar a complicaciones severas por pérdida de electrolitos y líquidos.

Para evaluar la utilización de estos medicamentos se ha realizado un estudio de utilización para el periodo comprendido entre los años 1996 – 2002. Para este estudio se emplearon los datos de estadísticas de utilización de medicamentos y las estancias anuales, correspondientes al periodo 1996-2002, de pacientes hospitalizados en el Hospital Base Valdivia. Estos datos fueron obtenidos de los listados de consumo del Servicio de Farmacia, emitidos por el departamento de informática de este hospital.

Para poder determinar cuanto medicamento se usa en un determinado periodo de tiempo, se usan unidades técnicas de medición y comparación, que permitan hacer una cuantificación adecuada, una de ellas es la Dosis Diaria Definida. Estas fueron establecidas por un grupo de expertos pertenecientes a países nórdicos, las cuales son aceptadas por la OMS. De esta forma, la edición del Nordic Statistic on Medicines contiene un índice con los medicamentos, agrupados según la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC), y las Dosis Diarias Definidas (DDD) establecidas para cada uno.

Las DDD establecidas por el organismo mencionado, para cada principio activo y las estancias anuales de pacientes del Hospital Base de Valdivia, son las siguientes:

Dosis Diaria Definida para los medicamentos estudiados:

<u>Medicamento</u>	<u>Código ATC</u>	<u>Dosis Diaria Definida</u>		
		<b>DDD</b>	<b>Unidad</b>	<b>Ruta Adm.</b>
Domperidona	AO3FA03	30	mg	O, P.
Metoclopramida	AO3FA01	30	mg	O, P, R.
Ondansetron	AO4AA01	16	mg	O,P,R.
Tietilperazina	RO6AD03	13	mg	O,P,R.

O: Oral. P: Parenteral. R: Recral Adm: administración.

Estancias por año, del periodo estudiado:

<i>Año</i>	<i>Nº de Estancias</i>
1996	134317
1997	137393
1998	142245
1999	140617
2000	142067
2001	139837
2002	143887

Para establecer la tendencia de utilización y poder comparar los datos del periodo estudiado, se realizó el cálculo del Nº DDD/100 estancias /día, a través de la siguiente fórmula:

$$\text{Nº DDD} / 100 \text{ estancias} / \text{ día} = \frac{\text{Nº UUE} \times \text{Nº FF/E} \times \text{C/FF} \times 100}{\text{DDD} \times \text{Nº estancias/ día} \times 365}$$

Donde:

UUE: Nº de unidades utilizadas en un año expresadas en envases. Si las unidades utilizadas son dosis unitarias, se sustituirá el Nº de dosis unitarias y el Nº de FF/E se sustituirá por Nº de FF/dosis unitaria.

La fórmula simplificada de la anterior es la siguiente:

$$\text{N}^\circ \text{DDD}/100 \text{ estancias/día} = \frac{\frac{\text{g de p.a.}}{\text{DDD}} \times 100}{\text{Total de estancias anuales}}$$

Para este estudio se utilizan las técnicas del Drug Utilization Research Group de la OMS, por lo cual se va a tomar como unidad de medida la DDD/100 estancias/día. El consumo se esquematiza en las tablas y gráficos correspondientes de Anexo n° 13. La variación, en el consumo de estos medicamentos, se analiza a continuación:

El consumo de domperidona, en sus tres formas farmacéuticas, aumentó de forma sostenida. Inicialmente su consumo es bajo (0.04, 0.33 y 0.12 DDD), pero aumenta gradualmente desde 1996 a 1999. En el año 1995 solo se utiliza la forma en ampolla. En el año 2000 el consumo aumenta unas 2.5 veces, para las tres formas, y de nuevo se aumenta en el periodo final pero de forma más leve. Al inicio, el consumo de domperidona en ampolla es mayor (0.21 y 0.033), de unas 3 veces, a las otras dos presentaciones. Al final del periodo estudiado, la forma en ampolla y capsulas presentan un consumo similar, el cual es el doble del consumo de la domperidona en gotas. En general, la forma oral es la más utilizada.

Metoclopramida presenta un consumo que es mayor para la forma de comprimido. Esta última forma farmacéutica presenta un una DDD/100 camas/día de 0.068 en el año 1996; su consumo aumenta el año 1997 y decae paulatinamente durante todo el resto del periodo, el cual, al final de este, llega a ser menor que el presentado al inicio del periodo de estudio (0.083 DDD/100 camas/día). En el año 2000 se discontinúa el uso de las dos formas farmacéuticas y el 2001 se reinicia el consumo, pero solo de la forma de comprimido.

Ondansetron es un antiemético de última generación, la forma sublingual y supositorio se comienzan a usar el año 2002, con DDD/100 camas/día muy bajas. Las formas de comprimido de 4 y 8 mg presentan densidades de utilización que son bajas. Solo la forma en ampolla de 4 y 8 mg se utilizan durante todo el periodo de estudio, siendo la de 8 mg la que presenta una mayor densidad de utilización, que es de unas 2 a 4 veces más que la de 4 mg. En general, el aumento del consumo de estas dos formas farmacéuticas es sostenido. Claramente se utilizó mas la forma inyectable respecto de todas las presentaciones que se administran por vía oral.

Tietilperazina es el antiemético mas consumido (DDD/100 camas/día de 1.1 a 2.7), y en la forma de comprimido mas que en ampolla. El uso de la forma oral va en aumento desde 1996 hasta el año 2000, con DDD/100 camas/día que llega a 2.7, para luego disminuir cerca de un 40% el año 2002. La forma en ampolla también presenta DDD/100 camas/día de 1.1. Al principio también aumenta su consumo, casi al doble hasta el año 2000, y disminuye al año 2002, el cual llega a ser similar al del año 1996.

El consumo más alto, respecto de todos los otros fármacos y sus presentaciones, se presenta con tietilperazina en la forma oral.

Los boletines de medicamentos son una fuente de información valiosa, se caracterizan por revisar, condensar y evaluar la información disponible sobre un tema concreto, de forma sencilla y eficaz, que debe estar en la selección de la documentación para consultas habituales. Estos constituyen una fuente de información básica sobre farmacoterapia y tienen un carácter objetivo e independiente.

En esta oportunidad se elaboró un boletín titulado “Fármacos en Insuficiencia Renal”, en relación con la dosificación de fármacos en este tipo de pacientes, según el estado de su función renal. Esta revisión se expone en el anexo número 14 de este informe.

El Químico Farmacéutico Jefe de la Unidad de Farmacia, como secretario del Comité de Farmacia y Terapéutica y asesor del médico, en la selección de medicamentos, debe presentar informes sobre medicamentos o formas farmacéuticas, que sean candidatos a ser incluidos en el Arsenal Farmacoterapéutico. Uno de los medicamentos que se presentaron al comité fue Dorzolamida y Timolol, en su presentación en gotas. Este informe fue preparado por los alumnos internos y revisado por la Químico farmacéutico Jefa de la Farmacia, el cual se describe en el anexo número 15 de este informe.

### **MODULO III: ATENCION FARMACEUTICA, FARMACIA CLINICA Y DOSIS UNITARIA.**

#### **Introducción:**

La participación del farmacéutico en el equipo de salud, tiene como objetivo asegurar que los tratamientos medicamentosos sean racionales, eficaces, seguros y de costos razonables. Para esto, el farmacéutico tiene que actuar como *experto en medicamentos*, entre los profesionales sanitarios, y aconsejar y educar a la población.

Se entiende por atención farmacéutica a la modalidad de ejercicio profesional en la que el Químico Farmacéutico tiene un rol activo en beneficio del paciente, ayudando al responsable de la prescripción en la selección apropiada de los medicamentos, asumiendo la responsabilidad directa, en colaboración con otros profesionales de la salud y con los pacientes, en alcanzar el resultado terapéutico deseado. (Minsal, 1999)<sup>1</sup>

Los sistemas de dispensación de medicamentos, empleados en los hospitales, deben garantizar la seguridad, rapidez y control del medicamento, brindando información al paciente y efectuando el seguimiento farmacoterapéutico necesario. (Domecq, 1993)<sup>2</sup>

Actualmente, los sistemas de dispensación de medicamentos, más ampliamente usados en los centros asistenciales, son los denominados tradicional y de dosis unitaria.

En el primero, el servicio de farmacia proporciona un envase con la cantidad total de medicamentos al personal de enfermería del servicio clínico, para un periodo determinado de tiempo. Estos son identificados y distribuidos a los pacientes según la indicación médica. En este sistema hay pérdida de tiempo en tareas administrativas de manipulación y distribución de los

medicamentos, no hay control de automedicación, permite la fuga de medicamentos, no permite hacer seguimiento al paciente. Tampoco hace posible, la detección oportuna de incompatibilidades, duplicidad de recetas y dosificaciones incorrectas. (Domecq, 1993)<sup>2</sup>

En cambio, un sistema de dosis unitaria es aquel en el cual se prepara, para cada paciente, cada una de las dosis de medicamentos prescritos, dispuestos para su aplicación, directamente desde el envase, e identificando su contenido hasta el momento de su administración (Minsal, 1999)<sup>2</sup>. Este está orientado a la racionalización de la farmacoterapia, disminución de los errores y ahorro en los costos de medicación, racionalización del tiempo de enfermería e incremento de la seguridad para el paciente. (Girón, 1997)<sup>3</sup>

Este sistema, presenta ventajas para el médico, el farmacéutico, la enfermera, el paciente y el hospital. Así, el médico cuenta con más horas de enfermería y con la ayuda del farmacéutico. Al farmacéutico le permite conocer al paciente, su patología y tratamiento a través del perfil farmacoterapéutico y ser más activo dentro del equipo de salud. El personal de enfermería se dedica más a la atención del paciente y tiene a quién preguntar sobre medicamentos. El paciente tiene la seguridad de que se le administra el medicamento prescrito en el momento y en las dosis correctas. Para el hospital, se reduce el costo de estadía por paciente ya que no hay stock de medicamentos no utilizados en los servicios y se evita la repetición de recetas e indicaciones. (Domecq, 1993)<sup>1</sup>

Algunos inconvenientes que presenta se refieren a su alto costo inicial, mayor dedicación del farmacéutico, requiere personal con adiestramiento, mayor recurso humano, mayor recurso material y planta física adecuada, entre otros. Pero estos costos se amortizan una vez que el sistema unidosis está en funcionamiento pleno. (Minsal, 1999)<sup>2</sup>



En un sistema unidosis, el farmacéutico debe llevar el perfil farmacoterapéutico, de cada uno de los pacientes. Este corresponde al registro cronológico de la historia farmacoterapéutica de este. Con él, se facilita la detección de interacciones, incompatibilidades, dosificaciones incorrectas, duplicidad de recetas, etc. También permite disponer de información sobre consumo de medicamentos por paciente, pudiéndose realizar estudios de utilización de medicamentos, programas de compra y conocer los costos por paciente y estudiar la incidencia de reacciones adversas a medicamentos.

Se ha estudiado, que aproximadamente el 3 a 5 % de los ingresos, a los servicios de urgencia, es por reacciones adversas a medicamentos y que un 10 a 20 % de los pacientes hospitalizados también las desarrollan, lo que aumenta el costo de su tratamiento. Así el establecimiento de programas de farmacovigilancia, encaminados a la prevención y detección de reacciones adversas a medicamentos, contribuirá a disminuir este problema. (Castro 1993)

Además de medir la incidencia, los programas de detección de reacciones adversas, tratan de identificar los medicamentos implicados en ellas, las características de los pacientes que los hacen más susceptibles a desarrollarlas y también tratan de determinar relaciones causales ente el medicamento y dicha reacción. (Pinilla, 1993)<sup>2</sup>

A través de la *atención farmacéutica al paciente ambulatorio*, se responde a la orden o prescripción médica y se lleva a cabo la dispensación de medicamentos al paciente. Al interpretar la orden médica y preparar u orientar la dispensación, el farmacéutico comparte la responsabilidad con el médico, de que el paciente cumpla la terapia indicada, ocasión en la cual este debe orientar al paciente a través de sesiones educativas, hacer seguimiento de la terapia y

evaluar los resultados obtenidos con ella (Girón, 1997)<sup>1</sup>. Estos servicios farmacéuticos pueden ser provistos en un consultorio, centro de salud de consulta externa o en una farmacia comunitaria.

En la Atención Farmacéutica, el farmacéutico necesita establecer una relación con el paciente, que permita un trabajo en común para detectar, identificar, prevenir y resolver los problemas que puedan surgir durante el tratamiento farmacológico de este paciente, o sea debe estar orientado a los PRM (Problemas Relacionados con Medicamentos). (Faus, 1999)

**Objetivos Específicos:**

- Aprender el funcionamiento e importancia del sistema de dispensación de medicamentos en dosis unitarias.
- Aplicar los conocimientos adquiridos de Farmacia Clínica sobre terapia de patologías de mayor relevancia y seguimiento de pacientes hospitalizados seleccionados.
- Detectar e informar reacciones adversas a medicamentos e interacciones medicamentosas, poniendo en práctica el servicio de farmacovigilancia.
- Conocer el rol del Químico Farmacéutico en el consultorio de especialidades.
- Aplicar conocimientos sobre terapia medicamentosa de las patologías crónicas de mayor prevalencia.
- Conocer un sistema de dispensación de medicamentos a pacientes ambulatorios.
- Participar en programas de atención farmacéutica, con seguimiento de pacientes en atención abierta.
- Aplicar la metodología de educación a pacientes, en la elaboración de material educativo para ellos.

**Actividades Realizadas:**

- ✓ Participación en las actividades diarias de la Unidad de Dosis Unitaria.
- ✓ Entrevista y educación a pacientes del Consultorio Adosado de Especialidades (CAE).
- ✓ Detección de Problemas Relacionados a Medicamentos en estos pacientes.
- ✓ Participación en las reuniones clínicas de los servicios de Medicina y Pediatría.
- ✓ Seguimiento de pacientes a través de los perfiles farmacoterapéuticos.

**Descripción:****Dosis Unitaria**

Una de las labores del Químico Farmacéutico, en el sistema de dosis unitaria, es realizar el seguimiento farmacoterapéutico y participar dentro del equipo de salud, en la optimización de la terapia del paciente. Para esto, él debe preocuparse de la correcta dispensación de las dosis unitarias y además, debe realizar periódicamente la evaluación del sistema, elaborar perfiles farmacoterapéuticos, controlar y programar el reenvasado de UNIDOSIS, informar sobre riesgo de interacción o incompatibilidad y determinar las medidas a tomar para mejorar el funcionamiento de la unidad y para corregir los errores detectados.

La dispensación de medicamentos a pacientes hospitalizados, funciona las 24 horas del día, asegurando así la disponibilidad de los mismos en cualquier momento.

Esta unidad es dirigida por un Químico Farmacéutico y trabajan en ella 6 Técnicos Paramédicos, quienes tienen asignados los diferentes servicios clínicos.

El sistema de dispensación por dosis unitaria, comienza con la prescripción de los medicamentos por parte del médico, en recetas individualizadas por paciente y por un periodo de 24 horas de lunes a jueves y de 72 horas de viernes a domingo. El personal de enfermería de los servicios clínicos, a través de un Técnico Paramédico, envía las prescripciones a farmacia. Luego, la dispensación comienza con la digitación de las recetas en el sistema computacional. Después se obtiene el reporte de despachos a pacientes, que contiene información sobre el paciente, el servicio clínico a que pertenece y los medicamentos solicitados y entregados para el mismo, con el cual se verifica la entrega de los medicamentos. Cada servicio dispone de carros y contenedores para despachar las dosis unitarias, distribuidas en contenedores individuales, donde

se depositan las dosis de los medicamentos para cada uno de los pacientes en forma individualizada. Antes del despacho, los contenedores son revisados, por el Químico Farmacéutico y por el Técnico Paramédico del servicio clínico correspondiente. Este último transporta el carro al servicio clínico, donde enfermería se encarga de la recepción de ellos.

Los carros devueltos a farmacia, correspondientes a los utilizados el día anterior, contienen las dosis de medicamentos que no fueron administrados a los pacientes; estos medicamentos se registran y se procede a la devolución por paciente a través del sistema computacional.

La entrega de medicamentos, a los servicios de Pabellón y Urgencia, se realiza a través del sistema de reposición de stock. Este consiste en entregar los medicamentos que fueron utilizados durante el día anterior. Estos medicamentos son repuestos mediante la presentación de la receta médica correspondiente. Ellos se despachan diariamente al inicio del día.

Para poder dispensar las dosis unitarias, es necesario en algunos casos, realizar el reenvasado de ellas. Esta operación se realiza en una máquina reenvasadora disponible en la farmacia central. En cada dosis unitaria reenvasada va descrito, el nombre genérico, cantidad del fármaco (mg), forma farmacéutica, fecha de vencimiento, lote de producción y nombre del laboratorio fabricante.

Cuando se prescriben medicamentos, no incluidos en el arsenal farmacoterapéutico, el médico debe hacer una solicitud de medicamento de uso ocasional, explicando el motivo de ello, a través de un formulario preestablecido. Esta solicitud va dirigida a la Subdirectora Médica del Hospital, quien puede aprobar o rechazar la solicitud. Si es aprobada, farmacia la envía a la sección de abastecimiento para su adquisición.

En el perfil farmacoterapéutico se registran los datos de cada paciente, así como los medicamentos prescritos y administrados. Este historial cronológico de los medicamentos presenta las siguientes utilidades:

- ☞ Posibilita al farmacéutico hacer seguimiento de la terapia medicamentosa del paciente, permitiendo detectar posibles errores de dosis, duplicidad de prescripción, interacciones, etc.
- ☞ Permite ejercer el control de los medicamentos en cuanto a la devolución de estos.
- ☞ Es utilizado, por el Técnico Paramédico de farmacia, para saber cuantas dosis unitarias, de cada medicamento, debe introducir en el contenedor de cada paciente.
- ☞ Le facilita a la SOME el cobro de los tratamientos a los pacientes de acuerdo a su sistema previsional.
- ☞ Puede ser utilizado con fines estadísticos de consumo de medicamentos.

### **Estadía en Servicios Clínicos**

La realización de este módulo, incluyó estadía en servicios clínicos. Aquí el alumno tendría la oportunidad de interactuar con otros alumnos y profesionales de la salud, aportar en la farmacoterapia de los pacientes como integrante del equipo de salud. La estadía se realizó en los servicios de Medicina Adultos, Unidad de cuidados Intensivos de Pediatría y Medicina Infantil.

Uno de los casos clínicos conocidos durante la estadía en estos servicios clínicos fue el siguiente:

Paciente, de sexo masculino, de 9 años de edad, pesa 24 kg, talla 123 cm, es ingresado a la unidad de cuidados intensivos del servicio de pediatría. Al ingreso presenta condiciones generales regulares, dificultad respiratoria, palidez, uñas en vidrio reloj, llene capilar menor de 2

segundos (aceptable), pulsos periféricos presentes simétricos, eritema en zona suprapúbica infra umbilical y extremidad con rigidez espástica hipotónica.

Antecedentes mórbidos: déficit neurológico, bronconeumonía y neumonías múltiples, hospitalizaciones múltiples. Además presenta, gastrostomía antireflujo y crisis convulsivas tipo tónico-clónicas permanentes.

El cuadro general y las crisis convulsivas permanentes, son sugerentes de encefalomiopatía mitocondrial.

La evolución, exámenes practicados e indicaciones se muestran en la tabla siguiente:

Condición/diagnóstico	Indicación	Exámenes	Comentario
Dificultad respiratoria.	Fenoterol/Ipratropio nebulización, mas Kinesioterapia.	Na <sup>+</sup> 128 mEq/L (hiponatremia), PCR 8.4 mg/dL. Hemograma con leucocitosis, desviación a izquierda y linfopenia.	PCR y hemograma sugerentes de infección pulmonar en curso. Kinesioterapia ayuda a movilizar secreciones bronquiales.
Cuadro respiratorio		Radiografía de tórax	Infiltrado intersticial difuso.
Febril (38.8° C), llene capilar < 2 seg, hidratado. Neumonía no habitual origen desconocido. Estertores bilaterales. Pulso 130/min. FR 38/min.	Metamizol sup 250 mg. Cloxacilina 1.2 g c/6 h. Ceftriaxona 1.2 g / día.		Tratamiento, según protocolo, Neumonía no habitual de germen desconocido. Sospecha etiología estafilocócica y <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
Cuadro epiléptico.	Lamotrigina 50 mg comprimido, ½ medio día y 1 comprimido en la noche.		
Mejorar control de cuadro epiléptico.	Acido valproico, 20 gotas c / 8 h.	Niveles plasmáticos 79.3 µg/mL.	Niveles plasmáticos normales 50-100 µg/mL.
Lesión erimatososa en zona suprapúbica infra umbilical.	Nistatina y pasta lassar		Nistatina como anti-micótico. Pasta lassar, secante y controla crecimiento bacteriano.

Continuación caso clínico anterior...:

Condición/diagnóstico	Indicación	Exámenes	Comentario
Continúan pick febriles (38.4), ruidos bronquiales, estertores, sibilancias. Retracción subcostal leve, roncus.		PCR 15 mg/dL, hemograma, granulos patológicos en leucocitos.	PCR alta, hemograma con desviación izquierda, leucocitosis y trombocitosis. Ruidos bronquiales desaparecen con kinesioterapia.
Secreción conjuntival purulenta izquierda.	Vancomicina 350 mg e.v. c/8 h. Meropenem 475 mg e.v. c/8 h.	Toma de muestra y cultivo de secreción conjuntival muestra Cultivo muestra <i>Staphylococcus hominis</i> Subsp. <i>Hominis</i> .	La bacteria es multirresistente, sensible a Vancomicina, Tetraciclina y Rifampicina. Se cambia el tratamiento Antibiótico anterior.
Neumonía etiología desconocida.	Oxígeno por bigotera para saturar 95%.	Cultivo de secreción bronquial positivo para <i>Pseudomona aeruginosa</i> sensible a Meropenem.	
Subfebril (37.8 °C), buenas condiciones generales, hidratado, ruidos bronquiales húmedos, con estertores bilaterales, reactivo a estímulos.		PCR 3.5 mg/dl. Hemograma con desviación izquierda y leucocitosis en disminución.	PCR y estado general indican que procesos infecciones están siendo controlados.
Afebril, hidratado, ruidos bronquiales, estertores, moviliza secreciones.	Se retira apoyo con oxígeno (satura solo a 93 %), con una Fi O <sub>2</sub> de 21%.		Los ruidos bronquiales están siempre presentes por la condición de base.
Afebril, estable, ruidos bronquiales, no requiere O <sub>2</sub> , sin dificultad respiratoria, moviliza secreciones.	Alta. Ciprofloxacino 250 mg c/12 h oral ppor 14 días. Salbutamol 2 puff c/4 h. Acido Valproico 20 gts c/8 h.		

### Análisis del caso clínico:

En pacientes con alteraciones neurológicas se producen deficiencias deglutorias, disfagia o imposibilidad de una alimentación oral eficiente. En este paciente se realizó indicación de sonda de gastrostomía antireflujo dado su estado neurológico irrecuperable. La gastrostomía



permite el aporte de alimento directamente al estómago o intestino, dejando el área orofacial, libre de tubos, telas, y manipulación, evitando así la acumulación de secreciones orofaciales y focos infecciosos por erosiones. ([www.sociedadmedicallanquihue.cl](http://www.sociedadmedicallanquihue.cl)).

La neumonía, es una inflamación del parénquima pulmonar, debido a un agente infeccioso. Esta es la primera causa de muerte infantil tardía en Chile. La neumonía recurrente se produce por numerosas condiciones, entre las cuales están, síndromes espirativos (cuerpo extraño, reflujo gastroesofágico), enfermedad del sistema nerviosos central, malformaciones pulmonares y cardiovasculares, alteraciones obstructivas, etc. ([www.sochipe.cl](http://www.sochipe.cl)).

Los agentes etiológicos de neumonia, más comunes son *Streptococcus pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* y agentes virales como Influenza A y B, Parainfluenza, Adenovirus y Virus Respiratorio Sincicial que son responsables de un 8 a 14% de los casos. Además, la infección viral previa facilita la colonización secundaria por *S. pneumoniae*, *S. aureus* o *Haemophilus influenzae*.

*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa* se presentan en enfermos crónicos, ancianos o pacientes de mayor gravedad. La patología no habitual con agentes como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella* spp., enterobacterias y *Staphylococcus aureus*, ocurre principalmente en pacientes con condiciones como Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, inmunodepresión, alteración de la conciencia u otros riesgos de aspiración, los cuales se presentan con cuadro clínico inicial grave.

Frente a una invasión microbiana, la neumonia es una respuesta inflamatoria a esta. Esta consiste en una infiltración neutrofílica y exudación de proteínas plasmáticas que afecta preferentemente a los alvéolos. Esta ocupación alveolar, provoca la aparición de alvéolos que no

colaboran con el intercambio gaseoso y condicionan la aparición de hipoxemia. En respuesta a la hipoxemia se produce hiperventilación secundaria y alcalosis respiratoria.

La neumonía se considera más grave cuando se presenta con confusión y/o disminución del nivel de conciencia, inestabilidad respiratoria (FR>30/min), insuficiencia respiratoria, alteraciones de laboratorio (leucitosis > 30.000, leucopenia < 4000, hipoalbumonemia), entre otros.

El cuadro clínico, habitualmente se compone de tos, disnea, expectoración, dolor pleurítico, hemoptisis, astenia (debilidad), sensación febril, anorexia, cefalea o mialgia, aunque la presentación es variable. También se observa taquicardia, taquipnea e hipertermia. Los ancianos o pacientes crónicos tienen una presentación menos florida, pero no indicadora de menor gravedad. Otros hallazgos de exploración pulmonar son consolidación e infiltrados pulmonares en la radiografía de tórax. (Torres, 2000)

En este paciente se evaluó la Proteína C reactiva (PCR). Esta es una glucoproteína no presente normalmente en el suero y constituye uno de los reactantes de fase aguda inespecíficos, que aparecen en infecciones e inflamaciones hísticas, que se utiliza como parte de la evaluación del curso. Nivel sanguíneo normal < 0.5 mg/dL. (Balcells, 1990)

El paciente presentó cultivo positivo a *Staphylococcus Hominis*. Este es un coco Gram (+), coagulasa negativo, habitante natural de la piel y mucosas del hombre, junto a *S. epidermidis* y otros coagulasa negativo. Estos son los principales responsables de la mayoría de las infecciones nosocomiales en las unidades de cuidados intensivos, especialmente en niños inmunodeprimidos y/o que sufren enfermedades crónicas. (Archer, 1995).

También se encontró *Pseudomona aeruginosa*, bacilo Gram (-), encapsulado, aerobio. Este se encuentra generalmente en ambiente húmedo. Son portadores frecuentes de ella quienes tienen una enfermedad de base debilitante, los que tienen compromiso del sistema inmune, están sometidos a procedimientos invasivos, terapia antimicrobiana previa y estadía hospitalaria previa. Este es agente etiológico del 16% de las neumonías intrahospitalarias. ([www.sochinf.cl](http://www.sochinf.cl))

Estertores, son sonidos respiratorios anormales, frecuentemente se escuchan en la auscultación del torax durante la inspiración y se caracterizan por ruidos burbujeantes discontinuos.

Runcus, ruido respiratorio anormal, se produce a consecuencia de obstrucción de una vía aérea por secreciones densas, espasmos musculares, neoplasias o presión externa.

Sibilancia, forma de runcus caracterizada por un tono musical agudo, se produce al pasar aire a velocidad elevada por una vía estrechada.

Saturación de oxígeno, cantidad de hemoglobina combinada con oxígeno respecto del total de hemoglobina. La  $F_i O_2$  se refiere al porcentaje del oxígeno inspirado que compone el aire que entra a los pulmones.

Fenoterol más Ipatropio, que vienen en un producto con las dos drogas combinadas, se administra a través de nebulización diluido en 3 mL de suero fisiológico. Se utiliza en este paciente por su acción broncodilatadora, para el control de las secreciones y para mejorar la dificultad respiratoria.

Lamotrigina actúa por bloqueo de canales de sodio, dependiente de voltaje y del uso, lo cual lo hace eficaz en las crisis parciales y crisis tónico clónicas generalizadas. Su vida media aumenta a 24 a 35 h y varía (45 a 50 h en niños) cuando se asocia a otros antiepilépticos, especialmente el ácido valproico, con el cual se debe ajustar la dosis.

El ácido valproico es eficaz en crisis tónico clónicas generalizadas y crisis parciales y es el más eficaz de los antiepilépticos clásicos frente a mioclonías. Este actúa inhibiendo los canales de sodio y facilita la acción del GABA aumentando su síntesis (a través del estímulo de la glutamato decarboxilasa) y reduciendo su degradación (al inhibir la enzima, ácido succínico deshidrogenasa y la GABA transaminasa), lo que resulta en un aumento de la cantidad de GABA, con lo cual inhibe la generalización de las crisis.

#### Bibliografía:

1. Archer, G., L. (1995). *Staphilococcus Epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci*. En Mandell, Douglas and Bennett`s. *Principles and Practice of Infectious Diseases: Chapter 174*. Fourth Edition. Churchill Livingstone, New York.
2. Armijo<sup>1</sup> J. A., (1997). *Fármacos Antiepilépticos y Anticonvulsivos*. En: Flórez, J. *Farmacología Humana: 489-511*. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
3. Balcells, G., A. (1990). *Exámenes de Sangre. Hematología Clínica*. En Balcells, G., A. *La Clínica y el Laboratorio: 143-204*. 15ª ed. Salvat s.a. Barcelona. España.
4. Comité de Farmacia (2001). *Normas de uso de antibióticos Hospital Clínico Regional Valdivia*.
5. Flórez, J. (1997) *Fármacos Antagonistas Muscarínicos*. En: Flórez, J. *Farmacología Humana: 229-234*. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
6. Torres, A., Rodríguez de Castro, f. (200). *Infecciones del aparato respiratorio. Neumonía intrahospitalaria*. En: Farreras, *Medicina Interna: capítulo 99 (14ª ed)*. Harcourt, s.a. Madrid.

La OMS define reacción adversa a medicamento, como “todo efecto no deseado o no intentado que se observa después de la administración de un fármaco, en las dosis comúnmente empleadas en el hombre, con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento”.

De particular interés, es identificar los factores asociados a reacciones adversas. Algunos de estos factores son edad, sexo, polifarmacia, antecedentes de enfermedad alérgica y función renal y/o hepática alteradas. También es de gran importancia conocer efectos adversos no advertidos durante los estudios clínicos de los fármacos, tarea que se realiza a través de la farmacovigilancia.

Una forma de pesquisar reacciones adversas, es a través de la comunicación voluntaria, en la cual, la posibilidad de registrar y documentar dicha reacción depende de la voluntad del médico. Tiene la ventaja de que es barato, permite incluir pacientes hospitalizados y ambulatorios y puede detectar reacciones adversas de desarrollo lento o de baja incidencia. Algunas de las desventajas que presenta son la subnotificación de efectos adversos y la imposibilidad de calcular la incidencia de los mismos.

Desde el año 1999, la Sección de Farmacia del Hospital se encuentra integrada al Programa Nacional de Farmacovigilancia. La notificación de reacciones adversas se hace de manera voluntaria. Por ello, ante la presencia de una reacción adversa no usual, el médico notifica al Químico Farmacéutico asignado a esta tarea, quién procede al llenado de la hoja amarilla de Notificación de Sospecha de Reacción Adversa a Medicamentos. Esta hoja recoge todos los datos sobre el paciente, el diagnóstico, características de la reacción y medicamentos administrados, necesarios para una correcta identificación del caso (Anexo n° 16). Una vez recogida esta información, la hoja es remitida, vía fax, al Centro Nacional de Información de Medicamentos y Farmacovigilancia (CENIMEF) del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP).

Los profesionales de esta oficina registran, analizan y evalúan la información recibida y comparan con datos regionales y nacionales para finalmente enviarla al Centro Colaborador de Monitorización Internacional de RAM de la OMS, ubicada en la ciudad de Uppsala, Suecia.

### **Atención Farmacéutica y Educación a Pacientes.**

El servicio farmacéutico de atención ambulatoria, pretende proporcionar los medicamentos en forma informada, oportuna y expedita, asegurando la calidad y el uso seguro de ellos. Esta instancia permite educar a los pacientes sobre su enfermedad, sobre los medicamentos indicados para su tratamiento y el reconocimiento oportuno de las reacciones adversas. Estas acciones permiten tomar actitudes que prevengan el advenimiento de otras enfermedades y mejorar el control de la enfermedad de base. Además, en grupos de pacientes de patologías similares, permite establecer programas y actividades de educación. (Girón, 1997)<sup>1</sup>

Durante la estadía en la farmacia de atención a pacientes ambulatorios, se realizó atención farmacéutica a quienes accedían a ella, después de la entrega de sus medicamentos. Nuestra atención se fijó en pacientes con enfermedades crónicas y con más de una patología concomitante, los cuales pudieran, eventualmente, tener problemas en su medicación. Las patologías más predominantes entre los pacientes atendidos fueron hipertensión, diabetes, insuficiencia cardiaca, asma y angina.

Para cada paciente se hacía una sesión educativa sobre características de la enfermedad, sus complicaciones y cual es la finalidad del tratamiento. De los medicamentos se le explicó la función que cumplía cada uno y la importancia de administrarlos según indicación médica.

Además se les preguntó sobre problemas de salud que le inquietaban, con el objeto de orientar sobre acciones a realizar para aliviarlos. Cuando correspondía, se entregó un tríptico con información sobre diabetes, hipertensión o asma, los cuales se encuentran en el anexo número 17 y 18 de este trabajo. A continuación como ejemplo se describe un caso:

Paciente de iniciales I. U. M. de 75 años de edad, sexo masculino, peso 74 kg, talla 1.65 m. Vive con su esposa y se dedica a trabajos de reparación de aparatos de línea blanca en el taller de su hogar. Fue hospitalizado el año 1998 por un infarto agudo al miocardio.

El cuadro siguiente muestra las enfermedades diagnosticadas, el año aproximado de diagnóstico y los medicamentos indicados.

<b>Enfermedad</b>	<b>Año</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Dosis</b>
Hipertensión arterial	1991	Nitrendipino 20 mg Furosemida 40 mg Enalapril 10 mg Potasio 500 mg	1 comp c/12 h. mañana 1 comp c/24 h mañana 1 comp c/24 h. mañana 2 comp c/8 h.
Diabetes Mellitus	2002	Metformina 850 mg	1 com/día al almuerzo
Arritmia cardiaca	1998	Amiodarona 200 mg	1 comp / día noche.
Angina	1991	Acenocumarol 4 mg	1 comp/día noche
		Ranitidina 150 mg	150 mg c/12 h.

Su alimentación es en base a carne de vacuno, pollo, pescado, papas, zanahoria y ocasionalmente ensaladas de lechuga o repollo. Toma edulcorante artificial. También su dieta incluye pan blanco con mantequilla.

Hábitos: consumo de sal en pequeñas cantidades, no fuma. Su actividad física consiste en realizar su trabajo en el taller e ir caminando a comprar en un local comercial cercano a su casa.

Al ser consultados por problemas de salud que lo aquejan, él menciona los problemas siguientes:

- ☞ Estreñimiento.
- ☞ Cefalea.
- ☞ Impotencia sexual importante que ha comenzado a ocurrir en el último tiempo.
- ☞ Calambres.

Análisis del caso:

Amiodarona tiene propiedades antiarrítmicas, vasodilatadores y antianginosas. También es vasodilatador periférico y coronario. Entre las reacciones adversas se encuentran la exacerbación de la arritmia (proarrítmico). Además, puede producir temblor, ataxia, neuropatía periférica, insomnio, disminución de la libido, **impotencia**, hiperglicemia y **cefalea**. Además puede producir hiper e hipotiroidismo y tirotoxicosis. También, aumento o disminución de colesterolemia, **Constipación**, anorexia, hepatitis aguda, efectos adversos oculares, toxicidad pulmonar, entre otros. Por sus efectos adversos, que pueden ser serios, se recomienda realizar exámenes periódicos de la función pulmonar, función tiroidea, hepática y oftalmológica, así como controlar los niveles de potasio y la frecuencia sinusal, ya que la hipopotasemia y la bradicardia facilitan la aparición de *torsades de pointes*. Al administrar con antibióticos se produce riesgo de cardiotoxicidad con prolongación del intervalo QT, *torsades de pointes* y paro cardíaco. La valeriana puede potenciar la toxicidad hepática.

Acenocumarol, es un fármaco anticoagulante, que inhibe la epóxido reductasa de la vitamina K, alterando la carboxilación de los residuos de ácido glutámico, de las proteínas precursoras, de los factores de coagulación II, VII, IX y X.



Cuando la terapia anticoagulante es por tiempo prolongado, aparecen variaciones en la respuesta a una misma dosis, por lo cual es necesario evaluar constantemente. También pueden cambiar los niveles endógenos de vitamina K, por modificaciones de la dieta o cambios en la capacidad absorptiva. Las fluctuaciones de la función hepática afectan el metabolismo de la vitamina K y de los factores de coagulación y del propio anticoagulante. También, el uso de otros fármacos durante el tratamiento producirá interacciones, las cuales se describen en la tabla siguiente:

#### **Algunas interacciones de acenocumarol:**

<b>Interacciona con</b>	<b>Mecanismo/efecto</b>	<b>Acción</b>
Sulfpirazona, cotrimoxazol, disulfiram, cimetidina, amiodarona	Inhiben metabolismo de anticoagulante.	Prolongación tiempo protrombina, riesgos de hemorragia
Eritromicina, ketoconazol, fluconazol, isoniacida, quinidina.	Prolongación tiempo protrombina	Riesgo de hemorragia.
Amiodarona	Hipertiroidismo por amiodarona aumenta metabolismo de factores de coagulación y vitamina K.	Potencia el efecto anticoagulante. Ajustar dosis según parámetros de sangrado.
Antidepresivos Tricíclicos	Aumenta biodisponibilidad y vida media de anticoagulantes. Riesgo de sangrado	Evaluar INR y PT periódicamente, incluso durante el tratamiento. Ajustar dosis según parámetros de sangrado.
Anis (planta homeopática)	Contiene sustancias anticoagulantes. Riesgo de sangrado	Ajustar dosis según parámetros de sangrado.
Medicamentos antitiroideos.	Disminuye metabolismo de factores de coagulación.	Disminuye efecto de anticoagulantes.
Aspirina	Efecto hipoprotrombinémico directo y afecta función plaquetaria.	Aumenta riesgo de sangrado. De severidad mayor. No usar.
Bloqueadores de canales de Ca, mas importantes verapamilo y diltiazem.	Potencia efecto anticoagulante por efecto antiplaquetario.	Evaluar parámetros de sangrado y ajustar dosis.
Cisaprida	Acelera la absorción de acenocumarol.	Ajustar dosis según INR o TP.
Claritromicina, Eritromicina, Fluconazol, fenofibrato, metronidazol.	Inhibe metabolismo de acenocumarol	Ajustar dosis según INR y TP.

Cotrimoxazol y sulfonamidas	Afectan metabolismo hepático de anticoagulantes.	Aumenta riesgo de hemorragia. Severidad mayor. Evaluar patrones de sangrado.
Coenzima Q10	Disminuye efectividad anticoagulante, similitud con vit K <sub>2</sub> .	De severidad mayor, evitar el uso y evaluar parámetros de sangrado.
Cefalosporinas 2° generación	Inhiben metabolismo de vit K.	Evaluar parámetros y ajustar dosis.
Ajo (gran cantidad).	Aumento actividad fibrinolítica	Consumir en forma moderada en comidas.
Ginkgo.	Inhibe agregación plaquetaria inducida por PAF.	Evitar su uso concomitante o evaluar parámetros de sangrado.
Papaya.	Papaina daña mucosa G.I.	Evitar uso de extracto de papaya.
Interacciona con	Mecanismo/efecto	Acción
Carbenicilina y otras penicilinas en dosis alta.	Inhiben agregación plaquetaria.	Riesgo de hemorragia. Evaluar y reajustar dosis
Disfunción hepática, Insuficiencia cardíaca congestiva, estados hipermetabólicos (hipertiroidismo).	Disminución de niveles plasmáticos de factores de coagulación.	Aumenta efecto anticoagulante, riesgo de hemorragia.
Ajo (gran cantidad).	Aumento actividad fibrinolítica	Consumir en forma moderada en comidas.
Ginkgo.	Inhibe agregación plaquetaria inducida por PAF.	Evitar su uso concomitante o evaluar parámetros de sangrado.
Papaya.	Papaina daña mucosa G.I.	Evitar uso de extracto de papaya.
Carbenicilina y otras penicilinas en dosis alta.	Inhiben agregación plaquetaria.	Riesgo de hemorragia. Evaluar y reajustar dosis
Disfunción hepática, Insuficiencia cardíaca congestiva, estados hipermetabólicos (hipertiroidismo).	Disminución de niveles plasmáticos de factores de coagulación.	Aumenta efecto anticoagulante, riesgo de hemorragia.
Colestiramina, Yema de huevo	Reduce absorción de acenocumarol. Disminuye efecto anticoagulante.	Evaluar parámetros de sangrado y eventualmente aumentar dosis.
Barbituricos, fenitoína.	Inducción enzimática del metabolismo de acenocumarol. Riesgo de coagulopatía.	Evaluar y reajustar dosis.
Antibióticos de amplio espectro.	Disminuye flora bacteriana intestinal, disminuye absorción de vitamina K.	Aumenta efecto anticoagulante, riesgo de hemorragia.
Fenilbutasona, metronidazol, disulfiram, alopurinol, cimetidina, amiodarona, ingesta aguda de alcohol.	Disminución del metabolismo o desplazamiento de unión a proteínas plasmáticas.. Riesgo de hemorragia.	Evaluar parámetros de sangrado.
Espinacas, hígado, queso, col, coliflor, aceite de soja y otros aceites vegetales.	Alto contenido en vitamina K, disminuyen efecto anticoagulante. Riesgo de coagulopatía.	Consumir en cantidades adecuadas e indicadas por un nutricionista.

Al paciente que usa anticoagulantes orales, se le debe educar para que informe a su médico tratante, la adición o eliminación de medicamentos, incluso de los OTC y suplementos alimentarios. Los efectos adversos, más comunes al uso de esta terapia, son hemorragia visible u oculta por traumatismos (epistaxis, equimosis, hematomas, sangrado gingival, púrpura), incluso con tiempo de protrombina (TP) normal. Instaurar esta terapia requiere de una provisión y planificación en que se tenga en cuenta todas las circunstancias personales de cada paciente, el grado de cumplimiento por parte de este y un adecuado seguimiento médico. Otros efectos adversos son alopecia, anorexia, náuseas, vómito, diarrea y urticaria. Se debe aconsejar al paciente para que porte una tarjeta que lo identifique como usuario de anticoagulantes y de no hacer cambios drásticos en la dieta. Enseñarle a identificar signos de sangrado oculto como heces oscuras, constipación, dolor al orinar y cefalea severa.

El enalapril, fármaco inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, se usa combinado con nitroendipino, un antagonista de canales de calcio, combinación cuya eficacia antihipertensiva, en este paciente, es mayor que alguno de los dos como monoterapia. Este medicamento puede provocar hipotensión, vértigo, alteración del gusto, parestesia, taquicardia, **cefaleas**. También se ha descrito hiperpotasemia e hiponatremia, alteraciones del sueño, palpitaciones e **impotencia**. Algunas interacciones de importancia suceden al administrar con diuréticos, otros hipotensores y alcohol, en que se puede producir hipotensión; al suministrar potasio puede provocar hiperpotasemia; también el uso prolongado de AINEs puede deteriorar la función renal y los antiácidos pueden disminuir la absorción de enalapril. Enalapril y otros IECA aumentan la sensibilidad de la insulina por lo cual potencian el efecto de hipoglicemiantes.

El potasio está indicado para reponer las pérdidas de este ión por el uso de furosemida. La hipocaliemia puede ocasionar alteraciones electrocardiográficas (arritmia), debilidad y parálisis flácida. El uso de AINEs y potasio puede aumentar el riesgo de ulceración gastrointestinal. Se puede producir hipercaliemia por discontinuación brusca de furosemida, diabetes mal controlada, el uso de IECA y deshidratación por diarrea y vómito. El potasio se debe ingerir con alimentos y con bastante líquido (ideal es disolver los comprimidos en agua), evitando así la ulceración de la mucosa gastrointestinal.

La furosemida, puede producir hipocloremia, alcalosis, hiponatremia, visión borrosa, diarrea, **cefalea**, fotosensibilidad y pérdida de apetito. Puede disminuir el efecto anticoagulante de acenocumarol. En presencia de diabetes, los diuréticos de asa, causan disminución de tolerancia a la glucosa.

Los antagonistas de canales de calcio, pueden disminuir la tolerancia a la glucosa, además pueden ser causantes o contribuir al desarrollo de **cefalea, estreñimiento y disfunción eréctil**.

Metformina podría contribuir a la cefalea. También puede producir acidosis láctica y disminución del apetito. Ranitidina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica.

La cefalea puede ser multifactorial, tanto por los medicamentos (nifedipino, furosemida, enalapril, amiodarona) como por periodos de hipoglicemia. Para atenuarlo se puede administrar paracetamol y adoptar un estado de relajación. Otras causas deben ser evaluadas por un especialista.

La disfunción eréctil puede tener su origen, en primer lugar por la edad del paciente, por la formación de ateromas, por medicamentos como nifedipino, por la diabetes, por la hipertensión y por diuréticos. El manejo de esta condición debe ser evaluado por un especialista.

El estreñimiento se puede producir por algunos medicamentos (nifedipino, amiodarona) y/o la dieta. Para mejorar la digestión se aconseja ingerir alimentos con bastante líquido, consumir frutas y verduras, pan integral y realizar ejercicio suave constante.

#### Bibliografía:

1. Drugdex (2002). Information System Healthcare Series for Intranets. Editorial Staff Denver (CO). Micromedex Inc. Vol 116.
2. Flórez, J. (1997). Fármacos Antagonistas Muscarínicos. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 229-234. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
3. Flórez, J. (1997). Farmacología de la Homeostasis, la Coagulación y la Fibrinólisis. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 787-812. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
4. Galiana, J. (1997). Fármacos Antihipertensores. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 671-682. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
5. García, A., G. (1997). Fármacos Antagonistas de Calcio. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 637-646. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
6. Meana, J. (1997). Transmisión Catecolaminérgica. Fármacos Agonistas Catecolaminérgicos. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 235-258. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.

## **Conclusión y Proyecciones**

En el internado hospitalario, descrito en este informe, se conocieron las diferentes funciones contempladas en el accionar del Químico Farmacéutico hospitalario, como integrante del equipo de salud. Se logró conocer el funcionamiento y forma de inserción del Servicio de Farmacia, dentro del establecimiento asistencial y las normativas ministeriales que rigen su actividad.

La estadía en el Servicio de Farmacia, permite al estudiante de esta carrera, conocer las acciones profesionales relacionadas con el uso racional de los medicamentos, el cuidado del paciente, el análisis de la información contenida en la ficha clínica y la oportunidad de poder interactuar con el resto del equipo de salud, y aportar, como profesionales expertos en medicamentos, al desarrollo de estas acciones. Para lograr estos objetivos, el farmacéutico debe tener conocimientos y adiestramiento específicos y debe adquirir habilidades para aconsejar y educar a la población e interactuar fluidamente con los otros profesionales de la salud y con los pacientes.

La participación, en actividades del Centro de Información de Medicamentos, permitió al alumno adquirir herramientas, por lo demás muy útiles para los profesionales de la salud, para la búsqueda, análisis y entrega de información relacionada con medicamentos. A través de ello también se conoció cual es el rol del Comité de Farmacia y Terapéutica, dentro de un centro asistencial, y la función que desarrolla el Químico Farmacéutico dentro de este comité asesor. Pero por sobre todo, se comprendió cual es la importancia de utilizar medicamentos que estén

respaldados por información veraz y actual para atender los problemas de salud de la población. Respecto del CIM, para lograr un mejor desarrollo de la entrega de información sobre medicamentos, se hace necesario evaluar, periódicamente, la actualización de las fuentes de información y contar con suscripciones a fuentes primarias, logrando así, el establecimiento de un centro integral donde se realicen diferentes actividades tendientes a racionalizar el uso de los medicamentos.

Con el seguimiento a pacientes hospitalizados, a través del perfil farmacoterapéutico, se conoció la trascendencia del medicamento en la prevención, tratamiento y/o diagnóstico de las enfermedades y de la importancia de contar, dentro del equipo de salud, con un profesional, que, entre otras cosas, ayude a optimizar el tratamiento farmacológico administrado. Además, esto permite al estudiante, darse cuenta de que el farmacéutico clínico es un profesional necesario en un equipo de salud bien constituido.

Al realizar la dispensación de medicamentos, se conoció la importancia de las acciones realizadas por el farmacéutico, en lograr el uso racional de estos por parte del paciente y en el logro de una terapia farmacológica adecuada y efectiva, acompañada de estilos de vida saludables.

Con las actividades de educación, realizadas a pacientes atendidos en la farmacia de atención abierta, se asumió el importante rol en aspectos relacionados con el uso correcto de los medicamentos, que muchas veces no alcanzan a ser advertidos por el profesional que prescribe. Al respecto, se debe destacar la importancia de realizar una adecuada educación al paciente,

especialmente, relacionada con estilos de vida, el uso adecuado de los medicamentos y la relación de estos con las enfermedades diagnosticadas.

En el área de preparaciones, tanto estériles como no estériles, es importante conocer a fondo, los factores físicos y químicos, relacionados con la estabilidad y compatibilidad de ellas. De esto resalta la importancia de contar con profesionales preparados en este tema. Al realizar la estadía en estas secciones, el alumno se da cuenta de que el Químico Farmacéutico es el profesional idóneo y con la base científica y técnica ideal para el manejo de estas áreas

Las nuevas demandas que aparecen en el sector salud y el rol preponderante de los medicamentos dentro de él, hacen que la farmacia asistencial vaya jugando un papel cada vez más relevante en la entrega de salud a la población. Esto hace que el farmacéutico vaya logrando mayor participación en el equipo de salud, por lo cual, se requiere preparar alumnos de Química y Farmacia, con formación adecuada en el área de farmacia clínica, logrando así que sean un aporte real al cuidado del paciente.

En este sentido, la oportunidad de integración al equipo de salud, a través de las visitas a pacientes hospitalizados, es de vital importancia para lograr la integración con otros profesionales de esta área de la ciencia. Por lo cual, esta parte de la formación debería ser más valorada, en el sentido de tener la oportunidad de analizar un mayor número de casos clínicos durante nuestra formación, también disponer de mejor orientación sobre atención farmacéutica al paciente hospitalizado y de profesores guía con mayor disponibilidad de tiempo para analizar en terreno la utilización clínica de los medicamentos. Estas acciones ayudarán a obtener un mayor



protagonismo dentro del equipo asistencial y a comprender mejor que nuestra función no se restringe sólo a la dispensación de medicamentos en la farmacia privada o asistencial.

Al participar en las acciones de farmacovigilancia, se conoció la importancia de detectar y prevenir las reacciones adversas a los medicamentos, los cuales pueden representar serios reveses en el bienestar del paciente. Aquí es necesario destacar que, la notificación de forma voluntaria, hace que muchos de los profesionales que prescriben no se interesen en notificar las reacciones adversas, ya sea por temor, por falta de tiempo o falta de interés en el tema. Por esta razón, se hace necesario establecer un método de notificación más efectivo, hacer entender que esta es una tarea necesaria, dirigida a beneficiar al paciente y a disminuir los gastos en salud. También faltan fuentes de información actuales, especialmente fuentes primarias, que faciliten la actualización continua en el tema. Es evidente que la farmacovigilancia es de vital importancia para asegurar la confiabilidad en el uso de los medicamentos, sobre todo de aquellos de reciente introducción al mercado farmacéutico.

La estadía en un hospital de las características y complejidad como es en Hospital Base de Valdivia, permite la formación, de farmacéuticos de hospital, preparados para desempeñarse en los centros de salud más complejos de nuestro país.

### Bibliografía

- Aizpuru, K (1993). Información de Medicamentos. En: S.E.F.H. Farmacia Hospitalaria: 349-432. 2ª ed. Editorial Médica Internacional, S.A., Madrid.
- Archer, G., L. (1995). Staphylococcus Epidermidis and Other Coagulase-Negative Staphylococci. En Mandell, Douglas and Bennett`s. Principles and Practice of Infectious Diseases: Chapter 174. Fourth Edition. Churchill Livingstone, New York.
- Armijo<sup>1</sup> J. A., (1997). Fármacos Antiepilépticos y Anticonvulsivos. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 489-511. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
- Armijo<sup>2</sup>, J., A. (1997). Factores Patológicos que Condicionan la Respuesta a los Fármacos. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 131-138. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
- Balcells, G., A. (1990). Exámenes de Sangre. Hematología Clínica. En Balcells, G., A. La Clínica y el Laboratorio: 143-204. 15ª ed. Salvat s.a. Barcelona. España.
- Barbaricca M., Menendez, A. (1997) Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Reconstitución y Dispensación de Medicamentos Citostáticos. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.
- Bonafont, X., Pla, R. (1992) Selección de Medicamentos. En: S.E.F.H. Farmacia Hospitalaria: 269 – 288. 2º ed. Editorial Médica Internacional s.a. Madrid.
- Bracho-Blanchet,. E. y cols. (2001) Trombosis de catéteres venosos centrales en pediatría. fisiopatogenia, diagnóstico, utilidad de la heparina. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; Vol. 58(3):181-187.

- Castro I., Altimiras, J. (1993). Farmacovigilancia. En S.E.F.H. Farmacia Hospitalaria: 601-627. 2ª ed. Médica Internacional, s.a. Madrid. España.
- Comité de Farmacia (2001). Normas de uso de Antibióticos Hospital Clínico Regional Valdivia.
- D'Alessio, R. y cols. (1997) Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Información de Medicamentos. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.
- Domecq<sup>1</sup>, J., C. (1993). Educación Sanitaria al Paciente. En: Arancibia, A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 27-36. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. PIADE. Santiago.
- Domecq<sup>2</sup>, J., C. (1993). Descripción del Sistema de Dispensación Mediante Dosis Unitaria. En: Arancibia, A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 51-56. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile. PIADE Santiago.
- Drugdex (2002). Information System Healthcare Series for Intranets. Editorial Staff Denver (CO). Micromedex Inc. Vol 116.
- Torres, A., Rodríguez de Castro, f. (200). Infecciones del aparato respiratorio. Neumonía intrahospitalaria. En: Farreras, Medicina Interna: capítulo 99 (14ª ed). Harcourt, s.a. Madrid.
- Faus, M., Martínez, F. (1999) Concepto de Atención Farmacéutica. En: Diploma en Atención Farmacéutica: 21-26. Granada.
- Flórez, J. (1997)<sup>1</sup>. Farmacología de la Homeostasis, la Coagulación y la Fibrinólisis. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 787-812. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.

- Flórez, J. (1997)<sup>2</sup>. Fármacos Antagonistas Muscarínicos. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 229-234. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
- Galiana, J. (1997). Fármacos Antihipertensores. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 671-682. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
- García, I. (1998). Estudios de Utilización de Medicamentos en España y Análisis de la Situación Farmacoterapéutica. Estudios de Utilización de medicamentos. Instituto Nacional de la Salud. Secretaría General. Madrid.
- García, A., G. (1997). Fármacos Antagonistas de Calcio. En: Flórez, J. Farmacología Humana: 637-646. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
- Girón<sup>1</sup>, N., Rodríguez de Bittner, M. (1997) Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Atención Farmacéutica al Paciente Ambulatorio. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.
- Girón<sup>2</sup>, N., Rodríguez, M. (1997). Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Selección y Formulario de Medicamentos. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.
- Girón<sup>3</sup>, N. (1997). Guía para el Desarrollo de Servicios Farmacéuticos Hospitalarios: Sistema de Distribución de Medicamentos por Dosis Unitaria. Programa de Medicamentos Esenciales y Tecnología. División de Desarrollo de Sistemas y Servicios de Salud. OPS/OMS.

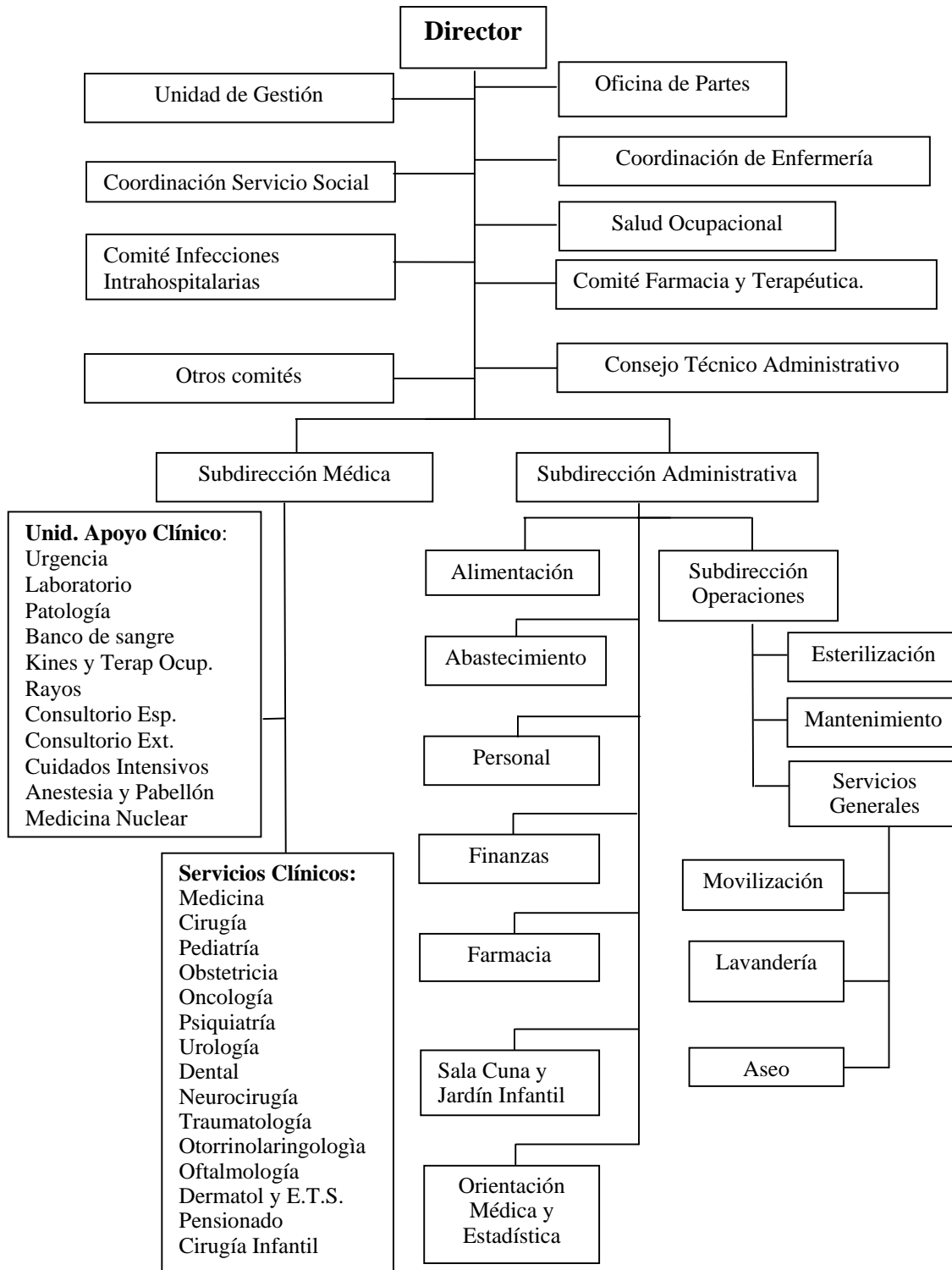
- Grupo de Trabajo Nacional sobre Aspectos Farmacéuticos de la Nutrición (1997). Consenso Español sobre Preparación de Mezclas Nutrientes Parenterales. *Nutrición hospitalaria* XII, 1: 15-19.
- Jacobson, S. (2002). Psychopharmacology: Prescribing for Patients with Hepatic or Renal Dysfunction. *Psychiatric Times*. Volume XIX. N° 11.
- Ladino M. y cols. (2001). Trombosis venosa profunda en relación a un catéter central. Edema neonatal en esclavina, un caso clínico. *Rev. chil. pediatr.* 72. (4 )
- Meana, J. (1997). Transmisión Catecolaminérgica. Fármacos Agonistas Catecolaminérgicos. En: Flórez, J. *Farmacología Humana*: 235-258. 3ª ed. Masson. Barcelona. España.
- Ministerio de Salud (1998). Norma General Técnica N° 25. Manipulación de Medicamentos Antineoplásicos en las Farmacias de Hospitales. Serie Informes Técnicos.
- Ministerio de Salud (1999)<sup>1</sup>. Guía de Organización y Funcionamiento de la Atención Farmacéutica en Hospitales de S.N.S.S.
- Ministerio de Salud. (1999)<sup>2</sup> Guía de Organización, Desarrollo y Evaluación de Sistemas Unidosis SNSS. Chile.
- Ministerio de Salud (2001). Norma General Técnica N° 59. Manipulación de Medicamentos Estériles en Farmacias de Hospitales. Serie Informes Técnicos.
- Monografía Dorsof T. En: [www.labchile.com](http://www.labchile.com).
- Muñoz, G. Centro de Información de Medicamentos. Servicio de Farmacia Hospital Regional Valdivia.
- Muñoz, N. Lípidos. En: <http://www.victusinc.com/Conferencias/Lípidos.html>

- Muñoz, C. (1999). Avances en el Uso de Lípidos en Nutrición Parenteral y Enteral. *Acta Pediátr. Costarric*, 1999; 13 (3). p. 96-101.
- Organización Panamericana de la Salud. Organización Mundial de la Salud. (1993) El Papel del Farmacéutico en el Sistema de Atención de Salud. Informe de la Reunión de la OMS. Tokio. Japón.
- Pezzani, M. (1993) Centros de Información de Medicamentos. En Arancibia A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 37-44. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile, Santiago.
- Pinilla, E. (1993)<sup>1</sup> Comité de Farmacia y Terapéutica; Selección de Medicamentos. En Arancibia A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 45-49. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile, Santiago.
- Pinilla, E. (1993)<sup>2</sup> Farmacovigilancia: objetivos y métodos. En Arancibia A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 309-317. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile, PIADÉ, Santiago.
- Piñeiro, G., Ortega, P., Martí, E., Villalobos, J. L., de la Morena, L., Liop, J., Cardona, D., Lopez-Gil, M., Martínez, M., Gomis, P., Moreno, J., Calvo, M. Terapéutica Nutricional. En: [http://sefh.interguias.com/libros/tomo2/Tomo2\\_Cap22.pdf](http://sefh.interguias.com/libros/tomo2/Tomo2_Cap22.pdf)
- Ruiz I, (1993)<sup>1</sup>. Farmacia Clínica, sus Objetivos y Perspectivas de Desarrollo. En: Arancibia, A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 3-11. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Piade. Santiago. Chile.
- Ruiz, I. (1993)<sup>2</sup> Incompatibilidades de Preparados Parenterales. En: Arancibia, A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 329-335. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Piade. Santiago. Chile.

- Ruiz, I. (1993)<sup>3</sup> Estudios de Utilización de Medicamentos. En: Arancibia, A. Fundamentos de Farmacia Clínica: 299-308. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Piade. Santiago. Chile.
- Schramm, C., Muñoz, G. (2001) Unidad de Farmacia. Manual de Procedimientos Unidad de Quimioterapia Antineoplásicos. Hospital Base Valdivia.
- Seaton, TB y cols. (1986) Thermic effect of medium-chain and long-chain triglycerides in man. Am J Nutr 1986; 44 (5): 630-4.
- Unidad de Farmacia<sup>1</sup>. Boletines de Medicamentos.
- Unidad de Farmacia<sup>2</sup>. Estudios de Utilización de Medicamentos.
- Unidad de Farmacia<sup>3</sup>. Manual de Procedimiento para la Dispensación de Medicamentos por Dosis Unitaria al Paciente Hospitalizado.
- Valenzuela, M. y cols. (2000) Nutrición Parenteral Periférica: una alternativa para el Soporte en Cirugía. En [www.aecirujanos.es/revisionesdecirugiaespanola.php](http://www.aecirujanos.es/revisionesdecirugiaespanola.php).
- WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. (1992) Anatomical Therapeutics Chemical Classification Index. Nordic Council on Medicines.
- [www.saludvald.cl](http://www.saludvald.cl)
- Pseudomona Aeruginosa. En [www.sochinf.cl](http://www.sochinf.cl)
- Gastrostomía antirreflujo. En: [www.sociedadmedicallanquihue.cl](http://www.sociedadmedicallanquihue.cl)

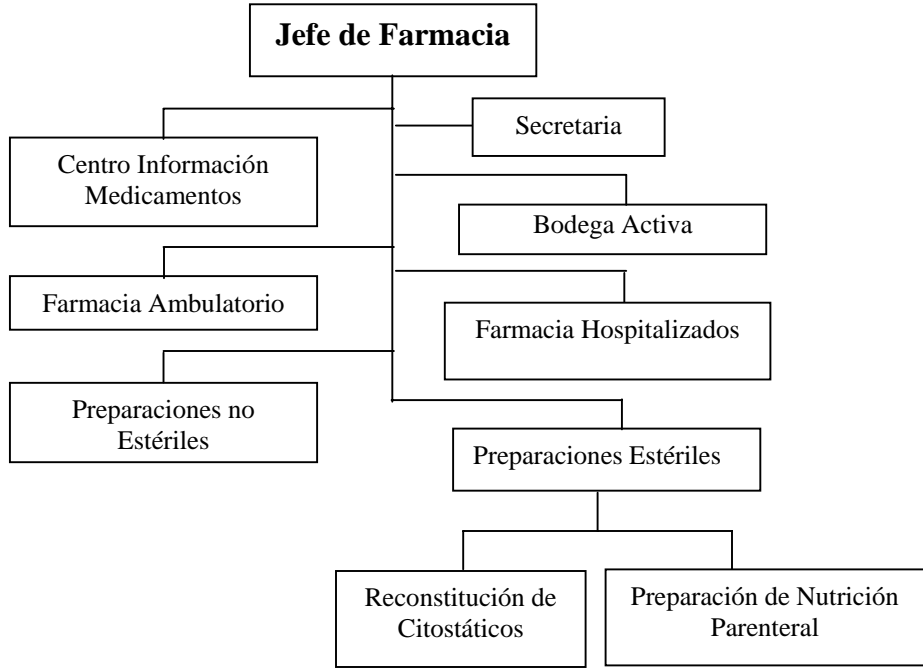
## ANEXOS

### Anexo N° 1: Organigrama Administrativo del Hospital Base de Valdivia.





**Anexo N°2: Organización Administrativo de la Unidad de Farmacia.**





**Anexo n° 4: Receta de Nutrición Parenteral Adultos**

## UNIDAD DE NUTRICION PARENTERAL

NOMBRE .....

SERVICIO .....

FICHA CLINICA .....

DIAGNOSTICO .....

N° Receta:

FECHA/DIA						
AMINOACIDOS % cc						
S. GLUCOSADO % cc						
LIPIDOS % cc						
Gluc. Ca 10% (grs)						
Sulfato MG 25 % (grs)						
Fosfato K 15% (grs)						
KCL 10% (grs)						
NaCl 10% (grs)						
Acetato de Na 30%(grs)						
Acetato de K 30% (grs)						
Sulfato Zn (en mg de Zn)						
MVI – 12 Set (mi)						
Oligoelementos (AM)						
Heparina (U.I.)						
Insulina Crist. (U.I.)						
Ranitidina (AM)						
Albúmina (FC)						
Fitoquinona 10 mg (vit K IM)						
Bolsa NP 3000 ml						

**CALCULOS:**

Volumen total (ml)						
Kcal totales (Kcal)						
Kcal Glucosa (Kcal)						
Kcal Lípidos (Kcal)						
Kcal Aminoácidos (Kcal)						
Gr Nitrógeno (grs)						
Rel Kcal no Prot/gr de N						
Osmolaridad (mOsm/Lt)						
Sodio						
Potasio						
Magnesio						
Calcio						
Acetato						
Fosfato						
Cloruro						
Ritmo de infusión (mL/h)						
FIRMA						
Cod médico						
m moles Ca/Lt						
m moles PO4/Lt						
% final de AA						

**Anexo N° 5: Etiqueta Unidades Nutrientes Parenterales.**

PACIENTE : _____		
HOSPITAL : _____		
SERVICIO : _____	SALA / CAMA: _____	
MEDICO : _____	FECHA ELAB.: _____	
N° RP.: _____	FECHA VENC.: _____	
VOL. TOTAL : _____ CC.		
<b>NUTRICION PARENTERAL</b>		
S. Glucosado.....%	.....c.c.	Oligoelementos.....Amp.
Aminoácidos.....%	.....c.c.	Set Vitaminas.....c.c.
Lípidos.....%	.....c.c.	Vitamina C.....m.g.
Sodio cloruro 10% Amp. 20 ml.....g.		Tiamina.....Ul.
Potasio cloruro 10% Amp. 10 ml.....g.		Insulina Cristalina.....Ul.
Magnesio sulfato 25% Amp. 5 ml.....Amp.		Heparina.....Ul.
Fosfato monopotásico 15% Amp. 10 ml.....Amp.		.....
Calcio gluconato 10% Amp. 10 ml.....Amp.		.....
Zinc sulfato 0,88% Amp. 10 ml.....Amp.		.....
VELOCIDAD DE INFUSION INTRAVENOSA:.....ML/HR		
VIA DE ADMINISTRACION:.....		
Preparado por		
<b>" MANTENER REFRIGERADO Y PROTEGER DE LA LUZ"</b>		

GRIFOLS CHILE S.A. - Americo Vespucio Norte 2242 - Conchalí - Santiago - Chile  
Teléfono: 623 0999 - Fax: 623 3663

## **Anexo n° 6: Lípidos en Nutrición Parenteral.**

En este trabajo se expone sobre la función de los lípidos, algunas de sus características, su metabolismo, las alternativas de composición disponibles en el mercado y las ventajas de una sobre otra. Además se analiza la función de la heparina en la nutrición parenteral.

La hiperglicemia es un determinante negativo en pacientes con sepsis u otras condiciones que causan estrés, ya que causa glicosilación de inmunoglobulinas y deprime la respuesta inmune. Por esto, las grasas como fuente energética, son una buena alternativa para estos pacientes.

La composición de las grasas que se utilizan en nutrición parenteral es: triglicéridos en 90%, y fosfolípidos, esteres de colesterol y esteres vegetales en el 10%.

Las grasas son una fuente energética, calóricamente densa e isotónica, que proveen de ácidos grasos esenciales y vitaminas liposolubles. Además, durante su metabolismo producen una retención de nitrógeno comparable a glucosa, pero con menor producción de CO<sub>2</sub>.

Otras funciones de los lípidos en el mantenimiento de la homeostasia son:

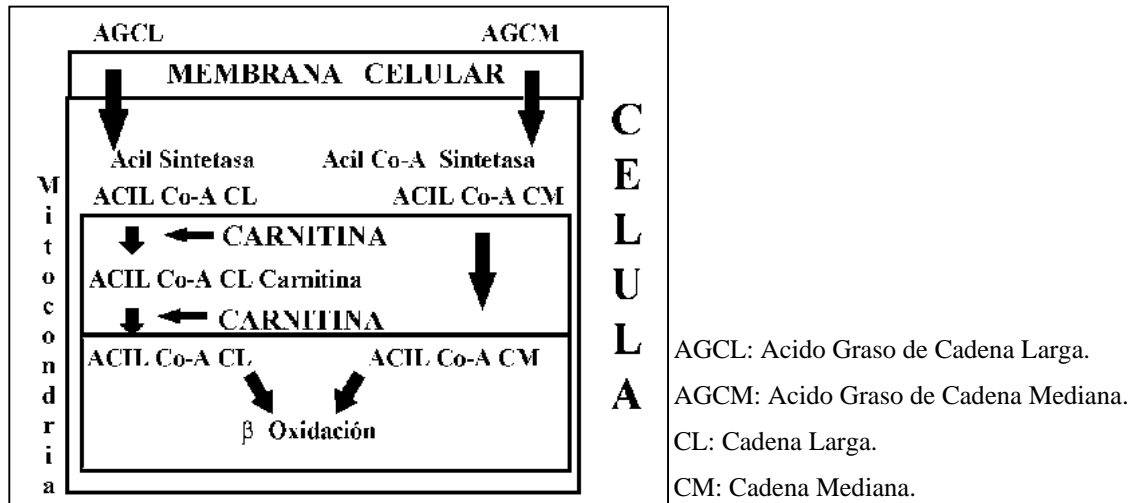
- ☞ Fuente de fosfolípidos para las funciones de membrana.
- ☞ Fuente de colesterol para la síntesis de hormonas y ácidos biliares.
- ☞ Ahorro de aminoácidos, en la obtención de energía, que evita la pérdida de masa muscular y caída del sistema inmune (anticuerpos).
- ☞ Síntesis de mielina y estructuras neuronales del sistema nervioso del neonato.

Para ser administrados directamente al torrente sanguíneo, los glóbulos de grasa o liposomas, deben ser de tamaño menor de 5 µm. Estos últimos, son reconocidos por los sistemas enzimáticos como la lipoproteinlipasa (LPL), para lo cual adquieren lipoproteínas de superficie

como la C-II, C-III y E aportadas por las HDL. Los liposomas son hidrolizados por la LPL, quedando en circulación glicerol, ácidos grasos de cadena larga y ácidos grasos de cadena mediana ligados a la albúmina. Luego, estos ácidos grasos, pueden ser reesterificados a triglicéridos y depositarse en el tejido adiposo como reserva energética, o pueden ser ingresados a la mitocondria y ser metabolizados vía oxidación- $\beta$ , para la producción de energía.

Para ingresar a la mitocondria, los ácidos grasos de cadena larga necesitan de un transporte dependiente de carnitina, en cambio los de cadena mediana no necesitan de este cotransporte e ingresan libremente a ella.

El esquema siguiente muestra el transporte intracelular de ácidos grasos de cadena larga dependiente de carnitina:



La carnitina es sintetizada en el hígado, a partir de metionina y lisina. Pero, en el recién nacido, este sistema enzimático está en maduración y solo tiene el 12 % de la actividad del adulto. Por esto, en pacientes pediátricos, desde el punto de vista de la obtención de energía, podría ser más conveniente administrar una mayor cantidad de ácidos grasos de cadena mediana. Sin embargo, como se verá a continuación, la administración de ácidos grasos de cadena mediana, en cantidades excesivas, también puede ser perjudicial.

### Triglicérido de cadena larga (TCL) versus triglicérido de cadena mediana (TCM)

Los ácidos grasos (y por consiguiente los triglicéridos) se clasifican en saturados, monoinsaturados y poliinsaturados según el número de enlaces dobles que contienen. También según la posición en que se encuentran los dobles enlaces, se clasifican en  $\omega$ -3, 6 o 9. Y según la longitud de la cadena hidrocarbonada, en ácidos grasos de cadena larga con 14 a 24 carbonos, cadena mediana con 6 a 12 carbonos y ácidos grasos de cadena corta con 2 a 4 carbonos.

Los ácidos grasos de cadena larga se almacenan como triglicéridos y son una fuente importante de ácidos grasos esenciales (ácidos grasos  $\omega$ -6 y  $\omega$ -3). Al no administrar ácidos grasos de cadena larga se desarrolla síndrome de déficit de ácidos grasos esenciales (descamación de la piel, pérdida del tono muscular, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y alopecia). Los ácidos grasos de cadena mediana, administrados en grandes cantidades son tóxicos, produciendo acidosis metabólica y no proveen de ácidos grasos esenciales.

Los Triglicéridos de cadena Larga (TCL), se obtienen principalmente de aceite de soja, y los Triglicéridos de Cadena Mediana (TCM), se obtienen del aceite de coco.

Como se mencionó antes, los TCM tienen propiedades metabólicas ventajosas como transporte mitocondrial independiente de carnitina. También, un clearance plasmático rápido, alta velocidad de oxidación a Acetil CoA y cuerpos cetónicos (fuentes de energía inmediata), no se almacena en tejidos, no se acumula en sistema reticuloendotelial y tienen mejor efecto ahorrador de nitrógeno. En Cambio, los TCL se asocian a efectos negativos importantes clínicamente, como inmunosupresión, deterioro del sistema retículoendotelial, variaciones de más del 15% en parámetros hemodinámicos y respiratorios. Esto se puede explicar porque los LCT son precursores de eicosanoides (prostaglandinas y tromboxano), conocidos por producir diferentes efectos en el tono vascular. Sin embargo, los TCL son la principal fuente de ácidos grasos esenciales.

Una mezcla grasa de TCM y TCL constituye un buen aporte calórico y de ácidos grasos esenciales. Además no saturan el sistema retículoendotelial y no producen inmunosupresión ni otros efectos negativos atribuida a los TCL y tiene la propiedad del metabolismo inmediato de los TCM, no dependiente de carnitina.

### Lípidos al 10, 20 y 30%:

El quilomicrón, es una partícula que posee un contenido de fosfolípidos (F) y triglicéridos (T) cuya relación F/T va de 0.03 a 0.08. En el mercado, se encuentran emulsiones grasas con liposomas cuyo porcentaje varía junto con la proporción F/T. Así encontramos emulsiones al 10 % con una relación F/T de 0.12, emulsiones al 20 %, con relación F/T de 0.06 y al 30 %, cuya relación F/T es 0.04. De los estudios clínicos, realizados con pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos, los resultados indican que los tres tipos de emulsiones son seguros, sin embargo, la emulsión al 30 % produce menos disturbio metabólico. Al disminuir el contenido fosfolipídico de los liposomas, estos se hacen más inestables, menos resistentes a la acción de la Fosfolipasa y por lo tanto de clearance plasmático más rápido. En cambio, al aumentar el componente fosfolipídico, su depuración plasmática es más lenta, probablemente por sobrecarga del sistema retículo-endotelial de complejos colesterol libre - fosfolípidos. De esta forma, al administrar mezclas lipídicas al 30 %, los niveles sanguíneos de triglicéridos y fosfolípidos son más bajos.

### Lípidos estructurados.

Aparecieron en el año 1961 y corresponden a mezclas de Triglicéridos de Cadena Mediana (MCT) y Triglicéridos de Cadena Larga (LCT), sometidos a hidrólisis de sus ácidos grasos, seguida de una transesterificación aleatoria. Los triglicéridos obtenidos están constituidos, tanto de ácidos grasos de cadena larga (AGCL), como ácidos grasos de cadena mediana (AGCM), por lo cual un triglicéridos puede estar formado por 2 AGCM y 1 AGCL o viceversa. Estas mezclas se fabrican al 20%. Ofrecen las ventajas de los TCM, en términos de dar un eficiente substrato energético, mientras proveen una buena, pero no excesiva, cantidad de ácidos grasos esenciales, a través de los LCT. Este producto es estructural y metabólicamente diferente de la simple mezcla física de TCM y TCL, ya que poseen características como una superior retención de nitrógeno y preservación de la función inmune. Estos también podrían permitir la adición, en un lugar deseado, de un ácido graso, un aminoácido, un cetoácido o un fármaco, y, para recién nacidos pretérmino y a término, permiten introducir metabolitos de los ácidos grasos



esenciales, como precursores de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, ya que estos pacientes carecen de elongasas y desaturasas para sintetizarlos.

Proporción de los ácidos grasos esenciales en la mezcla lipídica.

Los ácidos grasos esenciales son el ácido linoléico (Omega-6) y ácido  $\alpha$ -linolénico (Omega-3). El esquema siguiente muestra parte de su metabolismo y algunas de las funciones fisiológicas reguladas por ellos:

<b>ÁCIDO LINOLEICO (<math>\omega</math>-6) ÁCIDO ARAQUIDÓNICO PROSTANOIDES SERIE 2</b>		<b>ÁCIDO <math>\alpha</math> - LINOLENICO (<math>\omega</math>-3) ÁCIDO EICOSAPENTANOICO (EPA) PROSTANOIDES SERIE 3</b>	
Prostaglandinas (PGE <sub>2</sub> )	Inflamación	Prostaglandinas (PGE <sub>3</sub> )	Menor Inflamación
Prostaciclina	Inmunosupresión		Menor Inmunosupresión
Tromboxano (TXA <sub>2</sub> )	Vasoconstricción Agregación Plaquetas	Tromboxano (TXA <sub>3</sub> )	Leve Vasoconstricción No Agrega Plaquetas
Leucotrienos serie 4 (LTB <sub>4</sub> )	Broncoconstricción	Leucotrienos Serie 5 (LB <sub>5</sub> )	Leve Broncoconstricción

Como se observa en la figura, mediante fenómenos de elongación y desaturación, desde el ácido linoleico (18:2n-6) se sintetiza ácido araquidónico (20:4n-6) que, a su vez, da origen a compuestos dienoicos de prostanoides. Dentro de ellos se encuentran las prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos de la serie 3 y leucotrienos de la serie 4, los cuales son inductores de la inflamación y producen inmunosupresión.

Los mismos fenómenos producen, desde el ácido linolénico, (18:3n-3) al ácido eicosapentanoico (EPA) (20:5n-3), que a su vez origina prostanoides triénicos, como prostaglandinas y tromboxano de la serie A<sub>3</sub> y leucotrienos de la serie 5, compuestos que son menos vasoconstrictores, proinflamatorios e inmunosupresores que los derivados del ácido linoleico. También, el ácido linolénico inhibe el metabolismo del ácido linoleico.

Dada la competencia metabólica, entre uno y otro, por las enzimas desaturasas y elongasas, se recomienda administrar los ácidos grasos linoleico( $\omega$ -6) y linolénico( $\omega$ -3) en una proporción  $\omega$ -6 :  $\omega$ -3 = 5:1 - 10:1.

#### Función de la heparina en nutrición parenteral:

La trombosis y flebitis de los catéteres venosos es uno de los problemas más frecuentes a los que se enfrenta el médico, provocando complicaciones, sobre todo en pacientes con hospitalizaciones prolongadas que requieren accesos venosos. Las complicaciones van desde la disfunción del catéter hasta su infección, que puede llevar a sepsis, trombosis local o pulmonar y con graves consecuencias.

El factor predisponente para trombosis, que se observa con mayor frecuencia, es el uso del catéter venoso central, usado tanto en nutrición parenteral prolongada como en tratamiento de pacientes oncológicos. Se sabe que el material también influye, así el polivinilo y polietileno son las más trombogénicas, mientras que el teflón, silicona y poliuretano son menos trombogénicos. También, son factores trombogénicos, las características de la infusión, como osmolaridad y pH, algunos fármacos irritantes del endotelio venoso y el grado de traumatismo durante la venopunción.

Su manifestación puede ser desde mal funcionamiento del catéter, hasta la oclusión completa de la luz, la trombosis del vaso donde se encuentra el catéter. Esta trombosis se puede extender incluso a cavidades cardíacas, para terminar en embolia pulmonar o embolia en el territorio sistémico, que puede llegar a ser fatal.

Para tratar de prevenir la trombosis por catéter, se ha utilizado heparina desde hace varias décadas; sin embargo, la dosis de la misma, así como la vía de administración, no han sido uniformadas en la literatura. Al disminuir la incidencia de trombosis de catéter también se reduce la incidencia de sepsis. Además, se administra como profiláctico de estasis venosa, debido a la falta de actividad física a que está sometido el paciente al estar postrado por periodos largos de tiempo.

Bibliografía:

- ☞ Muñoz, N. Lípidos. En: [www.victusinc.com/libro1/lipidos](http://www.victusinc.com/libro1/lipidos).
- ☞ Valenzuela, M. y cols. 2000. Nutrición Parenteral Periférica: una alternativa para el Soporte en Cirugía. En [www.aecirujanos.es/revisionesdecirugiaespanola.php](http://www.aecirujanos.es/revisionesdecirugiaespanola.php).
- ☞ Seaton, TB y cols. (1986) Thermic effect of medium-chain and long-chain triglycerides in man. *Am J Nutr* 1986 Nov; 44 (5): 630-4.
- ☞ Bracho-Blanchet, E. y cols. (2001) Trombosis de catéteres venosos centrales en pediatría. fisiopatogenia, diagnóstico, utilidad de la heparina *Bol Med Hosp Infant Mex* 2001; Vol. 58(3):181-187.
- ☞ Muñoz, C. Avances en el uso de lípidos en nutrición parenteral y enteral. *Acta pediátr. costarric*, 1999, vol.13, no.3, p.96-101

**Anexo n° 7:**

**a) Receta y Etiqueta de Medicamentos Antineoplásicos.**

**RECETA DE QUIMIOTERAPIA**

Nombre: ..... N° Ficha 

--	--	--	--	--	--

Peso: ..... (kg) Talla: ..... (cm)

Diagnostico: ..... PNDA 

SI	NO
----	----

Servicio: ..... Ambulatorio  Hospitalizado

Procedencia: ..... Ciclo N° 

--

 Fecha Inicio este ciclo 

--	--	--

Medicamento	UD	Dosis	Vía Administración	Fecha Administración
Asparraginasa				
Bleomicina				
Ciclofosfamida				
Cisplatino				
Citarabina				
Dacarbazino				
Daunorrubicina				
Doxorrubicina				
Etoposido				
Fluorouracilo				
Leucovorina				
Metotrexato				
Mesna				
Vinblastina				
Vincristina				

Observaciones:

\_\_\_\_\_  
 Fecha                                  Firma Médico                                  Código

**b) Etiqueta de Quimioterapia Antineoplásica**

HOSPITAL VALDIVIA -FARMACIA -U.QUIMIOTERAPIA

PACIENTE: .....SERV: .....

FARMACO: .....

DISUELTO EN: ..... vol: .....ml

Fecha Administ: ...../...../04 hora preparación: .....

Conservar Refrigerado:                                  Proteger de la Luz:

**PRODUCTO ESTERIL**

SERVICIO	N°	NOMBRE	CICLOFOSFAMIDA			DOXORRUBICINA			FLUOROURACILO			CISPLATINO			ETOPOSIDO		
			lote:			lote:			lote:			lote:			lote:		
			Lab:	mg	suero	Vol	mg	suero	Vol	mg	suero	Vol	mg	suero	Vol	mg	suero
ONCOLOGIA	1																
	2																
	3																
	4																
	5																
	6																
MEDICINA	7																
	8																
	9																
CAE	10																
	11																
	12																
	13																
	14																
UROLOGIA	15																
	16																
	17																
	18																
	19																
	20																

**Anexo n° 9: Ficha de Elaboración de Fórmulas Oficinales.**

<b>FICHA ELABORACION Y CONTROL FORMULAS OFICINALES</b>															
<p><b>Nombre:</b> Solución de Shohl.  <b>Envase:</b> Frasco de vidrio con tapa.  <b>Cantidad Producida:</b> 100 mL</p>															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;"><b>COMPOSICION</b></th> <th style="text-align: left;"><b>CANTIDAD</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Para preparar</td> <td>1000 mL</td> </tr> <tr> <td>- Acido Cítrico</td> <td>70 gr.</td> </tr> <tr> <td>- Citrato de Sodio</td> <td>200 gr.</td> </tr> <tr> <td>- Sacarina Líquida</td> <td>2 mL</td> </tr> <tr> <td>- Agua Destilada</td> <td>1000 mL</td> </tr> </tbody> </table>	<b>COMPOSICION</b>	<b>CANTIDAD</b>	Para preparar	1000 mL	- Acido Cítrico	70 gr.	- Citrato de Sodio	200 gr.	- Sacarina Líquida	2 mL	- Agua Destilada	1000 mL	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><b>APARATOS</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Balanza.</li> <li>- Matraz Erlenmeyer.</li> <li>- Agitador magnético con calentador.</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table>	<b>APARATOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Balanza.</li> <li>- Matraz Erlenmeyer.</li> <li>- Agitador magnético con calentador.</li> </ul>
<b>COMPOSICION</b>	<b>CANTIDAD</b>														
Para preparar	1000 mL														
- Acido Cítrico	70 gr.														
- Citrato de Sodio	200 gr.														
- Sacarina Líquida	2 mL														
- Agua Destilada	1000 mL														
<b>APARATOS</b>															
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Balanza.</li> <li>- Matraz Erlenmeyer.</li> <li>- Agitador magnético con calentador.</li> </ul>															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><b>TECNICA DE ELABORACION</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pesar el citrato y el ácido cítrico.</li> <li>2. Calentar el agua destilada estéril.</li> <li>3. Incorporar el ácido cítrico y el citrato de sodio</li> <li>4. Agitar hasta completa dilución.</li> <li>5. Completar a 100 mL.</li> <li>6. Medir pH.</li> <li>7. Envasar y rotular.</li> </ol> </td> </tr> </tbody> </table>	<b>TECNICA DE ELABORACION</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pesar el citrato y el ácido cítrico.</li> <li>2. Calentar el agua destilada estéril.</li> <li>3. Incorporar el ácido cítrico y el citrato de sodio</li> <li>4. Agitar hasta completa dilución.</li> <li>5. Completar a 100 mL.</li> <li>6. Medir pH.</li> <li>7. Envasar y rotular.</li> </ol>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><b>ENVASADO, ETIQUETA, CADUCIDAD</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>           Envasado: Frasco de vidrio de 1000 mL.            Etiquetado:  <div style="text-align: center;">             Solución de Shohl              Cada mL contiene 2 meq de sodio y 2 meq de citrato              Lote: . . . . . Vence: . . . . .  <b>CONSERVAR REFRIGERADO</b>              Caducidad: 30 días.           </div> </td> </tr> </tbody> </table>	<b>ENVASADO, ETIQUETA, CADUCIDAD</b>	Envasado: Frasco de vidrio de 1000 mL. Etiquetado: <div style="text-align: center;">             Solución de Shohl              Cada mL contiene 2 meq de sodio y 2 meq de citrato              Lote: . . . . . Vence: . . . . .  <b>CONSERVAR REFRIGERADO</b>              Caducidad: 30 días.           </div>										
<b>TECNICA DE ELABORACION</b>															
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pesar el citrato y el ácido cítrico.</li> <li>2. Calentar el agua destilada estéril.</li> <li>3. Incorporar el ácido cítrico y el citrato de sodio</li> <li>4. Agitar hasta completa dilución.</li> <li>5. Completar a 100 mL.</li> <li>6. Medir pH.</li> <li>7. Envasar y rotular.</li> </ol>															
<b>ENVASADO, ETIQUETA, CADUCIDAD</b>															
Envasado: Frasco de vidrio de 1000 mL. Etiquetado: <div style="text-align: center;">             Solución de Shohl              Cada mL contiene 2 meq de sodio y 2 meq de citrato              Lote: . . . . . Vence: . . . . .  <b>CONSERVAR REFRIGERADO</b>              Caducidad: 30 días.           </div>															
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tbody> <tr> <td> <p><b>OBSERVACIONES:</b> Preparar en el momento.            Cada ml contiene 2 meq sodio y 2 meq citrato</p> </td> </tr> </tbody> </table>	<p><b>OBSERVACIONES:</b> Preparar en el momento.            Cada ml contiene 2 meq sodio y 2 meq citrato</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;"><b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>           Handbook of Pharmaceutical Excipient.            Second Edition, 1994.            USP 23 NF 18, 1995. The United States Pharmacopeia.         </td> </tr> </tbody> </table>	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	Handbook of Pharmaceutical Excipient. Second Edition, 1994. USP 23 NF 18, 1995. The United States Pharmacopeia.											
<p><b>OBSERVACIONES:</b> Preparar en el momento.            Cada ml contiene 2 meq sodio y 2 meq citrato</p>															
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>															
Handbook of Pharmaceutical Excipient. Second Edition, 1994. USP 23 NF 18, 1995. The United States Pharmacopeia.															

## Reverso Ficha de elaboración de fórmulas oficinales

CONTROL DE CALIDAD	
CARACTERISTICAS	ORGANOLEPTICAS: color, sabor. BACTERIOLOGICAS FISICOQUIMICAS: pH 4
REACTIVOS	APARATOS
TECNICA DE CONTROL	CALCULOS
Se mide el pH de la solución con papel pH.	REFERENCIAS
	Handbook of Pharmaceutical Excipient Second Edition 1994. USP 23 NF 18, 1995

### Anexo n° 10: Elaboración de una Emulsión o/w de Urea al 30%.

La Urea es un medicamento, que por vía tópica tiene propiedades hidratantes y queratolíticas. Se usa en el tratamiento de ictiosis y trastornos hiperqueratósicos de la piel en forma de crema y loción en concentraciones de 5 a 30%.

Actualmente, la Urea en crema al 30 %, es adquirida desde los recetarios magistrales de farmacias privadas y luego reenvasada en la farmacia del Hospital base de Valdivia.

Con el objeto de poder elaborar la crema directamente desde la sección de preparados no estériles de este hospital, se confeccionó una crema de urea al 30 % utilizando como vehículo la novobase I, II o III. Luego se eligió la fórmula más conveniente según el resultado de las pruebas de estabilidad que se realizó a cada una.

Este trabajo fue realizado con la cooperación del laboratorio de Tecnología Farmacéutica del Instituto de Farmacia de nuestra Facultad, quienes aportaron las materias primas y materiales de laboratorio.

Finalmente los resultados de pruebas de estabilidad indicaron que la Novobase III, es la más adecuada para la formulación de este medicamento.

Descripción de la preparación:

<b>Materias primas</b>	<b>Cantidades</b>
Urea	30 g.
Alcohol cetílico	10 g.
Alcohol estearílico	5.0 g.
Propilenglicol	10 mL.
Hidróxido de sodio	0.5 g.
Ácido esteárico	9.5 g.
Metilparabeno	0.1 g.
Propilparabeno	0.1 g.
Agua c.s.p	100 g.

La urea se debió humedecer con polietilenglicol y 5 mL de agua para facilitar la incorporación a la fase acuosa de la emulsión. Esta solución se incorpora a la novobase una vez preparada y fría, con el objeto de evitar descomposición del principio activo por calor.



Al realizar los controles de calidad, la estabilidad se mantiene estable después de mantener la emulsión a 40° C de temperatura por una semana, no presenta cambios respecto de la muestra mantenida a temperatura ambiente por el mismo periodo y presenta un pH de 6.0. Al microscopio se observan glóbulos de tamaño pequeño y uniforme, al centrifugar a 3500 rpm por 10 minutos no se altera su estabilidad. Presenta características organolépticas de color blanco, textura suave y facilidad para esparcir, además se mantiene la estabilidad después de 4 meses en un envase de plástico tapado, a temperatura ambiente y protegido de la luz. Características que hacen que la crema preparada en novobase III, sea la más adecuada para su elaboración y utilización clínica.

## Anexo n° 11: Hoja de Respuesta para el CIM.

**C.I.M. CENTRO DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS**Servicio Farmacia  
Hospital Regional ValdiviaEscuela Química y Farmacia  
Universidad Austral de Chile

## FORMULARIO DE CONSULTAS

**Datos del consultante:**Nombre .....  
Dirección .....  
Fono/FAX .....  
Institución ..... Servicio .....

N° de consulta .....

Hora .....

Fecha .....

**Consultante:**

- |                                    |                                  |                                     |                               |
|------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Teléfono  | <input type="checkbox"/> Q.F.    | <input type="checkbox"/> Estudiante | <input type="checkbox"/> Otro |
| <input type="checkbox"/> Enfermera | <input type="checkbox"/> Matrona | <input type="checkbox"/> Paciente   |                               |

**Recepción:**

Recibida por .....

**Vía de recepción de la pregunta:**

- |                                   |                              |                                 |                                   |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Teléfono | <input type="checkbox"/> Fax | <input type="checkbox"/> e-mail | <input type="checkbox"/> Personal |
|-----------------------------------|------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------|

Urgencia:

- |                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| <input type="checkbox"/> SI | <input type="checkbox"/> No |
|-----------------------------|-----------------------------|

**Pregunta inicial:** .....  
.....  
.....**Información general:** .....  
.....  
.....**Pregunta Final:** .....  
.....  
.....**Clasificación:** (marque solo una categoría)

- |  |  |  |
|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Identificación                | <input type="checkbox"/> Dosis           | <input type="checkbox"/> Preparaciones Farmacéuticas     |
| <input type="checkbox"/> Uso terapéutico               | <input type="checkbox"/> Interacciones   | <input type="checkbox"/> Precauciones/contraindicaciones |
| <input type="checkbox"/> Información gral. del fármaco | <input type="checkbox"/> R.A.M.          | <input type="checkbox"/> Uso en embarazo y lactancia.    |
| <input type="checkbox"/> Compatibilidad/estabilidad    | <input type="checkbox"/> Farmacocinética | <input type="checkbox"/> Intoxicaciones                  |
| <input type="checkbox"/> Administración I.V.           | <input type="checkbox"/> Costo           | <input type="checkbox"/> Otros                           |

Continúa ...



**Anexo n° 12: Resolución de Consulta al Centro de Información de Medicamentos.**

**C.I.M. CENTRO DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS**  
Servicio Farmacia Escuela Química y Farmacia  
Hospital Regional Valdivia Universidad Austral de Chile

Valdivia 11, Julio 2003

Estimada Dra Silva:

En relación a su consulta relacionada con la estabilidad de Doxorubicina en dilución previa a su administración, informo a usted:

- ✓ La dilución de 8 mg de doxorubicina en 500 mL de glucosa al 5% es estable por 7 días cuando es almacenado en bolsa de cloruro de polivinilo (PVC) a 4° C protegido de la luz. Además, no hay pérdida de doxorubicina cuando es infundida en los sets de administración de PVC.
- ✓ La dilución de doxorubicina a 2mg/mL es estable hasta 14 días a 3 o 23° C y por 28 días más a 30° C en bomba portátil.
- ✓ Doxorubicina es estable (pérdida de potencia menor a un 10%) por 24 días en NaCl al 0.9% almacenado a 25° C en mini-bolsas de PVC y jeringas a un pH de 6.47. Es estable por al menos 43 días en NaCl al 0.9% (pH 6.47) y dextrosa al 5% (pH 4.36) a 4 y -20° C.

Atentamente, Mónica Kyonen L, Químico Farmacéutico  
Hospital Clínico Regional Valdivia.

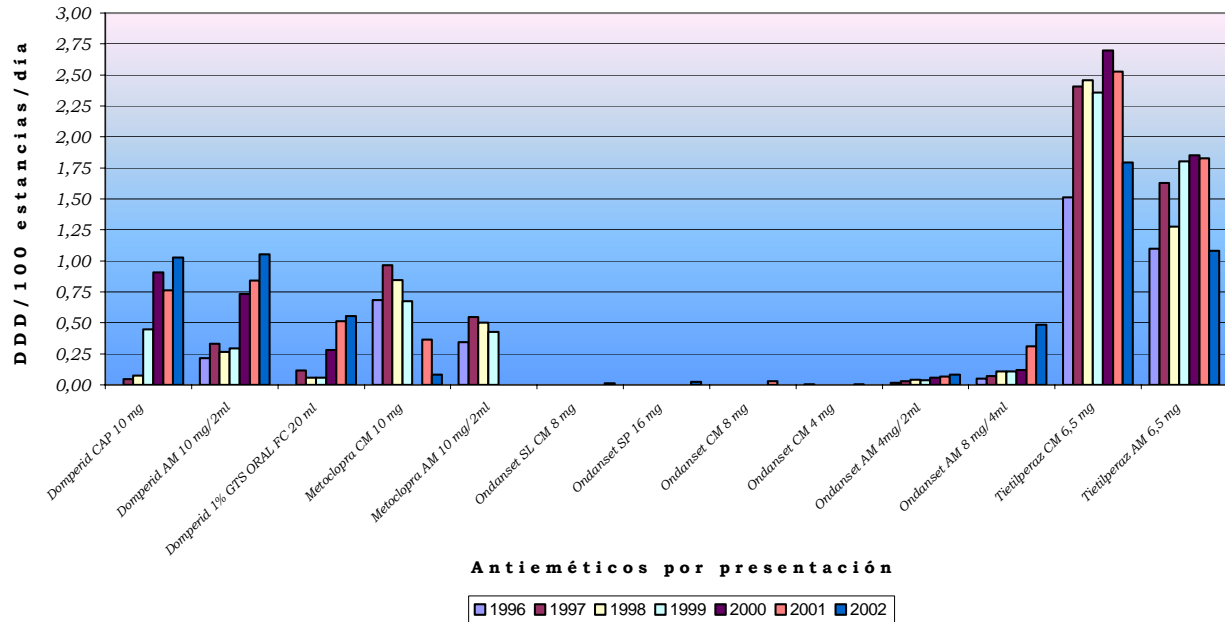
Bibliografía:

Drugdex, Editorial Staff, Information system. Donver (CO): Micromedex inc. 1999.

### Anexo n° 13: Gráficos y Tablas del estudio de Utilización de Medicamentos

#### a) Utilización de Medicamentos Antieméticos, Según Presentación.

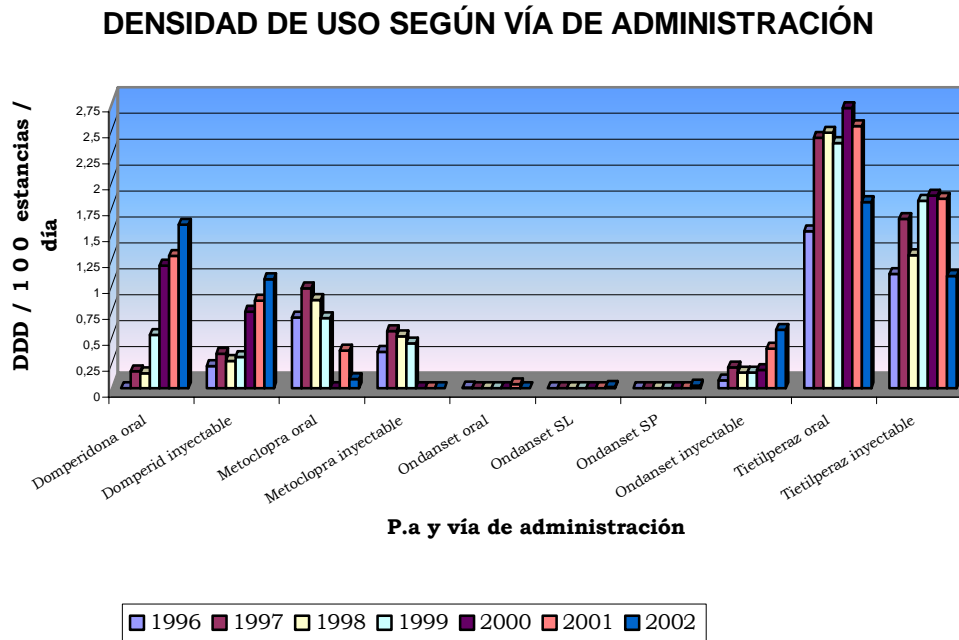
DENSIDAD DE UTILIZACIÓN DE ANTIEMÉTICOS POR PRESENTACIÓN



#### Número de ddd/ 100 estancias/ día por presentación

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
<b>Domperidona CAP 10 mg</b>	0	0,04	0,08	0,45	0,909	0,761	1,026
<b>Domperidona AM 10 mg/2ml</b>	0,21	0,33	0,26	0,3	0,735	0,841	1,05
<b>Domperidona 1% GTS oral</b>	0	0,12	0,06	0,06	0,282	0,515	0,55
<b>Metoclopramida CM 10 mg</b>	0,68	0,96	0,85	0,67	0	0,363	0,083
<b>Metoclopramida AM 10 mg/2ml</b>	0,35	0,55	0,5	0,43	0	0	0
<b>Ondansetron SL CM 8 mg</b>	0	0	0	0	0	0	0,013
<b>Ondansetron SP 16 mg</b>	0	0	0	0	0	0	0,025
<b>Ondansetron CM 8 mg</b>	0	0	0	0	0	0,03	0
<b>Ondansetron CM 4 mg</b>	0,002	0	0	0	0	0,004	0
<b>Ondansetron AM 4mg/2ml</b>	0,02	0,03	0,04	0,04	0,059	0,067	0,08
<b>Ondansetron AM 8 mg/4ml</b>	0,05	0,07	0,11	0,11	0,18	0,309	0,48
<b>Tietilperazina CM 6,5 mg</b>	1,51	2,41	2,46	2,36	2,699	2,52	1,79
<b>Tietilperazina AM 6,5 mg</b>	1,1	1,63	1,28	1,8	1,854	1,82	1,08

**b) Utilización Según Vía de Administración.**



**Número de ddd/100 estancias día por vía de administración**

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002
<b>Domperidona oral</b>	0	0,16	0,14	0,51	1,18	1,27	1,58
<b>Domperidona inyectable</b>	0,21	0,33	0,26	0,3	0,735	0,841	1,05
<b>Metoclopramida oral</b>	0,68	0,96	0,85	0,67	0	0,363	0,083
<b>Metoclopramida inyectable</b>	0,35	0,55	0,5	0,43	0	0	0
<b>Ondansetron oral</b>	0,002	0	0	0	0	0,034	0
<b>Ondansetron SL</b>	0	0	0	0	0	0	0,013
<b>Ondansetron SP</b>	0	0	0	0	0	0	0,025
<b>Ondansetron inyectable</b>	0,07	0,1	0,15	0,15	0,18	0,376	0,56
<b>Tietilperazina oral</b>	1,51	2,41	2,46	2,36	2,699	2,52	1,79
<b>Tietilperazina inyectable</b>	1,1	1,63	1,28	1,8	1,854	1,82	1,08

## Anexo n° 14: Boletín de Uso de Medicamentos en Insuficiencia Renal



Universidad Austral de Chile  
Facultad de Ciencias  
Instituto de Farmacia

Escuela Química y Farmacia

### BOLETIN INFORMATIVO

#### Fármacos en Insuficiencia Renal



### INTRODUCCIÓN

El objetivo de todo tratamiento farmacológico, es alcanzar niveles terapéuticos sin efectos adversos. Como los riñones intervienen en la eliminación de muchos fármacos, en un cuadro de insuficiencia renal se debe tener en cuenta las siguientes consideraciones: evitar los fármacos nefrotóxicos, ajustar la dosis de los fármacos con un índice terapéutico pequeño y vigilar la posible aparición de los efectos tóxicos.

La alteración de la respuesta farmacológica en este tipo de pacientes puede deberse a factores farmacocinéticos y farmacodinámicos.

En la farmacocinética se afecta:

**Absorción:** por ejemplo, la absorción intestinal de calcio está alterada por la menor activación de la vitamina D, por el contrario, la absorción de propanolol, dihidrocodeína y dextropropoxifeno está aumentada por la disminución de su primer paso hepático. Además, la uremia resultante de la insuficiencia renal, aumenta el pH gástrico, por lo cual se disminuirá la absorción de medicamentos que necesitan un pH ácido para este proceso.

**Distribución:** en general se considera que el volumen de distribución no se

altera en la insuficiencia renal, pero, este puede estar reducido por disminución de la unión a los tejidos, como en digoxina, y aumentado por disminución de unión a la albúmina plasmática, como es el caso de fenitoína. Además en los enfermos renales hay alteraciones funcionales de la albúmina, acidosis, aumento de competidores e hipoalbuminemia.

Alteraciones que afectan de forma clínicamente significativa la unión a proteínas de fármacos son aquellos con volumen de distribución pequeño, fracción de extracción baja y alto % de unión a la albúmina plasmática.

**Metabolismo:** Se reduce el metabolismo renal de algunos fármacos como vit D. En el hígado, disminuye el metabolismo de los fármacos, lo cual puede requerir disminución de dosis. Aunque estas alteraciones metabólicas no suelen considerarse como de importancia, se ha visto una disminución del aclaramiento no renal del 50% para verapamilo, aciclovir, procainamida, cimetidina, meloxicam, metoclopramida e imipenem, lo cual obliga a una reducción de la dosis usual.

**Excreción:** se afectan principalmente fármacos que se eliminan por la orina

en forma inalterada, como los aminoglicósidos y se afectan menos los que tienen otras vías de eliminación. Esta condición renal es particularmente importante en fármacos con potencial efecto nefrotóxico, ya que se multiplica la acumulación y toxicidad del fármaco. De la misma forma, se disminuye la eficacia de los diuréticos.

Entre los factores farmacodinámicos se aumenta el efecto de los anticoagulantes y hay mayor riesgo de hemorragia G.I. por los AINE, también, Hiperpotasemia por ahorradores de potasio, hipoglicemia por sulfonilureas y mayor sensibilidad a los efectos anticolinérgicos de la clorpromazina y a la acción depresora del SNC de opioides y sedantes. La acidosis facilita el paso, al SNC, de salicilatos y barbitúricos. Se aumenta el riesgo de intoxicación digitálica, pero la hiperpotasemia y la disminución de fijación al miocardio pueden ocultar la toxicidad.

En la insuficiencia renal se debe analizar de forma separada el tratamiento farmacológico en el caso de dosis de carga y dosis de mantenimiento, dado que, como la primera depende del volumen de distribución, no es necesario cambiar la dosis, excepto que haya una alteración también del volumen de distribución. También en los fármacos de corta vida media el tiempo para alcanzar el estado estable se alarga mucho más. En los fármacos con amplio índice terapéutico bastará con disminuir la dosis de mantenimiento a la mitad y cuando el índice terapéutico es estrecho, requerirá de métodos más estrictos como los nomogramas basados en el Cl de creatinina y vigilar

tanto los niveles plasmáticos como la respuesta al tratamiento. Generalmente, para la mayoría de los fármacos, hay una directa relación entre la disminución del Clearance renal y disminución del Cl de creatinina, por esto este parámetro es el que se utiliza para determinar la dosis de un fármaco en un enfermo renal.

Sin embargo, utilizar la creatinina como índice para determinar la dosis de un fármaco tiene algunas limitaciones:

- \* La creatinina sérica puede ser falsamente baja cuando está reducida su síntesis, como ocurre en distrofia muscular progresiva, caquexia, etc.

- \* La creatinina sérica no debe utilizarse para calcular el Clearance de creatinina en pacientes con insuficiencia renal aguda, función renal cambiante o en hemodiálisis, antes de alcanzar el nivel estable de creatinina sérica.

- \* La creatinina sérica es poco fiable cuando esta es mayor de 8 mg/dl.

- \* La predicción de estos nomogramas es solo orientativa, ya que la eliminación puede ser afectada por variaciones en otros mecanismos diferentes de la eliminación renal.



Tabla 1: Fármacos que necesitan ajuste de dosis en insuficiencia renal.

<b>Fármaco</b>	<b>Eliminación<sup>1</sup></b>	<b>Dosis Normal<sup>2</sup> Cl<sub>Cr</sub> &gt; 50 ml/min</b>	<b>Ajuste de Dosis</b>
<b>Aciclovir</b>	Renal	5 mg/kg cada 8 hrs	Ajustar dosis Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Ácido acetilsalicílico	Hepática y (renal)	650 mg cada 4 hrs	Ajustar intervalo y evitar con Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Alopurinol	Renal	200-600 mg / día	Ajustar dosis Cl <sub>Cr</sub> < 20 ml/min
Amikacina*	Renal	5 mg/kg cada 8 h	Ajustar dosis o intervalo
Amoxicilina	Renal y (hepática)	500 mg cada 8 h	Ajustar intervalo
Amoxi/Clavulan	Renal	500 mg cada 8 h	Ajustar intervalo
Ampic/Sulbactam	Renal	1-2 gr cada 4-6 h	Ajustar intervalo
Ampicilina	Renal	1-2 gr cada 4-6 h	Ajustar dosis o intervalo.
Amprenavir	Hepático	1200 mg c/ 12 h	No necesita ajuste
Anfotericina B	No conocida	0,5-1.5 mg/kg cada 24 h	Ajustar dosis o intervalo
Atenolol	Renal	50-100 mg/ día	Ajustar dosis según clearance
Azatioprina	Hepático	1,25-2,5 mg/kg / día	Ajustar dosis según clearance
Aztreonam	Renal	1-2 gr cada 8-12 h	Ajustar dosis según clearance
Captopril	Renal y (Hepática)	25-50 mg cada 8 h	Ajuste dosis ó intervalo
Carbamazepina*	Hepática y (renal)	200-1200 mg / día	No necesita ajuste
Cefazolina	Renal	0,5-1,5 gr cada 6-8 h	Ajustar intervalo
Cefixima	Renal y otros	200-400 mg cada 12-24 h	Ajuste dosis Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Cefoperazona	Biliar	1-2 gr cada 8-12 h	Ajuste dosis Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Cefotaxima	Renal y (hepática)	1 gr cada 6 h	Ajustar intervalo
Cefoxitina	Renal	1-2 gr cada 6-8 h	Ajustar dosis o intervalo
Cefradina	Renal	250-500 mg cada 6 h	Ajustar dosis según clearance
Ceftazidima	Renal	1 gr cada 8-12 h	Ajustar intervalo de dosis
Ceftriaxona*	Renal y (hepática)	1 gr cada 12 h	No necesita ajuste
Cefuroxima	Renal	0,75-1,5 gr cada 8 h	Ajustar intervalo
Cefuroxima	Renal	0.75-1.5 g cada 6-8 h	Ajuste de dosis o intervalo
Ciclofosfamida	Hepática y renal	1.5 mg/kg/día	Ajustar Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Ciclosporina	Hepática	3-10 mg/kg día	No necesita ajuste
Cimetidina	Renal	Oral: 400 mg c/12 h IV: 300 mg c/8 hrs	Ajustar dosis según clearance
Ciprofloxacino	Hepática y (renal)	500-750 mg cada 8 h	Ajustar dosis según clearance
Clindamicina	Hepática	150-300 mg cada 6 h	No necesita ajuste

continua

<b>Fármaco</b>	<b>Eliminación<sup>1</sup></b>	<b>Dosis Normal<sup>2</sup> Cl<sub>Cr</sub> &gt; 50 ml/min</b>	<b>Ajuste de Dosis</b>
Didanosina	Renal	150-300 mg cada 12	Ajuste dosis Cl <sub>Cr</sub> < 60 ml/min
Difenhidramina	Hepático	25-50 mg cada 6-8 h	No necesita ajuste
Digitoxina	Hepática y (renal)	0,1-0,2 mg /día	Ajuste dosis Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Digoxina*	Renal	0,25-0,5 mg/día	Ajuste intervalo Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Diltiazem	Hepático	30-90 mg cada 8 h	No necesita ajuste
Doxazosina	No se conoce	1-16 mg/día	No necesita ajuste
Eritromicina	Hepático	500 mg cada 12 h	No necesita ajuste.
Estavudina	Renal y otros	0.125 – 4 mg/kg/día	Ajuste dosis Cl <sub>Cr</sub> < 50 ml/min
Etambutol	Renal y (hepática)	15mg/kg cada 24 h	Ajuste dosis según clearance
Fenitoína*	Renal y (hepático)	300-400 mg /día	No necesita ajuste
Fenobarbital*	Hepático y (renal)	0.05-1g cada 8-12 h	Ajuste dosis o intervalo con Cl <sub>Cr</sub> < 10 ml/min
Fluconazol	Renal	50-200 mg/día	Ajuste dosis según clearance
Fluocitocina	Renal	150 mg /kg/día	Ajuste dosis e intervalo
Ganciclovir	Renal	2.5 mg /kg cada 8 h	Ajuste intervalo de dosis
Gentamicina*	Renal	1mg /kg cada 8 h	Ajuste dosis según clearance
Glibenclamida	Renal y Hepático	2.5-5 mg/día	Contraindicado
Ibuprofeno	Hepático	800 mg cada 8 h	No necesita ajuste dosis
Imepemen	Hepática y (renal)	0,25-1gr cada 6 h	Ajuste dosis según clearance
Indinavir	Hepático	800 mg c/8 h	Evítese
Indometacina	Hepático	25-50 mg cada 8 h	No necesita ajuste
Isoniacida	Hepática y (renal)	5 mg/kg cada 24 h	Ajuste dosis según clearance
Ketoconazol	Hepática	200-400 mg/día	No necesita ajuste
Lamivudina	Renal	4 mg/kg/ 12 h	Ajustar dosis Cl <sub>Cr</sub> < 50 ml/min
Lidocaína*	Hepático	IV: 1 mg/kg	No necesita ajuste
Lisinopril	Renal	5-10 mg/ día	Ajuste dosis según clearance
Lovastatina	Hepático	20-80 mg cada 24 h	No necesita ajuste
Meperidina	Hepático	50-100 mg cada 4 h	Ajuste dosis según clearance
Meropenem	Renal	0.5-1 g cada 8 h	Ajuste dosis o intervalo
Metamizol	Hepático	0.5-1 g cada 6-8 h	No necesita ajuste
Metformina	Renal	500-1500 mg/día	Contraindicado
Metoclopramida	Hepático y (renal)	10-15 mg cada 6 h	Ajuste dosis según clearance.
Metoprolol	Hepático	50 – 100 mg/día	No necesita ajuste.
Metronidazol	Hepática y (renal)	7,5 mg/ kg cada 6 h	No necesita ajuste
Morfina	Hepático	Oral:20-25 mg IV:2-10 mg cada 4 h	Ajuste dosis según clearance
Nelfinavir	Hepático	750 mg cada 8 h	No necesita ajuste
Nevirapina	Hepático	200 mg/día	Precaución <sup>3</sup>

<i>continua</i>
-----------------

<b>Fármaco</b>	<b>Eliminación<sup>1</sup></b>	<b>Dosis Normal<sup>2</sup> Cl<sub>Cr</sub> &gt; 50 ml/min</b>	<b>Ajuste de Dosis</b>
Ofloxacino	Renal	200 mg cada 12 h	Ajuste dosis según clearance
Omeprazol	Hepático	20-40 mg/día	No necesita ajuste
Ondansetron	Hepático y (renal)	0,15 mg/kg	No necesita ajuste
Paracetamol	Hepático y (renal)	650 mg cada 4 h	Ajuste intervalo
Penicilina G	Renal y (hepática)	0,5-4 mill.U cada 6 h	Ajuste dosis según clearance
Pentamidina	Hepática	4 mg / kg / día	Ajuste intervalo
Pentoxifilina	Hepático	400 mg cada 8 h	Ajuste intervalo
Piperacilina	Renal	3-4 g cada 6 h	Ajuste intervalo
Procainamida*	Renal y (hepático)	350-400 mg cada 4 h	Ajuste intervalo
Propranolol	Hepático	80-160 mg cada 12 h	No necesita ajuste
Quinina	Hepática	10 mg/ kg cada 8 h	Ajuste intervalo de dosis
Ranitidina	Renal	150-300 mg/ día	Ajuste dosis según clearance
Ritonavir	Hepático	600 mg cada 12 h	No necesita ajuste
Rosiglitazona	Hepático	4 mg cada 12 h	No necesita ajuste
Sulfametoxazol	Renal y (hepática)	800 mg cada 12 h.	Ajuste intervalo de dosis
Teofilina*	Hepático	200-400 mg cada 12 h	No necesita ajuste
Ticarcilina	Renal	3 g cada 4 h	Ajuste dosis ó intervalo
Tobramicina*	Renal	1mg /kg cada 8 h	Ajuste dosis ó intervalo
Warfarina	Hepático	2-10 mg/ semana	No necesita ajuste
Zalcitabina	Renal	0.75 mg cada 8 h	Ajuste dosis Cl <sub>Cr</sub> < 50 ml/min
Zidovudina (AZT)	Hepático	500-600 mg/día	Ajuste dosis Cl <sub>Cr</sub> < 50 ml/min

Algunas consideraciones:

1. Se hace hincapié en la eliminación predominante, la letra entre ( ) indica vía de eliminación menos importante pero significativa.
2. Las dosis entregadas son solamente orientativas.
3. Precaución, cuando no exista información suficiente sobre el uso de este fármaco en insuficiencia renal.
4. Fármacos que precisan monitorización plasmática dado su estrecho margen terapéutico.

**Anexo n° 15: Informe de “Dorzolamida-Timolol” para el Comité de Farmacia.**

<b>C.I.M. CENTRO DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS</b>	
Servicio Farmacia	Escuela Química y Farmacia
Hospital Regional Valdivia	Universidad Austral de Chile

**Valdivia, Marzo 2003.**

**INFORME PARA COMITÉ DE FARMACIA.**

*Dorzolamida 2% (20 mg/ml)*

*Timolol 0.5% (5 mg/ml)*

Dorzolamida es un inhibidor de anhidrasa carbónica. Su mecanismo de acción es similar al de acetazolamida. Timolol es un agente  $\beta$ -bloqueador adrenérgico no selectivo.

La mezcla Dorzolamida-Timolol es utilizada en tratamiento de presión intraocular elevada en pacientes con hipertensión ocular, glaucoma de ángulo abierto, glaucoma pseudoexfoliativo u otros glaucomas secundarios de ángulo abierto cuando la terapia concomitante es apropiada.

La presentación es en frasco gotario de 5ml, fabricado bajo las marcas:

Cosopt (Merck Sharp &D).

Dorsof T (Lab.Chile).

Glaucotensil TD (Lab.Poen).

**FARMACOCINÉTICA.**

Dorzolamida y Timolol son absorbidos tras la administración tópica, sin embargo, los niveles plasmáticos de ambos agentes no son siempre detectables. Timolol tiene una alta distribución en humor acuoso, mientras que Dorzolamida se acumula significativamente en eritrocitos. Ambos fármacos son metabolizados en el hígado y su excreción es por vía renal. La vida media de Timolol es de 3 horas y de Dorzolamida se desconoce.

**DOSIS.**

Una gota de la mezcla en el ojo afectado dos veces al día. Administrar como mínimo 10 minutos separado de otro agente ocular.

**EFECTOS ADVERSOS.**

Los principales efectos adversos observados con la mezcla Dorzolamida/Timolol, son sabor amargo y picazón o ardor local. Queratitis, visión borrosa, hiperemia conjuntival y picazón ocular son relativamente comunes. Hipotensión, angina y bradicardia han ocurrido en algunos pacientes; hipertensión, presumiblemente relacionado con Dorzolamida, ha sido reportados ocasionalmente.

La administración concomitante de estos agentes está raramente asociado a falla respiratoria. Otros efectos adversos incluyen erosión corneal, blefaritis, dolor ocular, síntomas gastrointestinales y urolitiasis.

### **CONTRAINDICACIONES.**

Su uso está contraindicado en pacientes con asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, shock cardiogénico, hipersensibilidad a los componentes de la formulación, falla cardíaca evidente, bradicardia sinusal severa, bloqueo AV en segundo o tercer grado.

### **PRECAUCIONES.**

En caso de anestesia o cirugía, enfermedad broncoespástica, falla cardíaca congestiva, diabetes mellitus, hipersensibilidad a otros agentes betabloqueadores o inhibidores de la anhidrasa carbónica, hipersensibilidad a sulfonamidas, hipertiroidismo, tirotoxicosis y daño hepático.

### **ESTABILIDAD.**

Se recomienda almacenar entre 15 a 25° C y protegido de la luz.

### **CONCLUSIONES.**


La efectividad terapéutica de la mezcla Dorzolamida 2% / timolol 0.5% es similar a la presentada con Pilocarpina 2% más Timolol 0.5% en tratamiento de glaucoma de ángulo abierto/ hipertensión ocular. Sin embargo, la mezcla Dorzolamida / timolol fue preferida por los pacientes debido a que presenta menos efectos adversos. Está claramente establecida la mejor tolerabilidad de la mezcla Dorzolamida/ Timolol.

### **BIBLIOGRAFÍA.**

- ◆ Micromedex Inc. Health Series for Intranet. Drugdex information system. Denver Año 2002.
- ◆ Martindale, The Extra Pharmacopoeia, The Complete Drug Reference. 32 Ed. Pharmaceutical Press. London. 1999.

Monografía Dorsof T. [www.labchile.com](http://www.labchile.com).

**Anexo n° 16: Hoja Amarilla para Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos.**

 <b>INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE</b> <b>CENTRO NACIONAL DE INFORMACION DE MEDICAMENTOS Y FARMACOVIGILANCIA</b> CENIMEF FAX 2398760						
<b>NOTIFICACION DE SOSPECHA DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS (RAM)</b> (NOTA: LA IDENTIDAD DEL INFORMANTE, DEL PACIENTE E INSTITUCION SON CONFIDENCIALES)						
NOMBRE DEL PACIENTE	N° DE FICHA	EDAD	SEXO		PESO	TALLA
			<input type="checkbox"/> M	<input type="checkbox"/> F		
FECHA DE INICIO RAM <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>						
DESCRIPCION DE LA REACCION ADVERSA (Incluidos datos de Laboratorio):						
FARMACO(S) SOSPECHOSO(S)	DOSIS DIARIA Y VIA DE ADMINISTRACION	FECHA		RAZON DE USO		
		INICIO	TERMINO			
FARMACOS CONCOMITANTES						
TRATAMIENTO (DE LA REACCION ADVERSA):						
RESULTADO:						
RECUPERADO <input type="checkbox"/>		DESCONOCIDO <input type="checkbox"/>		FATAL <input type="checkbox"/>		
NO RECUPERADO <input type="checkbox"/>		EN EVOLUCION <input type="checkbox"/>		FECHA MUERTE <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
SECUELAS: SI: <input type="checkbox"/> NO: <input type="checkbox"/>						
DESCRIBIR:						
COMENTARIOS (EJ.: ANTECEDENTES CLINICOS RELEVANTES, ALERGIAS, EXPOSICION PREVIA A ESTE FARMACO Y EVOLUCION)						
INFORMADO POR:						
MEDICO <input type="checkbox"/>		QUIMICO FARMACEUTICO <input type="checkbox"/>		ENFERMERA <input type="checkbox"/>		OTRO PROF. <input type="checkbox"/>
NOMBRE:				TELEFONO:		
DIRECCION:				FIRMA:		
ESTABLECIMIENTO:				FAX:		
				FECHA:		

## Anexo n° 17. Tríptico de Asma para pacientes de atención farmacéutica. Continúa.....

◇ **Antiinflamatorios bronquiales:** se utilizan en general junto a los anteriores. No sirven para contrarrestar un ataque de asma, sino que lo previenen. Entre ellos están:

- **Corticoides inhalados:** como Beclometasona, Budesonida, Fluticasona. Reducen la inflamación de los bronquios, la producción de flema y previenen el ataque al estar ante la presencia de desencadenantes.
- **Otros:** Cromoglicato disódico y Nedocromilo, cuyo efecto puede demorar semanas en aparecer, por lo que no son útiles en el ataque de asma. Se indican en casos especiales de asma y el Montelukast, se utiliza en asma persistente leve a moderada no controlada.

### Recuerde:

- ◇ Evitar las crisis depende de usted.
- ◇ Si aumentan las crisis acuda al médico.
- ◇ Si tiene dudas respecto de sus medicamentos o enfermedad, acuda a la Farmacia más cercana y consulte al Químico Farmacéutico.
- ◇ Si se controla el avance de la enfermedad, se puede desarrollar una vida perfectamente normal: **“hay deportistas asmáticos”**.

### Correcta utilización de inhaladores:

1. Quite la tapa y sostenga el inhalador en forma vertical.
2. Agite el inhalador.
3. Eche la cabeza ligeramente hacia atrás y exhale lo más que pueda.
4. Coloque la boquilla del inhalador en la boca y apriétela levemente con los labios.
5. Oprima hacia abajo el pulsador del inhalador al mismo tiempo que comienza a inhalar lentamente.
6. Aguante la respiración por unos 10 segundos para que el medicamento penetre bien a los pulmones.
7. Vuelva a respirar normalmente.
8. Espere 2-3 minutos y repita la operación de inhalación, las veces que el médico le haya indicado.
9. Enjuague su boca haciendo gárgaras y enjuague también el inhalador.

Patricio Bruna M./Katherine González C.  
Inst. Química y Farmacia.  
Hospital Clínico Regional Valdivia.  
Universidad Austral de Chile.



El asma es una enfermedad inflamatoria crónica (permanente) de tipo alérgica que puede tener diversos factores de riesgo, como:

- Ejercicio brusco.
- Frío o cambio brusco de temperatura.
- Estrés nervioso.
- Cigarrillo.
- Contaminantes ambientales (smog).
- Polvo de las casas.
- Polen.
- Caspa de animales.
- Algunos alimentos (chocolate, frituras), medicamentos (aspirina), desodorantes ambientales, entre otros.

Es importante que conozca cuales de estas condiciones desencadenan sus ataques de asma, para que así pueda evitarlos.

Cuando se produce un ataque de asma se distinguen tres fases:

- **Bronco-espasmo:** Son contracciones fuertes y rápidas de los bronquios, que hacen disminuir el flujo de aire hacia los pulmones en forma inmediata.
- **Inflamación:** Engrosamiento de la pared de los bronquios, por acción de componentes inflamatorios “normales” del organismo, hace que el flujo de aire siga disminuído.
- **Secreción:** Sustancia espesa y pegajosa (flema) que se produce desde las paredes de los bronquios, ésta limita el flujo de aire a los pulmones, junto con la inflamación.

Esto lleva a una alteración seria de la función pulmonar y disminución del aporte de oxígeno a órganos tan importantes como los músculos, el corazón y el cerebro, los cuales hacen disminuir la capacidad física y empeoran la calidad de vida del paciente.

Cuando hay problemas al respirar debido al asma, se producen:

- ✓ **Tos:** por la inflamación y la flema.
- ✓ **Silbidos de pecho:** debido a que el aire pasa por bronquios estrechados, cuando hay un asma mal controlada.

✓ **Falta de aliento:** dificultad para respirar que el paciente relata como “sensación de pecho apretado”, “fatiga de pecho” y “sensación de ahogo”.

#### El asma se clasifica en:

- Intermitente.
- Persistente: - Leve.  
- Moderada.  
- Severa.

Generalmente se inicia en la etapa intermitente y progresa a los estados posteriores que agravan la enfermedad, incapacitan al paciente y empeoran la calidad de vida de éste. Para no llegar a este punto usted deberá:

- ✓ **Evitar exponerse a condiciones que desencadenen su asma.**
- ✓ **Asistir siempre a los controles médicos.**
- ✓ **No dejar de tomar los medicamentos indicados.**
- ✓ **Seguir los consejos de su Químico Farmacéutico.**

#### Tratamiento del asma:

♣ **No medicamentoso:** Recibiendo educación sobre la enfermedad, su tratamiento y evitando los factores de riesgo mencionados anteriormente.

♣ **Medicamentos:** El tratamiento se realiza para “evitar la progresión de la enfermedad”.

Se prefieren utilizar medicamentos administrados por inhalación, ya que éstos se depositan directamente en los bronquios, su acción es más rápida y tienen menos efectos adversos. Entre éstos están:

◇ Broncodilatadores: **Relajan los músculos bronquiales, para favorecer el ingreso de aire. Hay de tres tipos:**

- De acción rápida: como Salbutamol y Fenoterol, cuyo efecto dura por 3-5 horas. Son de elección en el ataque de asma.
- De acción prolongada: como Salmeterol y Formoterol. Son de acción lenta pero su efecto dura unas 12 horas. No son de elección en ataque de asma, se administran 2 veces al día para prevenir el ataque.
- Otros: como Aminofilina, Aminofilina compuesta y Teofilina han sido reemplazados por los anteriores.

Bromuro de ipratropio se utiliza cuando no hay respuesta satisfactoria con los de acción rápida y prolongada.

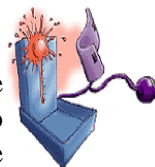


Para saber qué es la hipertensión arterial debemos saber primero ¿qué es la presión arterial?.

La **presión arterial (PA)** es la medida de la fuerza que la sangre ejerce sobre las paredes de las arterias. Cuando estas fuerzas son excesivas, aparece la **hipertensión arterial**.

### ¿Cómo sé si tengo la presión arterial alta?

La presión arterial se mide con un instrumento llamado esfigmomanómetro de mercurio.



Deben realizarse varias mediciones consecutivas y en diferentes días para conocer las cifras de la presión arterial.

El rango normal va de 90/60 hasta 135/85. Por encima de **140/90** se considera hipertensión leve y requiere algún tipo de recomendación en cuanto a cambios en la dieta y plan de ejercicios. Por encima de este valor es hipertensión arterial moderada o severa.

### ¿Cuáles son los factores de mayor riesgo de sufrir hipertensión?

- Edad mediana o mayor.
- El sobrepeso o la obesidad.
- Anticonceptivos.
- La Diabetes Mellitus.
- La herencia familiar de enfermedad cardiovascular.
- Sexo masculino.

### ¿Cuáles son los síntomas de la Hipertensión?

La hipertensión cursa inicialmente sin síntomas, afectando los órganos vitales como el **corazón, cerebro, riñones, ojos y arterias**.

En una etapa tardía, la hipertensión produce síntomas cuando la enfermedad ha progresado, presentándose:

- Dolor de cabeza prolongado y repetitivo.
- Somnolencia, confusión y mareos.
- Entumecimiento y hormigueo de manos y pies y sangrado nasal sin causa aparente.
- Fatigabilidad y cansancio.

### ¿Qué complicaciones tendrá el no controlar mi Hipertensión Arterial?

La Hipertensión arterial puede causar alteraciones, tales como: enfermedad de las arterias coronarias (las que nutren el corazón), produciendo **infarto cardiaco; Derrame cerebral; Insuficiencia Renal, entre otros**.

La hipertensión arterial es una amenaza seria para su vida, por ello es necesario que se responsabilice en tomar medidas para controlarla. Está en sus manos modificar aspectos de su vida que causan o agravan notablemente la enfermedad.

### ¿Cuál es el tratamiento para la Hipertensión arterial?

Se han desarrollado dos estrategias para tratar la enfermedad:

#### a) MEDIDAS PREVENTIVAS:

- Ingiera mayor cantidad de: verduras, pescado, lácteos y frutas, evitando las grasas de animales.
- Disminuya la sal en los alimentos.
- Deje de fumar.



- Deje el licor.

## Anexo n° 18. Tríptico de Hipertensión para pacientes de atención farmacéutica. Continúa.....

- Haga ejercicios (deporte, caminar, o aeróbicos), le ayudarán a bajar de peso, disminuir el estrés y la angustia.



- Disminuya su peso corporal de acuerdo con su estatura.



### b) MEDICAMENTOS:

Controlan la hipertensión arterial, junto con las medidas preventivas. Deben ser recetados exclusivamente por el médico; ya que cada persona responde a ellos de manera completamente diferente, existiendo un tratamiento específico para cada paciente.

Entre ellos están:

- **Diuréticos:** Aumentan la producción de orina. Ej: Hidroclorotiazida, Triamterene, Furosemida, etc.
- Aquellos que **disminuyen la fuerza y frecuencia cardíaca**. Ej: Propranolol, Atenolol, etc.
- **Vasodilatadores** como: Nifedipino, Verapamilo, Diltiazem.
- **Vasodilatadores** y **aumentan la**

**eliminación de orina:** Captopril, Enalapril.

- **Otros:** Losartán, Irbesartán.

El efecto benéfico de estos medicamentos se dará en la medida que el paciente cumpla con el tratamiento según las indicaciones de horario y dosis.

Recuerde que el no controlar su hipertensión puede causarle: Pérdida de la visión, falla renal (diálisis de por vida), derrame cerebral (parálisis de por vida), falla cardíaca y/o infarto cardíaco (muerte).

**El prevenir y tratar la enfermedad evita estas graves consecuencias.**

**No olvide controlar frecuentemente su presión arterial y asistir permanentemente a sus controles médicos.**



Patricio Bruna M/Katherine González C.  
Inst. Química y Farmacia.  
Hospital Clínico Regional Valdivia.  
Universidad Austral de Chile.

## PROGRAMA ATENCIÓN FARMACÉUTICA

# HIPERTENSIÓN HIPERTENSIÓN

Lo que usted necesita saber.

Hospital Clínico Regional Valdivia.  
Universidad Austral de Chile.

**PARTE II:**

**“ESTUDIO DE EVALUACION DE LA PRESCRIPCION DEL FACTOR ESTIMULANTE DE COLONIAS DE GRANULOCITOS, FILGRASTIM, EN EL PACIENTE CON CANCER, EN EL HOSPITAL BASE DE VALDIVIA”**

## RESUMEN

La presente investigación tiene como objetivo conocer el perfil de utilización del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, Filgrastim, en pacientes con diferentes patologías oncológicas del Hospital Base de Valdivia. Para esto se reclutaron 36 pacientes durante 7 meses, los cuales se distribuyen entre los servicios clínicos de Medicina Infantil (25 %), Medicina adulto (22,2 %), Oncología (16,7 %), Ginecología (2,8 %) y Urología (33,3 %). En ellos se realizó un total de 82 ciclos de administración de filgrastim, ya sea como profilaxis o como tratamiento de depresión medular.

La indicación principal del filgrastim fue para el tratamiento de depresión medular, en un 65,9 % de los casos (54), y también se usó para profilaxis de neutropenia febril en el 34,1 % de los casos (28). De los 54 ciclos de tratamiento, el 24 % (13 ciclos) correspondió a neutropenia febril, en 35,2 % (19 ciclos) a terapia en ausencia de neutropenia febril, y en el 40,7 % de los ciclos restantes (22) su administración se determinó en base al recuento total de leucocitos. Según las pautas editadas por la American Society of Clinical Oncology (A.S.C.O.), en el año 2000 y por el panel Europeo, en el año 1998, el perfil del uso del factor estimulante de colonias se ajustó a las pautas de utilización en el 59,8 % de los casos (49 casos). El nivel de neutrófilos al cual se inició la administración terapéutica se encontró entre 0 a 3.500 neutrófilos/ $\mu$ L. El recuento de neutrófilos al cual se suspendió la administración varió desde los 1.000 a 24.000 neutrófilos/ $\mu$ L. Se constató, con esta investigación, que no hay criterios uniformes de utilización de filgrastim, en los pacientes tratados con quimioterapia y radioterapia antineoplásica, en los servicios clínicos del Hospital Base de Valdivia. Por su alto costo y bajo impacto, como lo cita la literatura, se hace necesario establecer criterios de utilización de este medicamento, de tal forma que sea costo-efectiva para el hospital y no afecte la morbimortalidad de los pacientes.

## SUMMARY

The aim of the following investigation was to determine the utilization profile of Granulocyte Colony-Stimulating Factor, Filgrastim, on cancer patients from the “Hospital Base de Valdivia”. For this purpose, 36 patients were enrolled through 7 months, and they were distributed amongst the clinical services of Pediatrics (25%), Adult Medicine (22,2 %), Oncology (16,7 %), Gynecology (2,8 %) and Urology (33,3 %). They received a total of 82 cycles of filgrastim administration, whether as prophylaxis or treatment of chemotherapy-induced myelosuppression.

The main indication of filgrastim was to treat bone marrow depression by cancer chemotherapy in 65,9 % (54 cycles), and it was also used for prophylaxis of febrile neutropenia, in 34,1 % of the cases (28 cycles). Of the 54 treatment cycles, 24 % (13 cycles) corresponded to febrile neutropenia and 35,2 % (19 cycles) to therapy in absence of febrile neutropenia, and in the 40,7 % of remaining cycles, its administration was determined based on the total leukocyte count. According to the guidelines published in 2000 by the American Society of Clinical Oncology (A.S.C.O.), and by the 1998 European panel, the use-profile of the colony-stimulating factor followed the guidelines in 59,8 % of the cases (49 cases). The level of neutrophils at which began the therapeutic administration was among 0 to 3,500 neutrophils/ $\mu$ L. The count of neutrófilos at which the administration was suspended varied from the 1.000 to 24.000 neutrophils/ $\mu$ L. It was stated with this investigation, that there is no uniform criteria on the use of filgrastim in patients treated with cancer chemotherapy and radiotherapy, in the “Hospital Base de Valdivia”. Because of its high cost and low impact, as it is mentioned in medical literature, it becomes necessary to establish criteria on the use of this drug, so it becomes cost-effective for the hospital and it does not affect the morbidity and mortality of the patients.

## Introducción

En Chile, tanto en la población adulta como infantil, el cáncer constituye la segunda causa de muerte. En adultos, está precedida por las enfermedades cardiovasculares, mientras que en los niños, la primera causa de muerte, la constituyen los accidentes, entre los que se encuentran el traumatismo encéfalo craneano y politraumatismo. (MINSAL, 2000).

El cáncer, agrupa un tipo de patologías caracterizadas por el crecimiento de tejido, de forma irregular, de células escasamente diferenciadas, que prolifera de forma progresiva e incontrolada, y que tiende a invadir localmente o a diseminarse a localizaciones distantes del sitio inicial, donde también crece, invade y reemplaza al tejido normal, proceso llamado metástasis. (Finley, 1995)

La Neutropenia es el mayor factor limitante de la dosis e intensidad de la quimioterapia, aspectos fundamentales para una adecuada respuesta al tratamiento en el paciente oncológico. Los factores que participan en el desarrollo de esta condición son múltiples. Por un lado existen factores derivados de la propia enfermedad, como en el caso de un cáncer hematológico que afecta directamente a la médula ósea (leucemia) o la invasión de células neoplásicas a este tejido, por metástasis de tumores sólidos (tumores óseos) o de un linfoma. También por alteraciones nutricionales importantes (ej.: deficiencia de ácido fólico). Otras causas incluyen, los mismos patógenos infecciosos (virus y bacterias principalmente), medicamentos de uso común (antiinflamatorios, antibióticos, antiepilépticos, antitiroideos) y también hay causas autoinmunes de neutropenia. Pero la causa más importante y frecuente, de neutropenias severas, en pacientes con cáncer, es la producida por acción de medicamentos y radioterapia antineoplásica. (Watts, 1998, Hoeckman, 1999)

Los neutrófilos son células sanguíneas pertenecientes al sistema inmune que participan principalmente en la respuesta celular inespecífica a las infecciones. Ellos actúan a través de la captura y destrucción, del material extraño, a través de la fagocitosis, proceso que se divide en quimiotaxis, adherencia, ingestión y digestión, y que finaliza con la acción de radicales libres, producto del metabolismo de oxígeno (estallido respiratorio), o de enzimas lisosomales. El recuento sanguíneo normal de neutrófilos es de 2.000 a 5.000 por microlitro ( $\mu\text{L}$ ) de sangre, los cuales varían según la población estudiada. Su vida media es de 6 a 8 horas (Skubitz, 1998; Pereira, 1997).

La neutropenia es la disminución del número de neutrófilos en la sangre a cifras menores a la normal. En el paciente con cáncer esta condición se establece cuando el recuento absoluto de neutrófilos o RAN (baciliformes más segmentados) es menor de 1.000 por microlitro ( $1.000/\mu\text{L}$ ) de sangre (Osorio, 1996; MINSAL, 2002; Hughes et al, 2002).

La importancia que adquiere la neutropenia se debe al riesgo de infección a que se somete el paciente que cursa con ella. De esta forma lo demostró Bodey et al, cuando al estudiar pacientes leucémicos, observó que la incidencia de infecciones severas aumenta mientras disminuye el recuento de granulocitos, lo cual se hace más evidente con un nivel de 1000 neutrófilos/ $\mu\text{L}$  de sangre (Bodey, 1966; Donowitz et al, 2001; Hughes et al, 2002; Ozer, et al 2000; Watts, 1998). Una vez que se presenta la neutropenia, se la clasifica según la severidad de la depresión de neutrófilos y se evalúan factores de riesgo y/o signos y síntomas de infección con el objeto de realizar la terapia apropiada en el momento oportuno. (Minsal, 2000; Donowitz et al, 2001; Hughes et al, 2002).

Se considera que la neutropenia es una condición que no necesariamente requiere tratamiento inmediato, a menos que vaya acompañada de fiebre y/o signos y síntomas de

infección (Watts, 1998; Hughes et al, 2002). También hay acuerdo en que el paciente con neutropenia febril, sí requiere de un cuidado especial y tratamiento oportuno, lo cual evitará la diseminación de una infección oculta y/o la muerte del paciente producto de ella. Así, el tratamiento corriente e inmediato de la neutropenia febril es la administración de antibióticos de amplio espectro, terapia con la cual se ha logrado un gran avance, ya que ha permitido reducir sustancialmente la mortalidad y morbilidad asociada a neutropenia febril (Donowitz et al, 2001; Hughes, W. T., et al 2002; Puga; MINSAL<sup>1</sup>; Freifeld, A., 2000). A estas armas de tratamiento se sumaron, hace más de una década, los Factores Estimulantes de Colonias (CSF), que surgen como una esperanzadora alternativa de tratamiento para estos pacientes.

Estos medicamentos son citoquinas, que pertenecen a una familia de glicoproteínas capaces de controlar la proliferación, diferenciación, función y supervivencia, de las células precursoras hematopoyéticas.

Uno de los CSF de uso clínico en la actualidad es Filgrastim, un Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos (G-CSF), restringido a la estimulación de la línea celular de granulocitos neutrófilos. También se ha demostrado, a través de trabajos in vitro, que aumenta la actividad de quimiotaxis, fagocitosis y metabolismo oxidativo, de los neutrófilos maduros. (Frampton, 1994; Avalos, 1996).

La purificación y clonación de esta citoquina, se logró a través de tecnología de genética recombinante, desde la bacteria *Escherichia coli*, entre los años 1984 y 1986. Luego de esto comenzó a ser desarrollado por la industria farmacéutica, y fue aprobado para su uso clínico en el año 1991, por la FDA (Food and Drug Administration), con el nombre genérico de filgrastim. Esta citoquina tiene su origen en el gen localizado en el brazo q del cromosoma 17, banda



número 11.2 a 21, el cual codifica un polipéptido maduro de 175 aminoácidos (Frampton, 1994; Avalos, 1996).

El G-CSF que se utiliza en clínica, a diferencia del factor endógeno humano, es producido desde la bacteria, está constituido de 175 aminoácidos, no es glicosilado en el extremo N-terminal y el aminoácido terminal es de metionina. Sin embargo, tiene una actividad específica igual al factor humano. Este último se produce en macrófagos, células estromales de la médula ósea, células epiteliales y células endoteliales de la misma e inducido por estímulos inflamatorios, especialmente endotoxinas. (Hollingshead, 1991; Frampton, 1994).

Los estudios clínicos, realizados con este fármaco, han demostrado que al ser usados, como parte del tratamiento de pacientes neutropénicos febriles, pueden disminuir la duración de la neutropenia y producir un impacto positivo en calidad de vida, pero no se ha visto una reducción significativa de otros medidores de morbilidad como duración de fiebre, uso de antibióticos o costos de manejo de la neutropenia febril. Tampoco se ha demostrado una disminución en porcentajes de mortalidad debido a infección o aumento de la sobrevida en los pacientes tratados con él. (Ozer, 2000; Hughes, 2002; Donowitz, G., 2001)

Filgrastim presenta un elevado costo de adquisición, por lo que su indicación no regulada afecta el presupuesto hospitalario y muchas veces no se justifica su uso en todos los pacientes neutropénicos. Por este motivo, se ha intentado racionalizar su utilización clínica desarrollando pautas de indicación del medicamento. Estas señalan el momento más apropiado, y costo efectivo, para iniciar y discontinuar la terapia sin aumentar el riesgo de infección, morbilidad y mortalidad asociadas a neutropenia febril. Al respecto, la American Society of Clinical Oncology (A.S.C.O.), después de revisar la literatura científica respecto a la utilización, administración y estudios de costo efectividad del Filgrastim, estableció las directrices para las situaciones en que

se hace más costo efectiva y recomendable la administración de este medicamento, revisión que fue publicada por primera vez en el año 1994 y luego, actualizada los años 1996 y 2000 (A.S.C.O., 1994; Ozer, 2000). Estas recomendaciones de utilización son el resultado de la búsqueda de información, sobre tendencias de utilización y de ensayos randomizados, realizados tanto en adultos como en niños, publicados en Medline y bases de datos similares. Además, incluyen recomendaciones realizadas por expertos en el tema y por las compañías farmacéuticas productoras de estos fármacos (A.S.C.O., 1994; Ozer, 2000; Parsons, 2000; Schaison, et al., 1998; Tordecilla). Es importante mencionar que estas recomendaciones son generales y deben ser aplicadas según la condición individual del paciente, tipo de infección, situación clínica, patrones de sensibilidad antimicrobiana, enfermedad de base, causa de la neutropenia y tiempo de recuperación esperado (Ozer, 2000). Aunque estas pueden ser aplicadas a pacientes pediátricos, para esta población existen las pautas editadas por un Panel Europeo de expertos y otra publicada por el Ministerio de Salud de Chile (Schaison, 1998; Tordecilla).

Hay acuerdo general que no todos los pacientes con neutropenia y fiebre tienen el mismo riesgo de desarrollar episodios infecciosos graves. Por esto y con el objeto de poder realizar diferentes alternativas de tratamiento y disminuir los costos sin afectar el pronóstico clínico, se han desarrollado algunas guías de evaluación según criterios clínicos, obtenidos estadísticamente, que son razonablemente seguros, para separar a estos pacientes en diferentes categorías de riesgo, según el cuadro clínico que presenten. (Klastersky, 2000; Donowitz, 2001; Santolaya, 2001; Hughes, 2002)

En el Hospital Base de Valdivia se adquieren las marcas registradas del G-CSF, Neupogen<sup>R</sup> y Lioplim<sup>R</sup>, y su utilización en la profilaxis y tratamiento de la neutropenia por quimioterapia antineoplásica no está normada, a diferencia de lo que ocurre en centros

hospitalarios de países europeos o americanos. (Bernstein, 1999; Bertolín, 2000; Blasco, 2000; Real, 1997).

Las pautas de utilización que se describen en esta investigación, no pretenden reemplazar la evaluación médica, sino complementarla, y ayudar a regular la indicación de este medicamento en cuanto al momento de inicio y duración óptimos del tratamiento, en los pacientes de mayor riesgo, quienes serán los más beneficiados luego de su implementación. En líneas generales, estas pautas recomiendan la administración terapéutica, en pacientes que se presentan con neutropenia acompañada de fiebre y factores de riesgo de deterioro clínico inminentes. También, recomiendan la administración profiláctica en pacientes tratados con esquemas de quimioterapia que provocan altas tasas de neutropenia febril y en pacientes tratados con regímenes menos mielosupresivos, pero que presentan factores de riesgo de sufrir neutropenia febril durante el tratamiento antineoplásico. (Ozer, 2000; Shaison, 1998; Tordecilla)

### **Objetivo General**

Caracterizar el uso del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, Filgrastim, en pacientes tratados con Quimioterapia Antineoplásica y/o Radioterapia, en el Hospital Base de Valdivia.

### **Objetivos específicos**

- Describir la incidencia y severidad de las neutropenias en los pacientes estudiados en este periodo.
- Analizar las indicaciones del Filgrastim y compararlas con las recomendaciones de la literatura internacional especializada en el tema.
- Dar a conocer las recomendaciones descritas, para lograr que el uso de este medicamento sea costo-efectivo en el paciente con cáncer.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de Evaluación de la Utilización de Medicamentos de tipo prospectivo, observacional y transversal, en el periodo comprendido en los meses Agosto del año 2002 a Febrero del 2003. A través de este, se pretende conocer la práctica de prescripción de filgrastim en el Hospital Clínico Regional de Valdivia y luego delinear recomendaciones que estandaricen su utilización en los diferentes servicios clínicos.

Antes de su inicio se solicitó la autorización para su realización, al Comité de Ética Científica del Servicio de Salud Valdivia a través de su Presidenta. Una vez obtenido el permiso se procedió a presentar el trabajo al personal médico y de enfermería de los servicios clínicos correspondientes.

### **Pacientes Incluidos en el Estudio**

Criterios de Inclusión: Se incluyeron pacientes, de todas las edades y ambos sexos, que estaban bajo tratamiento antineoplásico a los cuales se les indicó el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, Filgrastim, en los diferentes servicios clínicos del Hospital Base de Valdivia.

Los pacientes seleccionados recibieron el G-CSF ya sea como profilaxis o tratamiento de depresión del recuento de neutrófilos, con presencia de fiebre o en ausencia de ésta. Ellos debían estar bajo tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia antineoplásica.

Criterios de exclusión: Se excluyeron los pacientes a quienes se les indicó Filgrastim por neutropenia secundaria a clozapina, neutropenia cíclica congénita, síndrome mielodisplásico o neutropenia por cualquier otra causa.

### **Recolección de datos**

Para uniformar la obtención de datos, se confeccionó un formulario que contiene la información necesaria para la evaluación de las situaciones clínicas, que se presentaron en cada caso.

La información se obtuvo desde la ficha clínica, y mediante entrevista al paciente, al personal médico y de enfermería sobre la condición clínica del paciente.

De la ficha clínica se obtuvo datos generales, condición clínica, tratamientos farmacológicos indicados y resultados de los exámenes de laboratorio, realizados en cada caso.

De esta forma, cada vez que se inició un tratamiento con filgrastim la información se recogió con el formulario de recolección de datos, que se muestra en el anexo número 2. (Bertolín, 2000; Blasco, 2000; Real, 1997; Escobar, 1998)

### **Investigación Bibliográfica**

Las indicaciones establecidas por la American Society of Clinical Oncology (A.S.C.O.), están dirigidas principalmente a pacientes adultos. Estas guías fueron elaboradas por un panel de expertos en hematología, estadística, oncología, infectología, entre otros. Las pautas se confeccionaron a través de la búsqueda sistemática de artículos de medicina basada en la

evidencia sobre el uso de factores estimulantes de colonias. Esta información fue obtenida de bases de datos como Medline y CancerLit y la búsqueda estuvo dirigida a artículos primarios, también se solicitó la participación de las compañías farmacéuticas que producen estos medicamentos. Al evaluar la información recopilada, se tomaron en cuenta aspectos indirectos de calidad de vida como Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN), porcentajes de neutropenia febril, requerimientos de terapia con antibióticos, necesidad de hospitalización, impacto económico y/o mantención de la dosis de la quimioterapia. (A.S.C.O., 1994; Ozer, 2000)

Las indicaciones para pacientes pediátricos fueron extraídas de la publicación resumida por el Dr. J. Tordecilla para el programa PINDA del Ministerio de Salud y las del Panel Europeo de expertos. Ambas resumen las tendencias de utilización y criterios aceptados en estos pacientes, las que fueron construidas utilizando una metodología similar a las pautas de la A.S.C.O. (Tordecilla; Schaison, 1998)

Otras indicaciones relacionadas con el inicio y duración de la administración, tanto terapéutica como profiláctica, fueron complementadas con publicaciones que describen tendencias más actuales sobre estos puntos y que también son estándares de utilización aplicados en otros centros hospitalarios. (Rahiala, 1999; Bernstein and Blanchard, 1999; Bertolín, 2000)

Se aceptan estas recomendaciones por la rigurosidad con que fueron desarrolladas, porque la literatura médica, sobre evaluación y tratamiento de pacientes con neutropenia febril causada por la quimioterapia antineoplásica, las acepta como válidas y recomienda su aplicación y porque son utilizadas en centros hospitalarios de otras latitudes. (A.S.C.O., 1994; Real y Jiménez, 1997; Bernstein and Blanchard, 1999; Hughes *et al*, 2002; Griffin, 2000)

Las indicaciones consensuadas por los expertos de la A.S.C.O., del panel Europeo y del Programa PINDA, se resumen en el anexo número 1, de este trabajo.

## **Criterios para la Evaluación**

Cada una de las indicaciones registradas de filgrastim, fue evaluada, contrastando la información recolectada, con las pautas mencionadas.

El filgrastim se administra, principalmente, por vía subcutánea, el fabricante recomienda una dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  (Lioplim<sup>R</sup>, Neupogen<sup>R</sup>). En muchos pacientes, la administración de una dosis de esta citoquina no es suficiente para estimular la producción de neutrófilos desde la médula ósea, por esto, en ellos es necesario administrarlo por varios días sucesivos, hasta obtener un aumento del recuento de neutrófilos. De esta forma, definiremos como ciclo de administración del Factor Estimulante Hematopoyético, al periodo de tiempo determinado por la cantidad de dosis de G-CSF, administradas en días continuos.

En esta investigación se aplican las definiciones de neutropenia y neutropenia febril, descritas en el Protocolo Nacional de Drogas Antineoplásicas del año 2002 (MINSAL, 2002). Según este protocolo, la neutropenia se define como el estado en que el paciente se presenta con RAN (Recuento Absoluto de Neutrófilos, baciliformes más segmentados) menor de  $1000/\text{mm}^3$ . Luego, esta será leve con RAN entre 500 y  $1.000/\text{mm}^3$ , moderada con RAN entre 100 y  $500/\text{mm}^3$  o severa con RAN menor de  $100/\text{mm}^3$ . En tanto que neutropenia febril, es la condición de neutropenia severa y  $T^\circ$  axilar  $> 37.5^\circ \text{C}$  ó, neutropenia moderada o leve y  $T^\circ > 38^\circ \text{C}$ . También, el caso se registró como neutropenia febril, cuando el paciente estaba siendo tratado con el protocolo de antibióticos para esta condición clínica. (MINSAL, 2002)

Los ciclos de administración de filgrastim se analizarán de acuerdo a las características clínicas que presente el paciente en ese momento y al objetivo con que se indicó la citoquina. De



esta forma, los casos se clasifican como profilaxis, tratamiento de neutropenia febril de bajo riesgo, tratamiento de neutropenia febril de alto riesgo, tratamiento de neutropenia afebril, tratamiento de depresión medular con ausencia de neutropenia y tratamiento de depresión medular evaluada solo con recuento total de leucocitos. También se evaluará aspectos como eficacia, inicio, duración y finalización de la terapia y de la profilaxis. Estos términos serán definidos y explicados posteriormente.

En este estudio, se consideró como administración terapéutica, el uso de G-CSF como parte del tratamiento de neutropenia, neutropenia febril, depresión medular o complicaciones infecciosas una vez que estas se han iniciado y, administración profiláctica, cuando la citoquina se usa para proteger al paciente de episodios de neutropenia febril, que pudieran emerger producto de la quimioterapia antineoplásica y/o el médico lo indicó bajo estos términos en la ficha clínica del paciente. (ASCO, 1994; Frampton, 1994)

### **Análisis de los Resultados**

Los datos obtenidos se procesaron utilizando la hoja de cálculo Excel S-R1 1997, el tratamiento estadístico se realizó mediante el paquete informático para análisis estadístico SPSS 11.01. La información cuantificada se analizó realizando cálculos de tendencia central, promedio, mediana, desviaciones estándar, etc. cuando correspondía.

### **Variables Analizadas**

- Edad: años.
- Estatura: centímetros.
- Factores de riesgo de deterioro clínico: factores de riesgo mencionados en las pautas de la A.S.C.O., del panel Europeo y/o en la del P.I.N.D.A., según corresponda.
- Estado febril: temperatura mayor de 37.5° o 38° C, según severidad de la neutropenia. (Minsal, 2002)
- Grado de neutropenia: leve, entre 500 y 1000 neutrófilos/ $\mu$ L; moderada, entre 100 y 500 neutrófilos/ $\mu$ L y severa con RAN menor de 100 células/ $\mu$ L, según el protocolo de neutropenia febril del Ministerio de Salud. (MINSAL, 2002)
- Diagnóstico: diagnóstico de la enfermedad de base, no incluye grado ni estadio o extensión.
- Indicación: profilaxis, tratamiento de neutropenia afebril, tratamiento de neutropenia febril de alto riesgo, tratamiento de neutropenia febril de bajo riesgo, tratamiento de depresión medular con RAN > 1000/ $\mu$ L, tratamiento de depresión medular evaluada con recuento total de leucocitos.
- Marca administrada: Lioplim<sup>R</sup> o Neupogen<sup>R</sup>.
- Número de dosis de G-CSF: número de días en que se estuvo administrando el G-CSF.
- Peso: kilogramos.
- Servicio clínico: Ginecología, Medicina Adulto, Medicina Infantil, Oncología, Urología.
- Tipo de Recuento: diferencial de leucocitos o general de glóbulos blancos.
- Momento de Inicio de la Profilaxis: junto, antes o después de finalizada la administración de quimioterapia.

## RESULTADOS Y DISCUSION

### Características de la población estudiada

Las características de la población de pacientes se describen en la tabla N° 1.

**Tabla 1: Características Demográficas de la Población Estudiada.**

Total de pacientes	36
Mujeres	15 (41,7 %)
Hombres	21 (58,3 %)
Edad	Mínima: 2,1 años Máxima: 83 años Media: 30,9 ± 20,9 años
Peso	Mínimo: 13,2 kg. Máximo: 100 kg. Media: 57,5 ± 20 kg
Talla	Mínima: 0,89 m Máxima: 1,82 m Media: 1,53 ± 0,22 m.

En el periodo de estudio se registró un universo de 36 pacientes, los cuales recibieron un total de 82 ciclos de administración de Filgrastim. En la distribución por edad (adultos y niños), se observa que 9 de ellos (25 %) eran menores de 15 años. En estos pacientes se realizó el 47,6 % (39) de los ciclos, mientras que, el 52,4 % (43 ciclos) restante, en pacientes adultos.

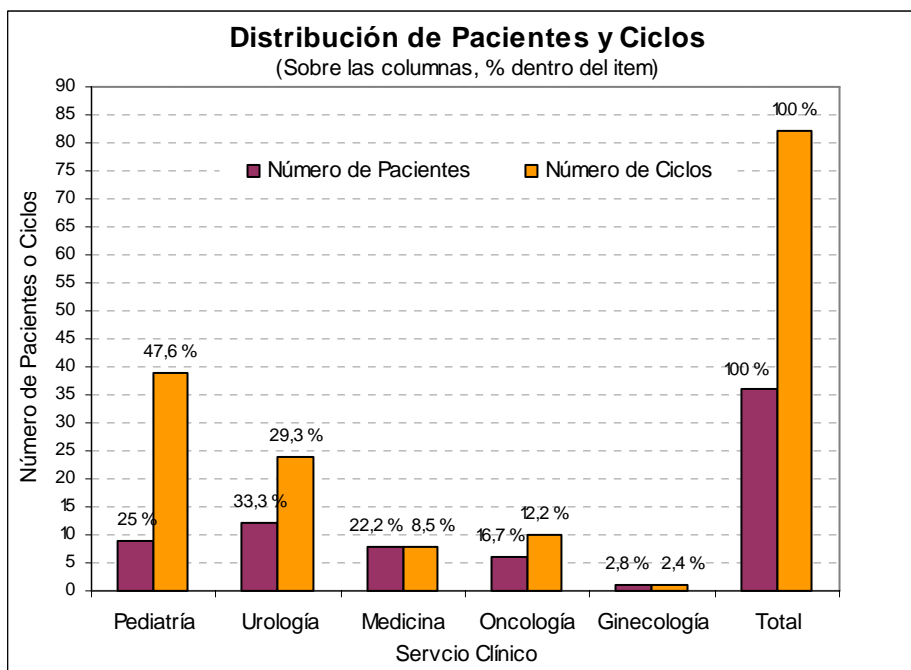
Al analizar la distribución por sexo, se observa que el 58,3 % eran pacientes varones y el 41,7 % fueron mujeres. Al observar la distribución por sexo de los 82 ciclos, 45 de ellos (54,9 %) se realizaron en pacientes varones y los restantes 37 (45,1 %) se realizaron en mujeres. No se observa una distribución de utilización por género significativa. En otros estudios de este tipo, como el realizado por Real y Jimenez, se observó que el 51 % de los pacientes fueron de sexo

femenino y el promedio de edad fue 56 años. Otro trabajo, realizado por Bertolín, incluyó 21 pacientes, de los cuales el 61.9 % fueron de sexo femenino, y el promedio de edad fue 63,7 años. A diferencia de nuestro estudio, los trabajos mencionados anteriormente no incluyeron pacientes pediátricos (Real, 1999; Bertolín, 2000).

### Distribución por Servicio Clínico

Esta distribución se observa en la figura número 1 y tabla número 2, que se presentan a continuación:

**Figura nº 1: Distribución del Número de Pacientes y Ciclos por Servicio Clínico (tabla nº 2).**



**Tabla n° 2: Distribución de Pacientes, Ciclos y Dosis, por Servicio Clínico.**

Servicio Clínico	Pacientes		Ciclos		Total dosis	
	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Pediatría</b>	9	25	39	47,6	142	59,6
<b>Urología</b>	12	33,3	24	29,3	60	25,2
<b>Medicina</b>	8	22,2	8	9,8	17	7,1
<b>Oncología</b>	6	16,7	10	12,2	16	6,7
<b>Ginecología</b>	1	2,8	1	1,2	3	1,3
<b>Total</b>	36	100	82	100	238	100

Como se observa en la figura n° 1 y tabla número 2, el servicio de Urología agrupó la mayor cantidad de pacientes, 12, que representan el 33.3 % de la población. También se registraron 9 pacientes (25 %) en Medicina Infantil, 8 (22.2 %) en Medicina Adulto, 6 (16.7 %) en Oncología y 1 (2.8 %) en Ginecología.

En cuanto a la distribución de los 82 ciclos, el servicio de Medicina Infantil, con 39 de ellos (47.6 %), agrupa la mayor cantidad.

Las diferencias, respecto del número de ciclos y cantidad de dosis administradas, entre Pediatría, Urología y los otros servicios clínicos, tienen relación con que los protocolos de tratamientos de estos pacientes, indican administrar el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, para profilaxis en pacientes pediátricos y tratamiento de neutropenia en adultos. Sin duda, esta diferencia es mayor con los pacientes pediátricos, ya que ellos reciben esquemas de quimioterapia que contienen mayores cantidades de dosis de la misma y sus sistemas hematopoyético e inmunológico, aún están en maduración. Estas últimas características hacen que estos pacientes presenten más episodios de neutropenia febril, que son más severos y de mayor duración y muchas veces asociados a cuadros infecciosos. Por lo anterior, en este tipo de

pacientes adquiere mayor importancia la administración, tanto profiláctica como para tratamiento de neutropenia febril, del Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos, que en los pacientes adultos. (Ozer, 2000; Schaison, 1998; Servicio de Urología; Minsal, 1998-1999)

**Tabla 3: Distribución de la Terapia y Profilaxis, por Servicio Clínico.**

	Medicina Infantil		Urología		Medicina Adulto		Oncología		Ginecología		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Tratamiento</b>	14	25,9	22	40,7	8	14,8	10	18,5	0	0	54	100
<b>Profilaxis</b>	25	89,3	2	7,1	0	0	0	0	1	3,6	28	100
<b>Total</b>	39	47,6	24	29,3	8	9,8	10	12,2	1	1,2	82	100

Como se describe en la tabla número 3, en Medicina Infantil se realizó el 25,9 % (14 ciclos) de los ciclos de administración terapéutica y el 89,3 % (25) de los ciclos de administración profiláctica de filgrastim. Esta densidad de utilización, en pacientes pediátricos, tiene relación con que, en el programa PINDA, se indica iniciar la administración profiláctica del Factor Estimulante de Colonias, en cada ciclo de tratamiento. Esta práctica se justifica en que, los esquemas de quimioterapia administrados a estos pacientes son más agresivos, y el sistema inmunológico y hematológico, de ellos, aún están en maduración. (Schaison, 1998; Minsal, 1998 - 1999)

En Urología se registró el porcentaje más alto de ciclos de administración terapéutica de filgrastim, con 22 casos (40,7 %). También, en este servicio clínico se registraron 2 ciclos de administración profiláctica (7,1 %). Al respecto, el protocolo de tratamiento de cáncer testicular (91,6 % de las neoplasias registradas en este servicio clínico), recomienda administrar G-CSF cuando el tratamiento antineoplásico esté siendo postergado a causa de depresión medular

producto del mismo (Servicio de Urología). A diferencia de lo anterior, para los pacientes pediátricos, el protocolo PINDA indica administrar de forma profiláctica la citoquina en todos los esquemas de quimioterapia realizados en ellos. (Minsal, 1998-1999)

En Ginecología se administró sólo un ciclo de G-CSF (3,6 %), este se realizó como medida profiláctica, ya que, los antecedentes de neutropenias severas anteriores, de esta paciente en particular, obligarían a modificar las dosis posteriores, de la quimioterapia antineoplásica.

### Diagnósticos Estudiados

**Tabla N° 4: Prevalencia de las Neoplasias Estudiadas.**

Diagnóstico	> 15 años		< 15 años		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%
Cáncer Cérvico Uterino	3	8,3	-	-	3	8,3
Cáncer de Mama	1	2,8	-	-	1	2,8
Cáncer de Ovario	1	2,8	-	-	1	2,8
Cáncer Gástrico	1	2,8	-	-	1	2,8
Cáncer Testicular no Seminoma	7	19,4	-	-	7	19,4
Cáncer Testicular Seminoma	1	2,8	-	-	1	2,8
Cáncer Vesical	2	5,6	-	-	2	5,6
Leucemia Linfoblástica Aguda	3	8,3	-	-	3	8,3
Leucemia Mieloide Aguda	1	2,8	-	-	1	2,8
Linfoma de Hodgkin	1	2,8	-	-	1	2,8
Linfoma no Hodgkin	3	8,3	-	-	3	8,3
Tu Cels Germinales Extragonadal**	2	5,6	-	-	2	5,6
Tumor Primario Desconocido	1	2,8	-	-	1	2,8
Carcinoma Granulocítico	-	-	1	2,8	1	2,8
L.L. Aguda Rec. Testicular*	-	-	1	2,8	1	2,8
Leucemia Mieloide Aguda	-	-	1	2,8	1	2,8
Meduloblastoma	-	-	1	2,8	1	2,8
Pinealoblastoma	-	-	1	2,8	1	2,8
Rabdomiosarcoma Fusocelular	-	-	1	2,8	1	2,8
Sarcoma Células Claras	-	-	1	2,8	1	2,8
Sarcoma de Ewing	-	-	2	5,6	2	5,6
<b>Total (20)</b>	<b>27</b>	<b>75</b>	<b>9</b>	<b>25</b>	<b>36</b>	<b>100</b>

\* Leucemia Linfoblástica Aguda Recaída testicular.

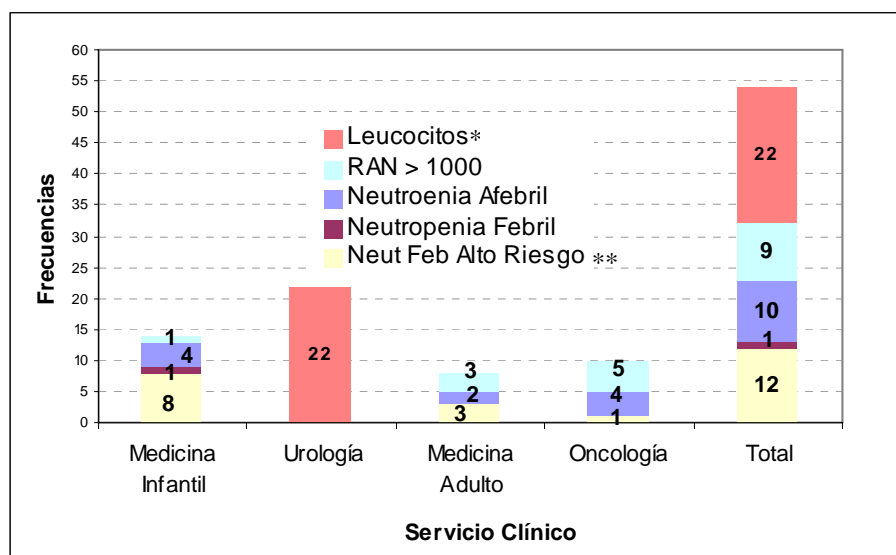
\*\* Tumor de Células germinales Extragonadales.

En la tabla número 4, se describen los diagnósticos registrados y su prevalencia. En los 36 pacientes estudiados, el porcentaje más alto correspondió a cáncer testicular no seminoma (19.4 %), sin embargo, esta patología presentó los eventos de depresión medular de menor severidad. En prevalencia le siguen el linfoma de Hodgkin, el cáncer cérvico uterino y la leucemia linfoblástica aguda con un 8,3 % cada uno. Otros diagnósticos presentaron menor prevalencia, ellos se exponen en la tabla mencionada.

### Administración Terapéutica

De los 82 ciclos estudiados, filgrastim se administró terapéuticamente en el 65,9 % (54) de ellos. En la figura número 2 y tabla número 5, se muestran la distribución de estos 54 ciclos, por tipo de evento y por servicio clínico.

**Figura n° 2: Distribución de los Eventos de Administración Terapéutica por Servicio Clínico**



- \* Evaluación sólo con Recuento Total de Leucocitos.
- \*\* Neutropenia Febril de Alto Riesgo: eventos de neutropenia febril con factores pronósticos de deterioro clínico.



**Tabla N° 5: Distribución de los Eventos de Administración Terapéutica por Servicio Clínico.**

Evento	Medicina Infantil		Urología		Medicina Adulto		Oncología		Total	
	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%	N°	%
<b>Neut Feb Alto Riesgo**</b>	8	14,8	0	-	3	5,6	1	1,9	12	22,2
<b>Neutropenia Febril</b>	1	1,9	0	-	0	-	0	-	1	1,9
<b>Neutropenia Afebril</b>	4	7,4	0	-	2	3,7	4	7,4	10	18,5
<b>RAN &gt; 1000</b>	1	1,9	0	-	3	5,6	5	9,3	9	16,7
<b>Leucocitos*</b>	0	-	22	40,7	0	-	0	-	22	40,7
<b>Total</b>	<b>14</b>	<b>25,9</b>	<b>22</b>	<b>40,7</b>	<b>8</b>	<b>14,8</b>	<b>10</b>	<b>18,5</b>	<b>54</b>	<b>100,0</b>

- \* Evaluación solo con Recuento Total de Leucocitos.
- \*\* Neutropenia Febril de Alto Riesgo: eventos de neutropenia febril, que además presentaron factores pronósticos de deterioro clínico.

A continuación se analizan los casos identificados como administración terapéutica, descritos en la figura número 2 y tabla número 5, por lo tanto su distribución está referida a lo descrito en ellas.

De 54 ciclos, agrupados como administración terapéutica, el 22,2 % (12 ciclos) correspondió a neutropenia febril de alto riesgo, el 1,9 % (1) fueron ciclos de neutropenia febril sin otros factores de riesgo, el 18,5 % (10) a neutropenia afebril, el 16,7 % (9) a eventos con RAN mayor de 1000 neutrófilos/ $\mu$ L y el 40,7 % (22) a ciclos de tratamiento de depresión medular evaluados con el recuento total de leucocitos. A continuación se analizan los ciclos agrupados de esta forma.

### Neutropenia Febril de Alto Riesgo

De 12 casos de neutropenia febril de alto riesgo (22,2 %), ocho casos (14,8 %) se registraron en pacientes pediátricos. Estos eventos se describen a continuación:

- Una paciente con diagnóstico de Sarcoma de Ewing (PNET). Luego del tercer ciclo de quimioterapia presentó neutropenia severa, fiebre, recuento de plaquetas menor de  $50.000/\text{mm}^3$ , Proteína C reactiva  $> 90 \text{ mg/L}$ .
- La misma paciente anterior, en otra oportunidad presentó neutropenia moderada con fiebre, infección por *Pseudomonas aeruginosa*, recuento plaquetario menor de  $50.000/\text{mm}^3$  y Proteína C reactiva mayor de  $90 \text{ mg/L}$ .
- Un paciente tratado por Sarcoma Granulocítico, durante el tratamiento de inducción (de Leucemia Mieloide Aguda), presentó neutropenia severa, recuento plaquetario menor de  $50.000/\text{mm}^3$ .
- El cuarto caso, corresponde a un evento presentado por el paciente descrito en el punto anterior. En esta oportunidad presentó neutropenia moderada con fiebre. Además, el cuadro se presentó antes de 7 días de transcurrido el último curso de quimioterapia y el recuento de plaquetas era de  $52.000/\text{mm}^3$ .
- El siguiente se presentó en una paciente con diagnóstico de Sarcoma de células claras, en progresión (metástasis retroperitoneal). En esta ocasión la neutropenia severa estuvo asociada a fiebre, nivel sanguíneo de Proteína C reactiva mayor de  $90 \text{ mg/L}$  y otorrea purulenta con cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*.

- El otro caso, también ocurrió en el paciente mencionado en el punto anterior. La paciente, en esta oportunidad presentó neutropenia severa con fiebre. El cuadro se manifestó 5 días después de finalizada la administración de los medicamentos antineoplásicos del ciclo correspondiente. Como se mencionó antes, la neoplasia estaba en progresión.
- El séptimo caso es el de otra paciente tratada por un Sarcoma de Ewing. En este caso presentó neutropenia moderada, con RAN en disminución y fiebre. Además, el nivel de proteína C reactiva era mayor de 90 mg/L y presentó mucositis, congestión faríngea y neoplasia en progresión.
- El último caso corresponde al de un paciente con diagnóstico de Leucemia linfoblástica aguda con recaída testicular. Además de la neutropenia moderada presentó fiebre y mucositis.

Otras condiciones comórbidas observadas fueron mucositis, odinofagia, congestión faríngea, sibilancias, otalgia, rinofaringitis con cultivo positivo para *Streptococcus pyogenes* y estomatitis.

Los 4 casos restantes, identificados como neutropenia febril de alto riesgo, pertenecen a pacientes adultos. Estos casos son los siguientes:

- Un paciente que presentó neutropenia severa febril, con sepsis y estaba siendo tratado con antibióticos y antifúngicos. Además la enfermedad de base se encontraba fuera del alcance terapéutico, por lo que, este paciente falleció a los pocos días.
- El segundo caso, es el de un paciente, que además de neutropenia moderada con fiebre, presentó neumonía adquirida en la comunidad.

- El tercer caso corresponde a un paciente que presentó neutropenia moderada con fiebre, artritis séptica y sospecha de infección fúngica.
- El último, con neutropenia moderada con fiebre, la enfermedad de base continuaba en progresión, evidenciada por metástasis pulmonar.

Respecto de los casos descritos recientemente, los resultados obtenidos de los ensayos clínicos realizados en pacientes adultos principalmente, han ido entregando evidencia consistente como para no recomendar la administración terapéutica en pacientes que presentan neutropenia febril no complicada. Esta es aquella cuya fiebre tiene menos de 10 días de duración y donde el paciente además se presenta sin neumonía, celulitis, abscesos, sinusitis, hipotensión, disfunción multiorgánica, infección fúngica invasiva o cuyo cáncer logra ser controlado (Ozer, 2000). Por otro lado, aunque la evidencia es menos consistente y los beneficios aun no han sido comprobados, ciertos pacientes con neutropenia febril, al presentar factores pronósticos de deterioro clínico, podrían beneficiarse del uso de los factores de crecimiento hematopoyético. Tales factores de riesgo son neutropenia profunda ( $\text{RAN} < 100/\mu\text{L}$ ), enfermedad de base no controlada, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica por cuadro séptico e infección fúngica invasiva. También pueden incluirse, edad mayor de 65 años y presencia de linfopenia, pero estos dos no han sido evaluados consistentemente en ensayos clínicos (Ozer, 2000).

Estas pautas, obtenidas principalmente de observaciones hechas en pacientes adultos, también pueden ser aplicadas en pacientes pediátricos, sin embargo, para ellos existen recomendaciones específicas. En estas últimas, se recomienda administrar Factores Estimulantes de Colonias, de forma terapéutica, en los pacientes que presentan neutropenia febril asociada a, niveles de Proteína C reactiva mayor de 90 mg/L, Leucemia Mieloide Aguda, Leucemia

Linfoblastica Aguda en recaída, Neuroblastoma de Alto Riesgo, Linfoma no Hodgkin, neutropenia iniciada en menos de 7 días luego de finalizada la quimioterapia antineoplásica, recuento de plaquetas menor de 50.000/ $\mu$ L, enfermedad de base no remitida e hipotensión por cuadro séptico (Ozer, 2000; Schaison, 1998; Tordecilla). De acuerdo a estas recomendaciones, se considera que las indicaciones registradas en esta investigación, en pacientes con neutropenia febril de alto riesgo, se ajustan a tales pautas.

El uso de G-CSF, en el tratamiento de neutropenia febril, sigue siendo contradictorio. Mientras que su uso como profilaxis, parece tener mayor impacto en el desarrollo de neutropenia febril. Esto surge del trabajo realizado por Rodríguez *et al*, en el hospital Roberto del Río en Santiago de Chile. Este trabajo se realizó con 28 pacientes pediátricos, que presentaron neutropenia febril de alto riesgo. Los resultados de esta investigación muestran que no son significativas las diferencias, comparado con el grupo control, la duración de la hospitalización, del tratamiento antibiótico, de la fiebre y del periodo de neutropenia. En esta oportunidad los autores concluyen que el uso de G-CSF no estaría indicado en el manejo de pacientes oncológicos con neutropenia febril y que su principal utilidad sigue siendo la profilaxis primaria de este efecto adverso hematológico. (Rodríguez *et al*, 2004)

#### Neutropenia Febril de Bajo Riesgo:

Un caso de neutropenia febril se consideró de bajo riesgo. Este pertenece a una paciente pediátrica, que presentó neutropenia leve con fiebre y además cursaba con lesiones herpéticas bucales. La indicación en este caso es discutible ya que no se observaron factores pronósticos de deterioro clínico, además, esta paciente no tenía una historia clínica de de neutropenias febriles recurrentes. Sin embargo, la presencia de lesiones en la mucosa, constituyen portales de entrada

a patógenos bacterianos potenciales. Ella reaccionó con leucocitosis, a la única dosis de filgrastim administrada en esa oportunidad.

#### Neutropenia Afebril:

También, se realizaron 10 ciclos (9 %) en pacientes que presentaban neutropenia afebril (figura n° 2, tabla n° 5). De estos, 4 casos (7,4 %) se registraron en pacientes pediátricos. Estos correspondieron a eventos con depresión de neutrófilos moderada a severa ( $< 500$  células/ $\mu\text{L}$ ). En general, ellos se presentaron con sintomatología como odinofagia, congestión faríngea, otalgia y mucositis, con performance status (ver anexo 3) disminuido (ECOG = 0 o  $> 3$ ), cuadros clínicos que no se diagnosticaron como neutropenia febril. Sin embargo, ellos tenían antecedentes de neutropenias febriles, severas y prolongadas.

En estos 4 casos, la terapia con factores estimulantes de colonias no estaría indicada, ya que solo presentaron neutropenia afebril. Sin embargo, por las características y antecedentes de estos, la administración de la citoquina puede estar enmarcada dentro de la profilaxis, si se plantea de esta forma, y así estar de acuerdo con las indicaciones recomendadas para estos pacientes. (Ozer, 2000; Shaison, 1998)

De los otros 6 casos de tratamiento de neutropenia afebril, 3 correspondieron a pacientes, cuya quimioterapia antineoplásica se encontraba retrasada por depresión medular, como se describe a continuación:

- Un caso es el de una paciente, que estaba siendo tratada por Leucemia linfoblástica aguda. La quimioterapia se encontraba diferida en 10 días a causa de una neutropenia severa. La paciente además presentó tos y expectoración mucosa.

- Otros dos casos son de pacientes tratadas por cáncer cérvico utrino, cuyo tratamiento antineoplásico consistía de quimioterapia semanal (cisplatino) más radioterapia diaria (teleterapia más braquiterapia). En el primero, el tratamiento antineoplásico se encontraba retrasado en 11 días por neutropenia leve. En el segundo caso, la paciente presentó neutropenia moderada, cuadro que se prolongó por 15 días. La neutropenia obligó a suspender el tratamiento antineoplásico, el que al momento de administrar el filgrastim, estaba retrasado en 7 días.

Los otros 3 casos corresponden a pacientes, que en el momento de indicarse el factor de crecimiento, debían iniciar el ciclo de quimioterapia como estaba programado por protocolo (la quimioterapia aún no habían sido postergada ni se encontraba retrasada). Estos casos se describen a continuación:

- Un caso corresponde al de un paciente, tratado por Leucemia Linfoblástica aguda la cual se encontraba en remisión. Al momento de iniciar la segunda fase de tratamiento inicial (fase 2 del protocolo I), presentó neutropenia leve cuyo recuento de neutrófilos estaba en aumento.
- Otro caso, corresponde a una paciente, tratada con protocolo FAC (Fluorouracilo, doxorubicina, ciclofosfamida) por cáncer de mama. Luego del 4º ciclo presentó neutropenia moderada y se le trató con filgrastim, sin embargo aún faltaban 6 días para administrar la quimioterapia programada.
- El tercer caso, es el de una paciente tratada por cáncer cérvico uterino, con radioterapia diaria más quimioterapia semanal con cisplatino, presentó neutropenia severa y al día siguiente debía recibir la quimioterapia correspondiente. En esta oportunidad recibió dos dosis de

filgrastim, con las cuales no se obtuvo respuesta, por lo que se citó para 4 días después, en que también se administró 2 dosis, obteniéndose con ellas, una respuesta satisfactoria.

En estudios realizados en pacientes con cáncer, cuyo tratamiento antineoplásico incluye quimioterapia y radioterapia concomitantes, se ha visto que al adicionar Factores Estimulantes de Colonias, se disminuye la incidencia y severidad de mucositis, pero aumenta la toxicidad pulmonar y plaquetaria. Este último efecto tendría su explicación en una sensibilización, por parte de la citoquina, de las Unidades Formadoras de Colonias de Megacariocitos, por lo cual, las pautas de utilización de las mismas recomiendan no administrarla en pacientes que reciben radioterapia y quimioterapia concomitantes, especialmente si el campo irradiado es el mediastino. (Ozer, 2000)

En las pautas editadas por la A.S.C.O., se recomienda que ante una neutropenia afebril, se prefiera retrasar la quimioterapia o modificar la dosis de la misma, en lugar de administrar el Factor Estimulante de Colonias. Sin embargo, también se menciona, que al mantener el esquema de quimioterapia programado, se podría mejorar la sobrevida total, la sobrevida libre de enfermedad y la calidad de vida del paciente. Por esto, la administración de la citoquina puede considerarse, si la quimioterapia está siendo reducida o retrasada, de forma importante (7 días o más), por una neutropenia prolongada y solo si hay datos clínicos que apoyen la mantención de la dosis de quimioterapia. La administración de filgrastim es discutible en aquellos casos en que no hubo una alteración importante del tratamiento antineoplásico, como ocurrió en los 3 pacientes que, al momento de administrar la citoquina, no presentaron retraso en este. (Ozer, 2000)



### Administración Terapéutica con Recuento de Neutrófilos Mayor de 1000/ $\mu$ L:

También, el G-CSF se administró en pacientes cuyo recuento de neutrófilos, al inicio de la administración de la citoquina, era superior a 1000 células/ $\mu$ L.

Un caso es el de un paciente, de 5 años, con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda en recaída testicular. Luego de recibir la quimioterapia correspondiente (bloque R<sub>2</sub> de tratamiento de Leucemia Linfoblástica aguda en recaída), presentó estomatitis herpética, dolor abdominal, dolor lumbar y probable infección bacteriana, la cual no fue confirmada. En esta oportunidad se le administró 6 dosis de filgrastim, como indicación de profilaxis de neutropenia febril (Minsal, 1998-1999). Con la primera dosis manifestó leucocitosis y neutrofilia (21.420 neutrófilos/ $\mu$ L) y se continuó administrando las 5 dosis restantes, sin realizar evaluación con hemograma. En este caso, la indicación puede ser objetada, ya que no existía neutropenia y se continuó la administración a pesar de la neutrofilia. Además, las pautas recomiendan que si el paciente presenta un recuento de neutrófilos de 10.000/ $\mu$ L o más, se debe suspender la administración de la citoquina. También, la A.S.C.O. recomienda administrar con precaución en pacientes con Leucemia en recaída o refractaria, ya que pudiera haber estimulación del crecimiento de células leucémicas y en estos pacientes se ha visto menor porcentaje de eficacia del tratamiento antineoplásico, a diferencia de pacientes con enfermedad primaria. (Lioplim<sup>R</sup>; Neupogen<sup>R</sup>; Ozer, 2000)

En otros 3 casos, había una patología infecciosa agregada. Estos fueron:

- Una paciente, que presentó foliculitis profunda con cultivo positivo para *Staphylococcus aureus* y con RAN disminuido ( $1968/\mu\text{L}$ ), pero en ascenso; además, en esta paciente, el segundo ciclo de la fase del tratamiento de recaída de Linfoma no Hodgkin (MINE), se encontraba suspendido en 10 días por síndrome de lisis tumoral, por la neutropenia que cursaba y por el cuadro infeccioso mencionado.
- Otro paciente, presentó neumonía y RAN en disminución ( $1058/\mu\text{L}$ ). El tratamiento antineoplásico (radioterapia diaria más quimioterapia en 1<sup>a</sup> y 5<sup>a</sup> semanas de tratamiento) estaba retrasado en 8 días por este cuadro de depresión medular.
- El tercer caso, un paciente portador de un quilotorax, con cultivo de cateter y hemocultivo positivos para *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus capitis* subsp *capitis*. Además recibía soporte con nutrición parenteral, pero el hemograma se encontraba normal. En el día 13 del ciclo del tratamiento actual (5 días después de administrada la citoquina), 2<sup>o</sup> ciclo CHOP, el paciente presentó neutropenia leve a moderada.

Los otros 5 casos, corresponden a situaciones en que el Factor de Crecimiento Hematopoyético fue indicado para mejorar el RAN que si bien, al momento de iniciar ciclo de quimioterapia, era mayor de  $1.000/\mu\text{L}$  ninguno superaba los  $1.500$  neutrófilos/ $\mu\text{L}$ . Estos casos se describen a continuación:

- Un caso de estos, corresponde a una paciente, tratada con quimioterapia más radioterapia por metástasis axilar de tumor primario desconocido. En este caso la paciente presentó un RAN

de 1440 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ , por lo que el médico decide retrasar el ciclo de quimioterapia e indica filgrastim.

- Otro caso corresponde a una paciente tratada por Linfoma de Hodgkin. Cuando debía iniciar el ciclo número 3 del esquema de tratamiento ABVD, presentó un RAN de 1054/ $\mu\text{L}$ , por lo que se procede a administrar una dosis de filgrastim, con la cual respondió bien y pudo realizarse el ciclo programado.
- Otro caso, es el de una paciente portadora de cáncer cérvico uterino y era tratada con quimioterapia semanal (cisplatino) más radioterapia diaria (braquiterapia más teleterapia). En esta ocasión la paciente se encontraba en la cuarta semana de tratamiento, la quimioterapia y radioterapia correspondientes se suspenden, por presentar RAN de 1020/ $\mu\text{L}$ , y se administra filgrastim.
- Los otros 2 casos corresponden a una misma paciente, tratada con quimio-radioterapia y braquiterapia por cáncer cérvico uterino. En una oportunidad, el día en que correspondía el ciclo número cinco de quimioterapia, presentó un RAN de 1449 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ , por lo cual se estimula con dos dosis de filgrastim respondiendo satisfactoriamente a la citoquina y se realiza el tratamiento antineoplásico que se encontraba retrasado en 2 días. En la segunda ocasión, a esta paciente, también en una situación y recuento de neutrófilos similares a la anterior, se le administra dos dosis de filgrastim, pero al controlarse cinco días después con hemograma, no se observó respuesta adecuada a la citoquina, por lo que se decide esperar unos días más.

En el trabajo realizado por Bodey *et al.*, no se encontró una relación importante entre la incidencia de infección y el nivel de neutrófilos cuando estos se encuentran por sobre 1.000

células/ $\mu$ L. También, la administración de Factores Estimulantes de Colonias, en pacientes cuya quimioterapia se encuentra retrasada, sólo se recomienda si el causante de ello es una neutropenia prolongada (7 a 10 días). Por lo cual, en los casos en que no hubo un retraso importante del tratamiento antineoplásico, la indicación de filgrastim puede ser discutible. (Bodey, 1966; Ozer, 2000)

Además, las pautas recomiendan no administrar Factores de Crecimiento, en pacientes sin neutropenia, a menos que se realice con fines profilácticos. Lo cual sí se recomienda en pacientes tratados con regímenes de quimioterapia que producen una incidencia de neutropenia febril de al menos 40 %. También, se puede administrar con fines profilácticos, cuando el paciente presenta: neutropenia causada por la enfermedad de base, tratamiento con quimioterapia en altas dosis, está siendo irradiado en la pelvis u otras áreas que contienen gran cantidad de médula ósea, tienen historial de neutropenia febril recurrente en tratamientos antineoplásicos anteriores (de intensidad de dosis menor o igual), o se presentan con performance status disminuido, cáncer avanzado, función inmune alterada, heridas abiertas o patología infecciosa activa.

Basados en estas recomendaciones se puede inferir, que las indicaciones realizadas en los pacientes con infección activa, podrían considerarse ajustadas a las pautas. Pero, la indicación es cuestionable cuando no hay una alteración importante del esquema de quimioterapia y cuando no hay presencia de infección (Ozer, 2000). En varias de las guías clínicas contenidas en el protocolo PANDA y PINDA, se recomienda esperar una semana para la recuperación medular del paciente, y si esto no ocurre, se debe administrar sólo una fracción de la dosis de quimioterapia antineoplásica. Sólo una vez aplicadas estas alternativas, se puede recurrir a la administración de la citoquina. (MINSAL, 2002)

### Evaluación con Recuento Total de Leucocitos:

De los 82 ciclos registrados, en el 29 % (22 ciclos de tratamiento y 2 de profilaxis) el paciente fue evaluado sólo con el recuento total de leucocitos. En ellos, la administración de filgrastim se inició con una media de  $1.900 \pm 484$  leucocitos/ $\mu\text{L}$ , el recuento más bajo (con el que se inició la administración de filgrastim) fue 800 leucocitos/ $\mu\text{L}$  y el más alto de 2.600 leucocitos/ $\mu\text{L}$ . Además, la administración del G-CSF se finalizó con una media de  $3.948 \pm 1.508$  leucocitos/ $\mu\text{L}$ , donde el recuento final más bajo fue 2.100 leucocitos/ $\mu\text{L}$  y el recuento final más alto 7.900 leucocitos/ $\mu\text{L}$ .

En 18 de los ciclos evaluados de esta forma, fue posible obtener el recuento absoluto de neutrófilos con que se inició y/o finalizó de administración de la citoquina. Estos recuentos diferenciales no fueron solicitados por los médicos tratantes, sino que fueron gestionados por quienes participaron en esta investigación. En estos casos se vio que la administración del factor se inició con una media de  $756 \pm 463$  neutrófilos/ $\mu\text{L}$ , el mínimo de RAN con que se inició la administración de filgrastim fue menor de 100 neutrófilos/ $\mu\text{L}$  y el RAN más alto con que se inició la administración de filgrastim fue de 1584 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ . El 59 % (13 casos), correspondió a pacientes que presentaban neutropenia ( $\text{RAN} < 1.000/\mu\text{L}$ ), aunque sólo en tres casos (13,6 %) esta se acompañó de fiebre y en dos de estos, estaban presentes factores de riesgo de deterioro clínico (neoplasia en progresión, depresión medular severa). En otros cinco casos, el RAN inicial con que se indicó la citoquina fue mayor de 1.000 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ .

También, de los 22 casos (de tratamiento de depresión medular) descritos en esta sección, solo dos correspondieron a ocasiones en que se encontraba suspendido el ciclo de quimioterapia producto de la depresión medular en curso.

Al respecto, el protocolo para tratamiento de cáncer testicular y tumores extragonadales del PINDA, indica comenzar la administración de quimioterapia cuando el recuento de granulocitos sea mayor de 1.500 células/ $\mu\text{L}$ , y el de plaquetas, mayor de 100.000/ $\text{mm}^3$ . Si el nivel de granulocitos se encuentra entre 1.000 y 1.499/ $\mu\text{L}$  indica esperar una semana ó administrar G-CSF y si es menor de 1.000/ $\mu\text{L}$ , no administrar la quimioterapia y esperar la recuperación medular (MINSAL, 2002). El protocolo de cáncer testicular, que utiliza el Servicio de Urología, indica controlar el recuento de glóbulos blancos diariamente desde el séptimo día de iniciada la quimioterapia y hasta que pase la fase de depresión medular. Si el recuento de glóbulos blancos es menor de 2.000 leucocitos/ $\mu\text{L}$ , recomienda suspender la dosis de cisplatino. (Servicio de Urología)

La literatura sobre evaluación y tratamiento de pacientes con neutropenia por quimioterapia antineoplásica, indica que la condición hematológica debe evaluarse realizando recuentos diferenciales de leucocitos, para conocer el Recuento Absoluto de Neutrófilos (RAN). Por lo tanto, es el Recuento Absoluto de neutrófilos, el que determina la necesidad de administrar el Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos. Además, el nivel de neutrófilos es uno de los principales determinantes del riesgo de adquirir cuadros infecciosos severos, por lo cual este es uno de los parámetros principales, que se deben tener en cuenta al momento de determinar una opción de manejo del paciente con depresión medular. (Hughes *et al* 2002; Donowitz *et al*, 2001; Freifeld *et al*, 2000; Ministerio de Salud de Chile, 2002; Puga A.S.C.O. 1994; Bodey *et al*, 1966)

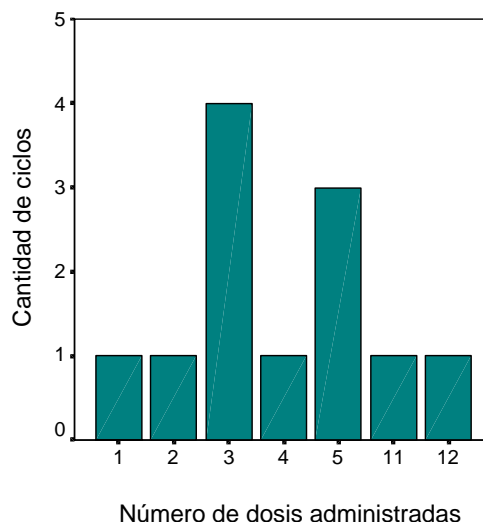
**Dosis administradas en los ciclos descritos.**

En los 82 ciclos estudiados, tanto de administración profiláctica como terapéutica de G-CSF, se administró un total de 303 dosis de filgrastim. Con un promedio de  $3,7 \pm 2,4$  dosis por ciclo. El medicamento fue administrado por vía subcutánea en el 100 % de los ciclos, y la dosis media fue de  $4,84 \pm 0,99$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ .

Las pautas de la A.S.C.O. al igual que el fabricante, recomiendan administrar el filgrastim en dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , ya que no se ha visto beneficio clínico con dosis mas altas, excepto en movilización de células progenitoras hematopoyéticas en sangre periférica, técnica utilizada para acelerar la recuperación hematopoyética por medio de la infusión de dichas células durante la mielosupresión, donde los resultados son mejores si se administra 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  al día. Aunque también puede ser administrado por vía intra-venosa, para el filgrastim se prefiere la vía subcutánea por la mayor comodidad y facilidad, permitiendo continuar la administración de forma ambulatoria o en el domicilio del paciente. (Ozer, 2000; Lioplim<sup>R</sup>, Neupogen<sup>R</sup>)

En las figuras que se exponen a continuación, se describe el número de dosis de filgrastim administradas con fines terapéuticos. Estos se muestran agrupados de igual forma que en la tabla N° 5, por lo cual se hace referencia a los ciclos descritos en ella.

**Figura N° 3: Número de Dosis Administradas en ciclos de Neutropenia Febril con Factores Pronósticos de Deterioro Clínico.**



En la figura n° 3 se distribuyen los ciclos de administración de filgrastim, realizados en pacientes con neutropenia febril, acompañada de factores pronósticos de deterioro clínico. En esta, las barras son de tamaño proporcional al número de ciclos en que se administró la cantidad de dosis indicadas en la base de cada una. Así, por ejemplo, la barra identificada con un “3” en la base, indica que en los 4 ciclos se administró un total de 12 dosis, las que se distribuyeron en 3 dosis por ciclo. De la misma forma se entienden las otras barras y los gráficos que se muestran más adelante.

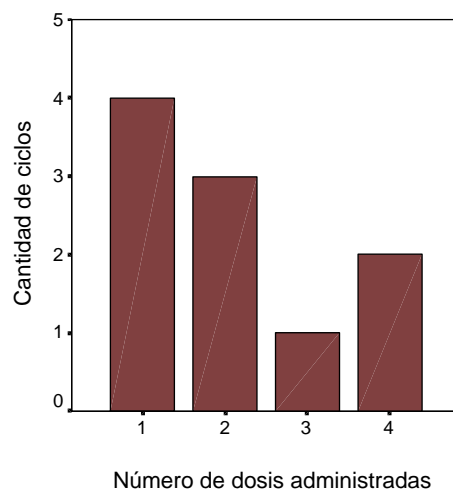
En los 12 ciclos agrupados en este gráfico se administraron 57 dosis en total, con una media de  $4,8 \pm 3,4$  dosis por ciclo.

En esta figura (figura n° 3) se observa que hubo 2 ciclos en que fue necesario administrar 11 y 12 dosis, pero en el mayor porcentaje de ellos, la administración de 3 a 5 dosis fue suficiente para obtener una respuesta satisfactoria. Los casos en que se requirió mayor número de dosis, corresponden a un paciente pediátrico, tratado con esquema de quimioterapia



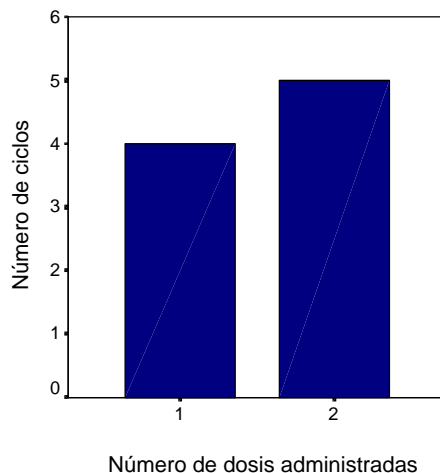
antineoplásica de inducción de leucemia mieloide aguda por carcinoma granulocítico, que en las dos ocasiones presentó neutropenia severa con fiebre.

**Figura n° 4: Cantidad de Dosis Administradas en los Ciclos de Neutropenia Afebril.**



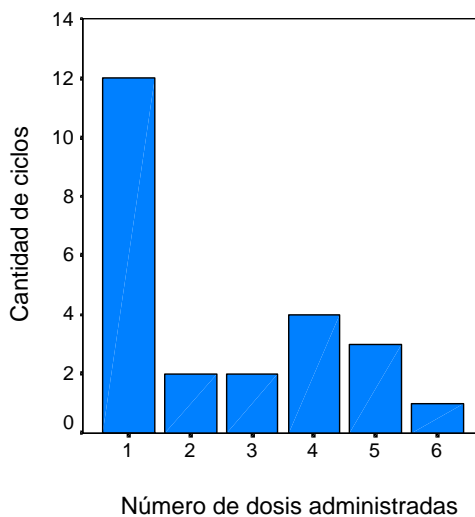
En los casos de administración de filgrastim, en que la neutropenia no estuvo asociada a fiebre, la respuesta se alcanzó con un promedio de  $2,1 \pm 1,2$  dosis por ciclo, administrándose un total de 21 dosis. De los 10 ciclos identificados de esta forma, el 70 % requirió sólo una o dos dosis para obtener un aumento en el recuento de neutrófilos, considerado satisfactorio.

**Figura n° 5: Cantidad de Dosis de Filgrastim Administradas en Ciclos con RAN Mayor de 1000 Células/ $\mu$ L**



En los 9 ciclos de administración de filgrastim en ausencia de neutropenia (RAN > 1.000/ $\mu$ L), se administró una media de  $1,6 \pm 0,5$  dosis por ciclo (14 dosis). Como se describe en la figura n° 5, en ellos no fue necesario administrar más de 2 dosis.

**Figura n° 6: Número de Dosis de Filgrastim Administradas en Ciclos Evaluados con Recuento Total de Leucocitos.**



En los 24 ciclos (22 de tratamiento más 2 de profilaxis) evaluados con recuento total de leucocitos, se obtuvo respuesta adecuada luego de administrar un número variable de dosis (figura nº 6).

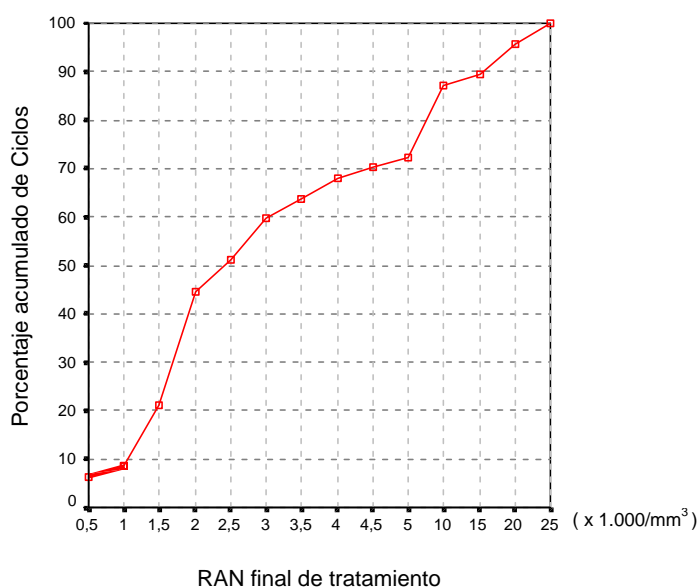
Las 59 dosis, administradas en los 24 ciclos evaluados con recuento total de leucocitos, se distribuyeron en una media de  $2,5 \pm 1,7$  dosis por ciclo. Como se observa en el gráfico anterior, en cerca del 50 % de ellos se administró sólo una dosis, con la cual se obtuvo respuesta satisfactoria. En el ciclo en que se administró 6 dosis, el paciente tenía metástasis mediastínicas y cursaba, en ese momento, con un cuadro de depresión medular severa con fiebre (300 leucocitos/ $\mu$ L) y mucositis. De los tres ciclos en que se administraron 5 dosis, uno corresponde al realizado en el paciente con metástasis mediastínica, descrito previamente. Los otros dos ciclos, en que también se administró cinco dosis de filgrastin, corresponden a los realizados en un paciente con metástasis pulmonar de un cáncer testicular cuya mielodepresión, en ambas ocasiones, fue severa.

Al comparar lo observado en las figuras Nº 3, 4, 5, y el promedio de dosis administradas en cada uno de ellos, el número de dosis requeridas para una estimulación medular adecuada, aumentó de forma directa y proporcional a la severidad de la depresión de neutrófilos y a la presencia de sintomatología y signología infecciosa. Esta relación es menos evidente cuando los pacientes son evaluados con el recuento total de leucocitos.

## Eficacia de la Administración Terapéutica

De los 54 ciclos de administración terapéutica de filgrastim, registrados en la tabla n° 5, en el 87 % (47 ciclos) se conoció el recuento de neutrófilos con que finalizó el tratamiento con la citoquina. Estos correspondieron a los valores obtenidos el último día de tratamiento o dos días antes o después de finalizado este.

**Figura n° 7: Frecuencia Acumulada de RAN al Final del Tratamiento.**



En esta figura se grafica la frecuencia acumulada, en porcentaje, del RAN alcanzado al final del tratamiento de los episodios de depresión medular. El 100 % representa a los 47 ciclos en que se obtuvo el recuento de neutrófilos al finalizar la administración terapéutica del filgrastim. Entre otras cosas se observa, que en el 8,5 % de los ciclos (4 ciclos), el recuento final de neutrófilos fue menor de 1.000/ $\mu$ L (descripción más adelante). En el 75 % de estos, el

recuento final de neutrófilos estuvo entre 1.000/ $\mu$ L y 10.000 y en el 13 % restante, el recuento final fue mayor de 10.000 neutrófilos/ $\mu$ L, el que alcanzó valores cercanos a 25.000/ $\mu$ L.

En los 47 ciclos descritos en el párrafo anterior, el promedio final del RAN fue  $5.041 \pm 6.076$  neutrófilos/ $\mu$ L, también este recuento final varió desde menos de 100 neutrófilos/ $\mu$ L (neutropenia severa) hasta el recuento más alto que fue de 24.225 neutrófilos/ $\mu$ L.

En el 8,5 % de los ciclos (4 casos) de tratamiento de depresión medular, la administración de G-CSF se finalizó con un RAN final inferior a 1.000 neutrófilos/ $\mu$ L, o sea, el tratamiento no fue eficaz. Los cuatro casos mencionados se describen a continuación:

- En un caso, el paciente presentaba urocultivo positivo a *Enterobacter cloacae*, además presentó mucositis, sospecha de infección fúngica invasiva y neoplasia en rápida progresión, que a los dos días siguientes se declara como enfermedad fuera del alcance terapéutico y posteriormente, este paciente, fallece.
- Otros dos casos, corresponden a dos pacientes tratadas con radioterapia diaria, dirigida a la zona pélvica, más quimioterapia antineoplásica semanal (cisplatino). Ambas pacientes eran tratadas en Oncología, servicio que solicita muy ocasionalmente este medicamento, además las pacientes, en estas ocasiones, no presentaban fiebre ni otros factores de riesgo de deterioro clínico.
- Finalmente, el cuarto caso corresponde al de un paciente evaluado con recuento total de leucocitos, que al finalizar la administración de filgrastim tenía 3.400 leucocitos/ $\mu$ L, y el recuento de neutrófilos no superaba las 1.000/ $\mu$ L. En este último caso, como la depresión medular fue leve y no presentaba síntomas o signos de infección, al paciente se le dio el alta médica.

Los valores finales de RAN que se encuentran por sobre 10.000 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ , fueron clasificados como reacciones de tipo leucocitosis o neutrofilia, la cual se observó en 6 casos. Estos casos corresponden a pacientes con diagnóstico de Leucemia Linfoblástica Aguda (1 caso), otro paciente con Leucemia Mieloide Aguda (1 caso), Sarcoma de Ewing Neuroectodérmico Primitivo (1 caso), Cáncer Gástrico (1 caso) y Cáncer Vesical (1 caso). En 4 de ellos se administró 1 dosis de filgrastim y en los otros dos, 2 dosis.

En el caso del paciente tratado por cáncer vesical, se observó aumento progresivo del recuento de neutrófilos a las 24, 48 y 72 horas, luego de haber administrado las dos dosis de filgrastim. Así, cuando se suspendió su administración, el RAN era de 8.255/ $\mu\text{L}$ , al día siguiente 12.900, al tercero, 15.800 y al cuarto día, el hemograma mostró 19.300 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ .

Otro caso correspondió al de un paciente pediátrico que, después de la primera dosis de filgrastim, presentó una neutrofilia de 21.420 neutrófilos/ $\mu\text{L}$ , recibió otras 5 dosis más del G-CSF. En esta oportunidad, el paciente cursaba con un cuadro de estomatitis herpética, por lo cual estaba en aislamiento de contacto.

La documentación técnica publicada por la FDA (Food and Drug Administration), menciona que, del 2 a 5 % de los pacientes que recibieron la marca Neupogen<sup>R</sup>, en dosis de 5  $\mu\text{g}/\text{Kg}$  al día o más, se produce leucocitosis de hasta 100.000/ $\mu\text{L}$  o más. En estos no hubo reporte de eventos adversos clínicos asociados a este grado de leucocitosis. Por otro lado, un aumento del recuento de neutrófilos, más allá de 10.000/ $\mu\text{L}$ , no entrega beneficio clínico adicional. (Food and Drug Administration)

De estos 47 ciclos de tratamiento de depresión medular, en el 13 %, al momento de suspender la administración de filgrastim, el RAN era de alrededor de 10.000 células/ $\mu\text{L}$ .

Respecto del momento óptimo para finalizar la administración del G-CSF, el fabricante recomienda hacerlo cuando el RAN haya alcanzado un valor de 10.000 células/ $\mu$ L. Sin embargo, en las recomendaciones de la A.S.C.O. se menciona, que no es necesario alcanzar tal valor, y que es seguro y costo efectivo, suspender el tratamiento cuando se haya alcanzado un recuento de neutrófilos, clínicamente adecuado, para proteger al paciente. Al respecto, en el trabajo realizado por Bernstein y Blanchard, en el tratamiento de neutropenias post quimioterapia, la administración del Factor de crecimiento Hematopoyético fue discontinuada cuando el RAN alcanzó los 1.500 neutrófilos/ $\mu$ L (Bernstein, 1999). También, en el estudio realizado en el hospital Dr. Peset de España, la administración terapéutica se discontinuó en el 56 % de los ciclos cuando el RAN alcanzó 1.800 neutrófilos/ $\mu$ L (Bertolín *et al*, 2000). Esta práctica también se fundamenta en los resultados obtenidos en el trabajo realizado por Bodey y cols (Bodey, 1966). Ellos observaron, en pacientes con Leucemia Aguda, que con el aumento del nivel de granulocitos, disminuye la incidencia de infecciones severas, pero por sobre un nivel de 1.000 neutrófilos/ $\mu$ L el riesgo de infección es pequeño. (Bodey *et al*, 1966)

Respecto del uso de la citoquina en pacientes con leucemia Mieloide, en el año 2003 se publicó un trabajo que investiga, en el escenario clínico, la sensibilización de las células leucémicas con factores de crecimiento hematopoyético, efecto que se puede utilizar para aumentar la citotoxicidad de la quimioterapia en Leucemia Mieloide Aguda y mejorar la supervivencia de los pacientes. Este fue un ensayo multicéntrico, randomizado, realizado en pacientes con diagnóstico nuevo (sin tratamiento previo), mayores de 18 años, tratados con Idarrubicina y Citarabina en el primer ciclo de inducción y Amsacrina y Citarabina, en el segundo ciclo de inducción. Los pacientes fueron tratados con 2 ciclos de quimioterapia de

inducción y fueron randomizados para recibir o no recibir G-CSF (lenogastrim), comenzando un día antes del inicio de la quimioterapia, (día cero) hasta el último día de ésta. En estos pacientes (320 por grupo de tratamiento, con o sin G-CSF), que fueron seguidos por 40 a 55 meses, los resultados indican que la sensibilización de las células leucémicas con estas citoquinas es una estrategia recomendable, para reducir el riesgo de recaída, en pacientes con Leucemia Mieloide Aguda. En esta investigación se observó, que los pacientes en remisión completa que recibieron G-CSF tuvieron un mayor porcentaje de sobrevida libre de enfermedad (42 % versus 33 %). (Lowenberg, 2003)

A diferencia de los resultados en el escenario de profilaxis, la real utilidad del uso de estos fármacos en el manejo de cuadros de neutropenia febril, sigue siendo contradictorio. Esto surge del trabajo realizado por Rodríguez *et al*, en el hospital Roberto del Rio en Santiago de Chile. Este trabajo se realizó en 28 pacientes pediátricos, que presentaron neutropenia febril de alto riesgo. En esta investigación, los resultados muestran que la duración de la hospitalización, el tratamiento antibiótico, la fiebre y del periodo de neutropenia, no son significativamente diferentes comparados con el grupo control. En esta oportunidad los autores concluyen que el uso de G-CSF no estaría indicado en el manejo de pacientes oncológicos con neutropenia febril y que su principal utilidad sigue siendo la profilaxis primaria de estos cuadros. (Rodríguez, 2004)

### **Administración Profiláctica**

Se consideró profilaxis, cuando la administración de filgrastim comenzó inmediatamente después del ciclo de quimioterapia antineoplásica o cuando el médico lo indicó bajo estos términos en la historia clínica del paciente.



De los 82 ciclos evaluados, el 34,1 % de ellos (28) correspondió a administración profiláctica (tabla N° 3).

Dentro de estos, se realizó profilaxis primaria en dos pacientes pediátricos. Uno de ellos estaba siendo tratado por una recidiva de rhabdomyosarcoma y presentó episodios de neutropenia febril en el tratamiento primario de la patología. El otro paciente estaba siendo tratado por un pinealoblastoma de riesgo estándar, quien, estando con profilaxis, durante el periodo de estudio, no hizo eventos de neutropenia febril. El resto de los pacientes recibía profilaxis secundaria ya que habían presentado eventos de neutropenia febril en fases tempranas del tratamiento antineoplásico.

Al reducirse la incidencia de neutropenia febril, se mejora la calidad de vida del paciente, se evita modificar la dosis de quimioterapia (anexo n°3), se disminuyen costos y se esperan mejores resultados en la sobrevida del paciente. Por ello, la profilaxis se realiza para prevenir el desarrollo de neutropenia febril, luego de la administración del tratamiento antineoplásico. En consecuencia, se trata de iniciar después de la quimioterapia antineoplásica, antes de que ocurra el nadir de neutrófilos, (A.S.C.O., 1994; Ozer, 2000).

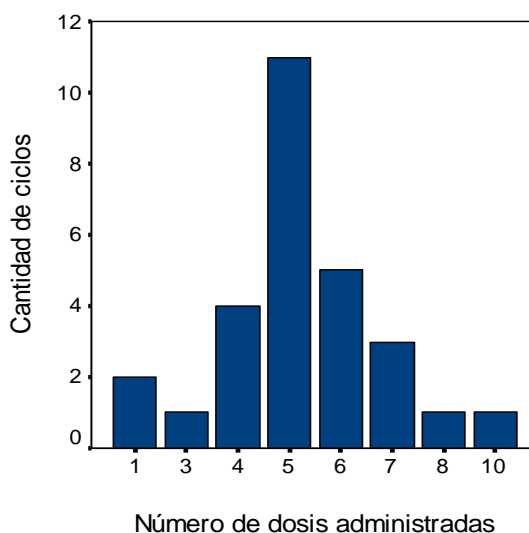
En el Hospital Base de Valdivia, de 28 ciclos de administración profiláctica, el 11 % (3 casos) se iniciaron cuando aun no finalizaba la administración de la quimioterapia antineoplásica (2 o más días antes), 2 en el día tres y 1 el día uno del ciclo de tratamiento antineoplásico, 7 % (2 casos) se iniciaron el día que se administró la última dosis de quimioterapia, el 61 % de estos ciclos (17 casos) se iniciaron 24 horas luego de finalizada la quimioterapia y 21 % (6 casos) luego de dos o más días.

Las pautas de administración de Factores Estimulantes de Colonias, recomiendan iniciar la profilaxis 24 horas después de finalizada la quimioterapia antineoplásica. Esta práctica permite

disminuir la severidad de la toxicidad medular posterior. Si las Stem Cell o Células Madre, son estimuladas por Factores Estimulante de Colonias, al momento de administrarse la quimioterapia citotóxica, las neutropenias posteriores resultarán más severas. Por esto, las pautas de utilización de filgrastim se oponen a su administración junto con la quimioterapia, y es necesario esperar el clearance del fármaco por un periodo de al menos 24 horas. (Ozer, 2000)

Además, por la cinética de neutrófilos, y por las características farmacodinámicas y farmacocinéticas de los agentes antineoplásicos, se espera que el nadir de estas células ocurra entre 7 a 10 días después de completada la quimioterapia (Pereira, 1997; Skubitz, 1998; Friberg, 2003). Por esto, algunos autores plantean comenzar, la administración profiláctica de CSF, 5 días después de finalizada la terapia con antineoplásicos, práctica que es más cómoda para el paciente, económicamente más conveniente y debería proveer el mismo beneficio clínico, aunque también se debe advertir que se necesitan más trabajos randomizados para confirmar las ventajas de este esquema profiláctico. (Wagner and Furman, 2001; Rahiala, 1999, Shaison, 1998)

**Figura nº 8: Gráfico de la Cantidad de Dosis Administradas en los Ciclos de Profilaxis.**



En los 28 ciclos de profilaxis de neutropenia febril, se administró 145 dosis de filgrastim, que en promedio fueron  $5,18 \pm 1,83$  dosis por ciclo.

### **Resultado de la Profilaxis**

De los 28 ciclos de administración profiláctica, en 8 de ellos (28,6 %) se desarrollaron eventos de neutropenia febril. También, en 8 ciclos (28,6 %) existió retraso en la administración de la quimioterapia antineoplásica.

Como se mencionó, la profilaxis busca reducir la incidencia de neutropenia febril, sin embargo, esta alternativa no logra ser efectiva en el 100%, más bien, según la literatura, la incidencia de complicaciones infecciosas se llega a reducir, hasta en 50 % en pacientes adultos (Ozer, 2000). En los trabajos realizados, en pacientes pediátricos con Leucemia linfoblástica aguda, se encontró que en los que recibieron placebo, la incidencia de neutropenia febril es de 40 %, mientras que, en los pacientes tratados con G-CSF, la incidencia de neutropenia febril fue de 17 %. En el mismo trabajo, entre los pacientes que recibieron placebo, hubo un 51 % de retraso de la quimioterapia por depresión medular, y en los tratados con G-CSF hubo un retraso solo en el 29 % de los ciclos. También, en este estudio, la duración de los episodios de depresión medular disminuyó de 20,3 días en los pacientes con placebo a 6,2 en los tratados con G-CSF y la duración del tratamiento con antibióticos se reduce de 20,9 días a 12,5 días (Schaison, 1998). En otro trabajo, realizado en pacientes con tumores sólidos y Leucemia Linfoblástica Aguda, se encontró que el periodo de neutropenia se redujo de 16,5 días a 4,8 días, también los días de

hospitalización por neutropenia febril de 65 a 13 días y los de uso de antibióticos de 95 a 13 días. En el grupo que recibió G-CSF, hubo un 10 % de neutropenia febril, mientras que en el grupo control, hubo un 50 %. Los resultados de estos trabajos muestran claramente, los beneficios de administrar Factores de Crecimiento Hematopoyético, en los pacientes pediátricos. (Riikonen, 1995)

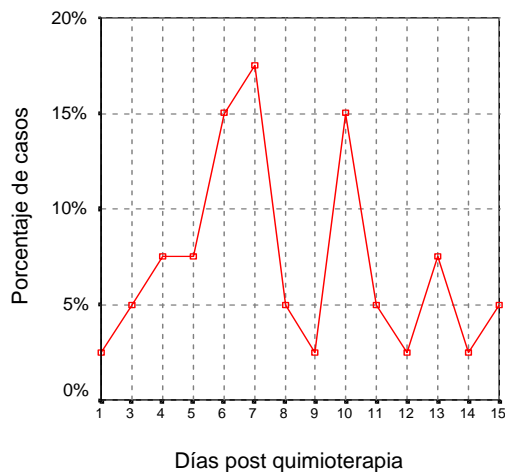
En el estudio descrito en este trabajo, no se incluyó dentro de los objetivos, determinar la eficacia de la administración profiláctica. Probablemente, en los pacientes tratados en este hospital también hay beneficios al administrar la citoquina de forma profiláctica, aspecto que podría ser determinado en una investigación apropiadamente diseñada para ello.

### **Inicio de la Depresión Medular**

En este estudio se registraron 54 eventos de depresión medular, en los cuales se administró filgrastim para revertirlos. Todos ellos fueron producto de la quimioterapia y/o radioterapia antineoplásica. Dada la farmacocinética y farmacodinámica de los medicamentos antineoplásicos, la cinética de producción de las células que componen la sangre y la vida media de estas últimas, se espera que el nadir de neutrófilos ocurra, generalmente, entre 7 a 10 días luego de administrado el tratamiento antineoplásico. Sin embargo, cuando existe alguna enfermedad o lesión medular, que reducen la reserva de células sanguíneas, la granulocitopenia se desarrollará al cabo de 1 ó 2 días de haber administrado la quimioterapia antineoplásica.

En la figura número 11, se grafica el momento de inicio (momento de documentada) de la depresión medular, el cual, como se observa fue muy variado.

**Figura n° 11: Inicio de la Depresión Medular Post-Quimioterapia.**



En este gráfico, nos referimos a día 1 del periodo post-quimioterapia, como el día inmediatamente posterior al último día de administración de las dosis de quimioterapia, en ese ciclo de tratamiento antineoplásico.

No fue posible, en el 100 % de estos episodios, realizar una evaluación hematológica continua, de manera de tener un registro más estricto del inicio de la depresión medular, por ejemplo del día 1, 2, 3, etc., post quimioterapia. Es por ello que, en muchos casos, la neutropenia se evidenció cuando ya existían síntomas y/o signos de procesos infecciosos, iniciados producto de ella.

En este gráfico, se observa que en el 55 % de los casos, la depresión medular se inició a los 7 días o antes del periodo post-quimioterapia. También, el 15 % de los eventos se iniciaron alrededor del 10° día y también hubo episodios de depresión medular, que se documentaron, cuando ya habían transcurrido 13, 14 o 15 días.

Dentro del 55 % (neutropenias iniciadas el día 7 post-quimioterapia) se encuentran casi el total de las neutropenias febriles con factores pronósticos de deterioro clínico, algunas también se evidenciaron clínicamente el día 10 o 15. Dentro del 15 % de las depresiones medulares

documentadas alrededor del día 10, se encuentra cerca del 100 % de los eventos evaluados con recuento total de leucocitos. El 90 % de las depresiones medulares documentadas después del día 10 fueron de menor severidad y no presentaron complicaciones infecciosas.

Respecto del inicio de las neutropenias, graficadas en la figura n° 11, estas se hicieron evidentes en una media de  $8 \pm 3,4$  días, luego de finalizada la administración de quimioterapia antineoplásica. En muchos de estos pacientes el recuento de neutrófilos se determinó cuando ya presentaban sintomatología asociada a neutropenia febril de alto riesgo, por lo cual, en un monitoreo más estrecho se observaría, que la depresión medular, comienza de forma más temprana. Este aspecto concuerda con la literatura que menciona que uno de los factores pronósticos de deterioro clínico es el inicio temprano de esta condición, antes de 7 días postquimioterapia. (Tordecilla; Schaison, 1998; Ozer, 2000)

También concuerda con lo recomendado en el protocolo de cáncer testicular, en los eventos que se registraron entre el día 7 y 10, ya que este recomienda evaluar la condición hematológica en este periodo, en el cual se espera que ocurra la fase de depresión medular. (Servicio de Urología)

## CONCLUSION

La realización de un estudio de estas características, nos permite establecer perfiles de uso de los medicamentos en los hospitales. También constituyen un punto de partida importante para que el Químico Farmacéutico de hospital colabore con los servicios clínicos para mejorar la calidad asistencial y racionalizar el uso de los recursos terapéuticos disponibles.

La presente investigación, realizada en el Hospital Base de Valdivia, permitió evaluar la administración del filgrastim en el tratamiento y profilaxis de neutropenia febril, en pacientes con cáncer. En este se observó que la principal indicación de filgrastim fue en el tratamiento de depresión medular, asociada a la quimioterapia citotóxica, con un 65,9 % de los casos (54), mientras que en el 34,1 % restante, el uso de la citoquina fue en profilaxis de neutropenia febril (tabla n° 3).

El servicio de Medicina Infantil presentó el mayor volumen de utilización de filgrastim, registrando el 47,6 % de los ciclos (39). Esto concuerda con el alto porcentaje y severidad de los eventos de neutropenia febril encontrados en este servicio clínico.

Al comparar con otros trabajos, se observa un nivel de adherencia aceptable con las pautas, sin embargo hay diferencias entre los servicios clínicos en los criterios utilizados para la indicación del factor de crecimiento (tabla n° 5). Una vez publicados los resultados de esta investigación y dadas a conocer las pautas descritas (anexo n° 1), se espera que los criterios de indicación y uso sean más homogéneos y quizás se reduzca la demanda de uso de la citoquina.

De los 54 ciclos de tratamiento de depresión medular, estos correspondían a neutropenia en el 66,6 % (36 casos) de los casos. De estos, 12 casos (33 %) correspondieron a neutropenia febril de alto riesgo, también un caso (2,7 %) correspondió a neutropenia febril sin otros factores

de riesgo (de bajo riesgo) y otros 23 casos (63,9 %) fueron de neutropenia afebril. En los 18 casos restantes, el filgrastim se indicó en pacientes que presentaron RAN mayor de 1.000/ $\mu$ L y los otros 28 ciclos correspondieron a indicaciones del G-CSF para profilaxis de neutropenia febril.

En conclusión, de acuerdo al cuadro clínico, historia clínica de los pacientes y a lo recomendado en las pautas descritas en esta investigación (anexo nº 1), se consideran discutibles el 40,2 % (33) de las indicaciones de la citoquina registradas, mientras que el restante 59,8 % (49 casos) de las indicaciones se consideran ajustadas a las pautas. (Ozer, 2000; Schaison, 1998)

El porcentaje de indicaciones calificadas como discutibles, es superior al publicado en otros estudios, aunque estos no incluyeron población pediátrica. En el estudio realizado por Bertolín, el 30 % de las indicaciones no se ajustaron a las indicaciones de la A.S.C.O., en el trabajo realizado por Real, en el 26 % de los ciclos, la indicación no estaba recomendada por las pautas de la A.S.C.O. y en el realizado por Escobar, estas sólo se cumplieron en el 56,6 %. En los dos primeros trabajos, las pautas de utilización ya eran conocidas por el personal médico que los indicó, mientras que en el último, probablemente el porcentaje fue diferente, por que las recomendaciones no estaban difundidas entre los médicos encuestados, al igual que en nuestra situación.

Los Factores Estimulantes de Colonias constituyen una herramienta de apoyo al tratamiento de pacientes con neutropenia producto del tratamiento antineoplásico. Así la respuesta en estos casos (tratamiento de depresión medular) fue satisfactoria en el 92,6 %. Siendo necesario en ellos administrar una cantidad variada de dosis, que van desde 1 hasta 12 dosis, por ciclo. También son utilizados para prevenir el desarrollo de neutropenia febril a través de la administración profiláctica.



Las pautas utilizadas para evaluar las indicaciones registradas en esta investigación, fueron creadas hace 10 años y han sido actualizadas en dos oportunidades, por lo cual, es probable, que mientras emerja nueva evidencia médica, estas deberán ser modificadas en un futuro cercano. Esto invita a que el Hospital Base de Valdivia desarrolle sus propias pautas de utilización de filgrastim de acuerdo a su realidad asistencial y una vez publicadas sería conveniente, evaluar periódicamente el grado de adhesión a las mismas.









En un estudio futuro se podría intentar confirmar, desmentir o rectificar los resultados preliminares encontrados por Rahiala *et al.*, sobre el inicio retrasado de la administración profiláctica en los pacientes pediátricos, en quienes se realiza casi el total de las profilaxis con CSF ya que necesitan de mayor soporte de este tipo de medicamentos.









Para lograr un uso costo efectivo de este medicamento, las pautas consultadas recomiendan realizar una evaluación apropiada, tanto del cuadro clínico presentado al momento de realizar la indicación del filgrastim, como de la historia clínica del paciente.











Este estudio será presentado a las autoridades del Comité Oncológico para su conocimiento y posterior divulgación de las pautas de utilización, expuestas aquí.








El estudio de utilización de filgrastim, realizado en el Hospital Base de Valdivia, será una herramienta útil para evaluar las indicaciones de los factores estimulantes de colonias hematopoyéticas y lograr establecer criterios aplicables a la realidad asistencial de nuestro país.






## BIBLIOGRAFÍA

-  American Society of Clinical Oncology. (1994) American Society of Clinical Oncology recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.*, 12, 2471-2508.
-  Avalos, B. R. (1996) Molecular analysis of the granulocyte colony-stimulating factor receptor. *Blood.*, 88, 761-777.
-  Bernstein, B. J. and Blanchard, L. M. (1999) Economic and clinical impact of a pharmacy-based filgrastim protocol in oncology patients. *Am. J. Health-Syst. Pharm.*, 56, 1330-1333.
-  Bertolín, B., Faus, V., Martínez, G., Cholvi, M., Almela, M., Ordovás, J.P., Jiménez, N.V. (2000) Utilización de filgrastim en pacientes sometidos a quimioterapia citotóxica convencional. *Farm. Hosp.*, 24, Especial
-  Bodey, G. P., Buckley, M., Sathe, Y. S., Freireich, E. J. (1966) Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann. Int. Med.*, 64, 328-339.
-  Donowitz, G. R., Maki, D. G., Crnich, C. J., Pappas P. G. and Rolston, K. V.I. (2001) Infections in the neutropenic patient- new views of an old problem. *Hematology*. 113-139.
-  Escobar, I., Sevilla, E., Rodríguez, M. A, Anaya, M., Piedra, F., Velaz, M. A., Merino, J., Fraile, C., Grcía, A., Perea, S., Mertínez, A., Castillo, I., Torralba, A., Sánchez, A., Bustamante, A., López M. C. (1998) Estudio multicéntrico de utilización de factores estimulantes de crecimiento hematopoyético. *Farm. Hosp.*, 22, 109-125.
-  Food and Drug Administration. Neupogen (filgrastim). En: [www.fda.gov](http://www.fda.gov).

-  Finley, R., La Civita, C., Lindley, C. (1995) Neoplastic disorders and their treatment, general principles. En: Yee, Ll. and Koda-Kimble, M. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs: 90-1 – 90-26. 6<sup>a</sup> ed. Applied Therapeutics, Inc.
-  Frampton, J. E., Rhoda, C. and Faulds, D. (1994) Filgrastim. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in neutropenia. *Drugs.*, 48, 731-760.
-  Fribreg, L. E. and Karlsson, M. O. (2003) Mechanistic models for myelosuppression. *Invest. New. Drugs.*, 21, 183-194.
-  Hoekman, K., van der Vijgh, W. and Vermorken, J. (1999) Clinical and preclinical modulation of chemotherapy-induced toxicity in patients with cancer. *Drugs.*, 57, 133 – 156.
-  Hollingshead, L., Goa, K. (1991) Recombinant granulocyte colony-stimulating factor (r-G-CSF). A review of its pharmacological properties and prospective role in neutropenic conditions. *Drugs*, 42, 300 – 330.
-  Hughes, W. T., Armstrong, D., Bodey G. P., Bow, E. J., Brown, A. E., Calandra, T., Feld, R., Pizzo, P. A., Rolston, K. V.I., Shenep, J. L., Young, L. S. (2002) 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin. Infect. Dis.*, 34, 730-751.
-  Klastersky, J. Paesmans, M., Rubenstein, E. B., Boyer, M., Elting, L., Feld, R., Gallagher, J., Herrstedt, J., Rapoport, B., Rolston, K., Talcott, J. (2000) The multinational association for supportive care in cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J. Clin. Oncol.*, 18, 3038-3051.
-  Lioplim<sup>R</sup>. Documentación técnica Dong-A pharmaceutical co., Ltd.

-  Löwenberg, B., van Putten, W., Theobald, M., Gmür, J., Verdonck, L., Sonneveld, P., Fey, M., Schouten, H., de Greef, G., Ferrant, A., Kovacsovics, T., Gratwohl, A., Daenen, S., Huijgens, P., Boogaerts, M. (2003) Effect of priming with granulocyte colony-stimulating factor on the outcome of chemotherapy for acute myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med.*, 349, 743-752.
-  Ministerio de Salud de Chile. Programa nacional del cáncer, algunos antecedentes demográficos y epidemiológicos. En: [www.minsal.cl](http://www.minsal.cl)
-  MINSAL (1998-1999). Programa infantil nacional de drogas antineoplásicas.
-  MINSAL (2002). Protocolo oficial programa nacional de drogas antineoplásicas.
-  Neupogen<sup>R</sup> Monografía. Roche.
-  Osorio, G. (1996) Interpretación del hemograma. En: Osorio, S. G. Hematología. Técnicas y Procedimientos de Laboratorio: 37-78. Editorial Mediterraneo, Santiago.
-  Ozer, H., Armitage J. O., Bennett Ch. L., Crawford, J., Demetri, G., Pizzo, P., Shiffer, C., Smith, T., Somlo, G., Wade III, J., Winn, R., Wozniak, A., Somerfield, M. (2000) 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J. Clin. Oncol.*, 18, 3558-3585.
-  Parsons, S. K. (2000) Oncology Practice Patterns in the Use of Hematopoietic Growth Factors. *Curr. Opin. Pediatr.*, 12, 10-17.
-  Pereira, J. (1997) Producción, cinética y función de los granulocitos. En: Mezzano, A. D. and Pereira G. J. (2<sup>a</sup> ed) Fisiología de la Sangre: 119-138. Ediciones Universidad Católica de Chile, Santiago.
-  Puga, B., Bronfman, L., Cabrera, M.E., Chávez, M., Suárez, D. Protocolo de Neutropenia Febril.

-  Rahiala, J., Perkkiö, M., Riikonen, P. (1999) Prospective and randomized comparison of early versus delayed prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor (Filgrastim) in children with cancer. *Med. Pediatr. Oncol.*, 32, 326-330.
-  Real, J.V., Jiménez, N.V. (1997) Validación de la utilización de filgrastim en un hospital general. *Rev. O.F.I.L.*, 7, 228-238.
-  Riikonen, P., Rahiala, J., Salonvaara, M., Perkkio, M. (1995) Prophylactic Administration of Granulocyte Colony Stimulating Factor (filgrastim) After Conventional Chemotherapy in Children with Cancer. *Stem Cells*; 13: 289 – 294.
-  Rodríguez, N., Tordecilla, J., Campbell, M., Joannon, P., Rizzardini, C., Soto, V., Verdugo, P. (2004) Utilidad del uso del factor estimulante de colonias (G-CSF) en episodios de neutropenia febril de alto riesgo en pacientes oncológicos pediátricos. En: [www.med.uchile.cl/departamentos/norte/pediatria/investigacion/jornadas\\_2004/resumen5a.htm](http://www.med.uchile.cl/departamentos/norte/pediatria/investigacion/jornadas_2004/resumen5a.htm).
-  Santolaya, M. E., Alvarez, A., Becker, A., Cofré, J., Enríquez, N., O`Ryan, M., Payá, E., Pilorget, J., Salgado, C., Tordecilla, J., Varas, M., Villarroel, M., Viviani, T., and Zubieta, M. (2001) Prospective, multicenter evaluation of risk factors associated with invasive bacterial infection in children with cancer, neutropenia and fever. *J. Clin. Oncol.*, 19, 3415-3421.
-  Schaison, G., Eden, O. B., Henze, G., Kamps, W. A., Locatelli, F., Ninane, J., Ortega, J., Riikonen, P., Wagner, H. P. (1998) Recommendations on the use of colony-stimulating factors in children: conclusions of a european panel. *Eur. J. Pediatr.*, 157, 955-966.
-  Servicio de Urología. Hospital Clínico Regional de Valdivia. Universidad Austral de Chile. Protocolo de cáncer testicular.

-  Skubitz, K. (1998) Neutrophilic Leukocytes. En: Richard Lee, G., Foerter, J., Lukens, J., Pareskevas, T., Greer, J., Rodgers, G. Wintrobe's Clinical Hematology: 300 – 349. 10<sup>o</sup> ed. Williams & Wilkins. Maryland.
-  Tordecilla, J. Ministerio de Salud. Indicaciones de factor estimulante de colonias. PINDA. Chile.
-  Wagner, L. M. and Furman, W. L. (2001) Haematopoietic grow factors in paediatric oncology. A review of the literature. *Paediatr Drugs.*, 3, 195-217.
-  Watts, R. (1998) Neutropenia. En: Lee, G.R., Foerster, J., Greer, J., Lukens, J., Rodgers, G., and Paraskevas, F. (10<sup>a</sup> ed) Wintrobe's Clinical Hematology: 1862-1888. Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore.
-  Welte, K., Gabilove, J., Bronchud, M. H, Platzer, E., Morstyn, G. (1996) Filgrastim (r-metHuG-CSF): The first 10 years. *Blood.*, 88, 1907-1929.

<b>Pofilaxis</b>	
<b>A.S.C.O.</b> (Adultos y Pediátricos)	<b>Primaria:</b> en esquemas que producen > 40% de incidencia de neutropenia febril (N.F). Pacientes tratados con esquemas que producen menor incidencia de N.F: neutropenia previa por patología, quimioterapia antineoplásica (qtpa) agresiva, irradiación a pelvis u otras áreas con gran cantidad de médula ósea (vértebras, esternón), neutropenia febril recurrente con otros esquemas de qtpa, performance status disminuido (ECOG, Karnofsky), cáncer avanzado, sistema inmune deprimido, heridas abiertas o infección activa.
	<b>Secundaria:</b> considerar la modificación de la dosis de quimioterapia, como primera opción al uso de CSF. Administrar G-CSF si hay retraso o reducción importante del tratamiento antineoplásico por neutropenia (afebril) prolongada. No administrar con Radioterapia (mediastino principalmente) y/o quimioterapia concomitantes.
<b>PANEL EUROPEO</b> (Pediátricos)	<b>Primaria:</b> Pacientes de alto riesgo: leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, linfoma no hodgkin (de células B), neuroblastoma, sarcoma tejidos blandos, osteosarcoma.
	<b>Secundaria:</b> neutropenia anterior severa o prolongada (> 7 días) que haya provocado la modificación del régimen de qtpa por infección fúngica o bacteriana, dos o más episodios de neutropenia prolongada y severa con o sin infección, hepatoblastoma (profilaxis 2ª al uso de carboplatino).
<b>P.I.N.D.A.</b> (pediátricos)	Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) después de ciclo HR, recaída de LLA (S2, S3, S4), linfoma de Burkitt y de células gigantes, Sarcoma de Partes Blandas (reg 45), Sarcoma no Rbdomiosarcoma, Recaída de Tumores Sólidos, Neuroblastoma de alto riesgo, sarcoma de Ewing y de células neuroectodérmicas primitivas (PNET).

<b>A.S.C.O.: Leucemia Mieloide Aguda (LMA) y Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA)</b>	
<b>LMA</b>	Administración primaria: luego la quimioterapia de inducción en pacientes mayores de 55 años de edad o más jóvenes. No administrar antes y/o concurrente con qtpa para efecto priming. Profilaxis en LMA en remisión, después de la terapia de consolidación.
<b>LLA</b>	Después de la terapia de inducción inicial o primera post remisión. Puede ser administrado junto con la terapia continua de corticoides y antimetabolitos (Metotrexato, Fluorouracilo).
<b>LMA o LLA Recaída o Refractaria</b>	Usar con precaución o definitivamente no administrar (probable estimulación de células leucémica y menor porcentaje de respuesta al tratamiento antineoplásico). Además los datos de su administración, en estos pacientes, son insuficientes.

<b>Tratamiento</b>	
Administrar en <b>Neutropenia febril</b> , como definida en programa PNDA 2002 (MINSAL, 2002) y además:	
<b>A.S.C.O.</b> (Adultos y Pediátricos)	Neutropenia severa (RAN < 100), neoplasia descontrolada, neumonía, hipotensión, disfunción multiorgánica (sepsis), infección fúngica invasiva, edad mayor de 65 años, linfopenia post tratamiento.
<b>PANEL EUROPEO</b> (Pediátricos)	Infección fúngica, infección por <i>Pseudomonas</i> , disfunción multiorgánica, neumonía, neutropenia prolongada (>28 días), en ausencia de sepsis o al inicio de un proceso séptico, leucemia mieloide aguda, menores de 1 año.
<b>P.I.N.D.A.</b> (Pediátricos)	Neutropenia febril de Alto Riesgo: Proteína C reactiva > 90 mg/dL, hipotensión, leucemia mieloide aguda, recaída de leucemia linfoblástica aguda, neuroblastoma de alto riesgo, Linfoma de Burkitt, menos de 7 días desde última quimioterapia, plaquetas < 50.000 /mm <sup>3</sup> , enfermedad de base no remitida, síndrome séptico, infección fúngica invasiva.

<b>Inicio y Finalización de la Administración.</b>		
	<b>Inicio</b>	<b>Finalización</b>
<b>A.S.C.O.</b> (Adultos y Pediátricos)	24 a 72 horas después de la quimioterapia antineoplásica.	Hasta 24 horas antes de iniciar el próximo ciclo de antineoplásicos o con RAN clínicamente adecuado, después del nadir.
<b>PANEL EUROPEO</b> (Pediátricos)	Entre 1 a 5 días luego de finalizada la administración de quimioterapia antineoplásica. En regímenes con doxorubicina u otros de vida media larga, inicio más tardío.	Cuando se haya obtenido un RAN de al menos 500 neutrófilos/mm <sup>3</sup> y este se haya mantenido, por dos días seguidos y la sépsis se haya resuelto.

<b>Dosis</b>	5 µg/kg/día en profilaxis y tratamiento de neutropenia. 10 µg/kg/día en movilización de células progenitoras en sangre periférica.
<b>Vía de administración</b>	Vía subcutanea preferida por comodidad. Vía endo-venosa administrar en 60 minutos.



**ANEXO N°2****Planilla para Recolección de Datos****ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE FILGRASTIM**

Hospital Base Valdivia



Salud y Vida desde 1939

Servicio Farmacia

**DATOS GENERALES:**

Hospital \_\_\_\_\_ Ficha clínica: \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_ Rut: \_\_\_\_\_ Fono: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Comuna: \_\_\_\_\_

Sexo:  F  M      Peso (kg) \_\_\_\_\_ Talla (cm) \_\_\_\_\_

Diagnóstico:

\_\_\_\_\_ Etapa \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Compromiso de Médula ósea:  Si  No**Comorbilidad:** Alcoholismo Diabetes Mellitus tipo 2 Limitación Crónica  
del Flujo Aéreo Cardiopatía Coronaria Hipertensión arterial Cardiopatía  
Hipertensiva Insuficiencia Renal Crónica EPOC

Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**Esquema actual de quimioterapia:** \_\_\_\_\_

Fármaco	Dosis	Día administración	<b>Radioterapia:</b>
_____	_____	_____	cGy _____
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Manto <input type="checkbox"/> Lumbo aórtica
_____	_____	_____	<input type="checkbox"/> Otra _____
_____	_____	_____	
_____	_____	_____	

Fecha de inicio de Quimioterapia (día uno): \_\_\_\_\_

Esquema de tratamiento se realiza en fecha y/o dosis programada inicialmente:

Si  No
   
 {
 

- Reducción de dosis por neutropenia prolongada.
- Retraso de dosis por neutropenia prolongada.
- Otras razones: \_\_\_\_\_

**Antibióticos:**

	<u>Fecha inicio</u>	<u>Fecha término</u>
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

Siguiente ciclo se realiza en fecha y/o dosis programada inicialmente:

Si  No
   
 {
 

- Reducción de dosis por neutropenia prolongada.
- Retraso en administración de dosis por neutropenia prolongada.
- Otras razones: \_\_\_\_\_

**Factores de riesgo:**

- |                                     |  |   |
|-------------------------------------|--|---|
| <input type="checkbox"/> Pneumonia  | <input type="checkbox"/> Disfunción multiorgánica.   | <input type="checkbox"/> Sepsis                     |
| <input type="checkbox"/> Celulitis. | <input type="checkbox"/> Infección fúngica invasiva. | <input type="checkbox"/> Mucositis                  |
| <input type="checkbox"/> Abscesos.  | <input type="checkbox"/> Herida Abierta.             | <input type="checkbox"/> Deshidratación             |
| <input type="checkbox"/> Sinusitis. | <input type="checkbox"/> Neoplasia no controlada.    | <input type="checkbox"/> Infección de tejido blando |

- Neutropenia:**  Leve Desde \_\_\_\_\_ (Fecha inicio de neutropenia)  
 Severa Desde \_\_\_\_\_ (Fecha inicio de neutropenia)  
 Moderada Desde \_\_\_\_\_ (Fecha inicio de neutropenia)

- CSF-G administrado:**  Lioplim \_\_\_\_\_  
 Neupogen \_\_\_\_\_  
 Neutromax \_\_\_\_\_

Dentro del mismo tto puede usar uno u otro, en cada caso indicar desde y hasta cuando.

Día 1 de Filgrastim \_\_\_\_\_ (Fecha) Dosis de CFS \_\_\_\_\_ mcg /día, por \_\_\_\_\_ días  
 Ultimo día de Filgrastim: \_\_\_\_\_ (Fecha) Número de dosis administradas: \_\_\_\_\_

**Vía de administración:**  Subcutánea  Intravenosa

**Indicación de Filgrastim:**

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Profilaxis primaria                         | <input type="checkbox"/> Tratamiento de neutropenia <b>febril</b> . |
| <input type="checkbox"/> Profilaxis secundaria                       | <input type="checkbox"/> Quimioterapia en altas dosis               |
| <input type="checkbox"/> Tratamiento de neutropenia <b>afebril</b> . | <input type="checkbox"/> Otro: _____                                |

**Efectos adversos:**

Alteraciones en zona de administración:  Dolor  Inflamación  Eritema

Dolor osteomuscular:  severo  Leve  Moderado

- |                                   |                                   |                                    |  |                                       |
|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Migraña. | <input type="checkbox"/> Diarrea  | <input type="checkbox"/> Fatiga    | Oculares:                                    | <input type="checkbox"/> Hipotensión  |
| <input type="checkbox"/> Náusea   | <input type="checkbox"/> Anorexia | <input type="checkbox"/> Debilidad | <input type="checkbox"/> Eritema conjuntival | <input type="checkbox"/> Fiebre       |
|                                   |                                   |                                    | <input type="checkbox"/> Escleritis.         | <input type="checkbox"/> Cefalea      |
|                                   |                                   |                                    | <input type="checkbox"/> Fotofobia grave     | <input type="checkbox"/> Rash cutáneo |

### Hemogramas y Pruebas Bioquímicas

Fecha						
Htco/Hb						
Leucocitos						
Eosinófilos						
Basófilos						
Blastos						
Mielocitos						
Metamielocitos						
Bac – Seg						
RAN						
Linfocitos						
Monolitos						
Plaquetas						
Uremia						
BUN						
Presión sanguínea						
Temperatura						
LDH						
GOT – GTP						
Deposiciones						

### ANEXO N° 3

#### **Definiciones**

**Administración Primaria:** es el uso de un CSF antes de la ocurrencia de alguna neutropenia febril o afebril que pueda resultar de la administración de quimioterapia antineoplásica (ej. Comenzar en el primer ciclo de quimioterapia).

**Administración Profiláctica:** se refiere al uso de CSF con el objetivo de prevenir el inicio de neutropenia febril inducida por la quimioterapia del cáncer. (Frampton, 1994)

**Administración secundaria:** es el uso de CSF para proteger contra nuevos episodios de neutropenia febril o modificaciones de dosis de quimioterapia antineoplásica en ciclos subsecuentes de tratamiento en un paciente que haya experimentado una de estas complicaciones en un curso anterior del tratamiento antineoplásico.

**Ciclos:** periodo durante el cual se administró el factor estimulante de colonias de granulocitos de forma continua. La duración de un ciclo depende del número de dosis de CSF que se administraron sin interrupción.

**Dosis estándar de quimioterapia:** es el tratamiento con esquemas de quimioterapia administrados a dosis e intervalos que generalmente han sido consensuados por estudios colaborativos internacionales y que habitualmente se les denomina “protocolos de tratamiento”.

**Factor Estimulante de Colonias (CSF):** se refiere a algunas de las formas de G-CSF ó GM-CSF, cuya denominación común no implica equivalencia clínica en su actividad.

**Leucocitosis:** se denomina así al aumento del recuento de leucocitos por encima de  $11 \times 10^3$  células/ $\mu\text{L}$  de sangre.

**Mantención de la dosis de quimioterapia:** mantención del tratamiento de quimioterapia con las dosis programadas de acuerdo al protocolo.

**Modificación o reducción de la dosis de quimioterapia:** se define como una disminución de la dosis o retraso en la administración de la quimioterapia antineoplásica por toxicidad excesiva de esta (generalmente a nivel hematológico) en el último ciclo de tratamiento.

**Nadir:** Recuento más bajo, en este caso de neutrófilos, durante un período de depresión medular.

**Neutropenia Febril:** condición clínica que se presenta con temperatura axilar mayor a la normal, generalmente  $38^\circ \text{C}$  o mayor, que dura más de 1 hora y con un RAN entre 100 y  $1000/\mu\text{L}$  o menor de  $100/\mu\text{L}$  y temperatura de  $37,5^\circ \text{C}$  o más. Estos criterios combinados son generalmente los que determinan el inicio de la terapia antibiótica, además de la hospitalización del paciente.

**Performance Status:** herramienta clínica, que consiste de una escala de criterios, usados para evaluar como progresa la enfermedad y como afecta al paciente, se utiliza para determinar el

tratamiento apropiado y evaluar el pronóstico del paciente. Algunos de estos son: Karnofsky, E.C.O.G. y Lansky.

**Quimioterapia de dosis intensa:** es el tratamiento administrado en dosis mayores a las normales y en horario más frecuente de lo convencional, en un intento de inducir remisiones más completas u obtener un mayor porcentaje de respuesta terapéutica.

**Recuento Absoluto de Neutrófilos:** es el número total de neutrófilos circulantes, o sea, de las células con núcleo en banda (baciliformes) y con núcleo segmentado (Polimorfonucleares). La fórmula utilizada es: recuento de leucocitos/mm<sup>3</sup> multiplicado por el porcentaje de células baciliformes más el de células segmentadas.

**Recuento total de leucocitos:** es el número de leucocitos por microlitro (μL) de sangre informado como el número total de estos, sin diferenciar las cantidades individuales de sus diferentes componentes (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monocitos y linfocitos).

**Terapia con G-CSF:** es el uso de filgrastim como parte del tratamiento de neutropenia febril, neutropenia o complicaciones infecciosas, una vez que estas ya emergieron.

**Terapia con RAN > 1000:** es cuando se inicia la administración de G-CSF como parte del tratamiento de depresión medular, pero con un recuento de neutrófilos que es mayor a 1000/μL de sangre.