

comodidad no parece un argumento relevante en un escenario en el que casi el 90% de los pacientes ven modificadas sus pautas como consecuencia de los efectos adversos.

A todo ello, la dispensación fuera del hospital suma otra notable desventaja para el sistema sanitario, no desdeñable considerando el precio del fármaco que, dependiendo de la dosis, ronda los 6.000 € por envase. Tanto las reducciones de dosis, como las interrupciones de los ciclos, conllevan un desaprovechamiento del fármaco, que en nuestro caso podría alcanzar un coste potencial muy importante. Manteniendo la dispensación dentro del ámbito hospitalario, el seguimiento farmacéutico permite, como valor añadido a la labor de farmacovigilancia, una optimización de la gestión económica.

Posiblemente en el establecimiento de la categoría de diagnóstico hospitalario para lenalidomida no se hayan valorado suficientemente los argumentos que aquí presentamos.

**L. Ortega Valín^a, J.J. del Pozo Ruiz^a,
C. Rodríguez Lage^a y F. Ramos Ortega^b**

^aServicio de Farmacia. Complejo Asistencial de León. León. España.

^bServicio de Hematología. Complejo Asistencial de León. León. España.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Revlimid®. Laboratorios Celgene. Enero 2007.
2. European Medicine Agency (EMA). Informe 564577/2007. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/Q&A_Lenalidomide_56457707en.pdf
3. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau JL, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexametazone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357:2123-32.
4. List A, Kurtin S, Denise Roe J, Buresh A, Madahevan D, Rimsza L, et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. *N Engl J Med*. 2005;352:549-57.
5. Tefferi A, Cortes J, Vertovsek S, Mesa RA, Thomas D, Lasho T, et al. Lenalidomide therapy in myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Blood*. 2006;108:1158-64.
6. Sanchurawala V, Wright DG, Skinner M, Zeldis JB, Finn KT, Seldin DC. Lenalidomide and dexametazone in the treatment of amyloidosis: results of a phase 2 trial. *Blood*. 2007;109:492-6.
7. White DJ, Paul N, Macdonald DA, Meyer RM, Sepherd LE. Addition of lenalidomide to melphalan in the treatment of newly diagnosed multiple myeloma: the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MY.11 trial. *Curr Oncol*. 2007;14:61-5.
8. Knop S, Einsele H, Bargou R, Cosgrove D, List A. Adjusted dose lenalidomide is safe and effective in patients with deletion (5q) myelodysplastic syndrome and severe renal impairment. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49:346-9.

Revisión del tratamiento con gemtuzumab ozogamicin a propósito de 3 casos clínicos

Sr. Director:

El gemtuzumab ozogamicin (GO) es un anticuerpo CD33 humanizado unido al antibiótico antitumoral calicheamicina. El anti-

geno CD33 se expresa en las células mieloides normales (precursores mieloides, granulocitos, monocitos), pero está ausente en las células linfoides, células madre pluripotenciales y células no hematopoyéticas. Entre un 80-90% de los blastos de las leucemias mieloides agudas expresa el antígeno CD33, por ello es una excelente diana en la terapia con anticuerpos¹.

La indicación autorizada para su utilización es en el tratamiento de pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) CD33+, en primera recaída, con 60 años o más, y que no son candidatos a otros tratamientos quimioterápicos. La dosis recomendada es de 9 mg/m², perfundidos durante un período de 2 h. Se recomienda la administración de 2 dosis en un intervalo de 14 días¹.

El GO se utiliza también en terapia de combinación en pacientes con LMA refractaria o en recaída, bajo autorización de uso compasivo².

Se presentan 3 casos clínicos:

A. Varón de 27 años, que en abril de 2005 acude a urgencias. El mielograma realizado mostró infiltración difusa por elementos inmaduros de carácter blástico. El inmunofenotipo de la médula ósea (MO) fue población blástica mieloide CD33+ y con marcador anómalo linfóide CD7+ débil.

Con el diagnóstico de LMA M1 se inició tratamiento de quimioterapia según esquema IdICE (idarrubicina 12 mg/m² intravenosa [i.v.] días 1, 3, 5 administrada en 30 min [3 dosis]; citarabina 500 mg/m² i.v. en 2 h cada 12 h los días 1, 3, 5, 7 [8 dosis]; VP-16 100 mg/m² i.v. días 1, 2, 3 en 1 h [3 dosis]) del Grupo Cooperativo de Tratamiento de las Leucemias Agudas y Mielodisplasias (CETLAM).

Tras los ciclos de inducción se alcanzó la remisión completa. Al ser un paciente de riesgo elevado y no disponer de hermano HLA idéntico, se propuso tratamiento de consolidación con GO 5 mg (en el pre y postrasplante autólogo de sangre periférica [TASP]), para ello se necesitó la autorización como uso compasivo por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AGEMED).

A los 5 meses del diagnóstico se programó la aféresis de precursores hematopoyéticos en sangre periférica. El acondicionamiento del TASP se realizó según el esquema terapéutico BuCy4 (busulfán 1 mg/kg cada 6 h vía oral durante 4 días; ciclofosfamida 60 mg/kg/día i.v. durante 2 días). A los 3 meses post-TASP, y ya recuperado de las cifras hematopoyéticas, se perfundió sin complicaciones la segunda dosis de GO 5 mg. El seguimiento clínico-analítico realizado a los 18 meses objetivó una remisión completa y un excelente estado general del paciente.

B. Paciente de 16 años, que ingresó en septiembre de 2005 para estudio de anemia y trombocitopenia. Con el diagnóstico de leucemia aguda linfoblástica (LAL) común con hiperdiploidia, se inició a los pocos días el primer ciclo de tratamiento quimioterápico según el esquema LAL del Programa Español para el Tratamiento de las Hematopatías Malignas.

A los 3 meses ingresó otra vez después de haber recibido el segundo ciclo de consolidación, debido a la presencia de mielema en sangre periférica, blastos y núcleos de megacariocitos. Con el diagnóstico de LMA M7, se inició tratamiento quimioterápico según protocolo del CETLAM, con un primer ciclo de inducción según esquema IdICE. Tras este primer ciclo se obtuvo una remisión completa, y se continuó con el tratamiento de consolidación.

Los controles con mielograma mostraron, por citología, una remisión completa, pero el estudio inmunofenotípico detectó enfermedad mínima residual con marcadores mieloides que suponían el 0,47%. Al no disponer de hermanos HLA idénticos se decidió la realización de un autotrasplante de progenitores hematopoyéticos.

A los 7 meses, tras haber conseguido la autorización de la AGEMED para la utilización del GO 5 mg como uso compasivo, se llevó a cabo el tratamiento sin incidencias destacables. Dos meses más tarde se realizó el TASP con acondicionamiento esquema BuCy4 y profilaxis del sistema nervioso central. A los 3 meses ingresó para la administración de la consolidación con GO 5 mg. En este momento los estudios moleculares de enfermedad mínima residual eran negativos. A los 14 meses del diagnóstico inicial, se le practicaron nuevos estudios que demostraron una recaída. Con diagnóstico de leucemia bifenotípica aguda, se inició un nuevo esquema de tratamiento.

- C. Paciente de 42 años, que en agosto de 2006 es remitido a este hospital para el tratamiento de una LMA con infiltración blástica del 70% en MO.

A los 3 días se inició tratamiento quimioterápico de inducción esquema IdICE según protocolo del grupo CETLAM, con posterior tratamiento de consolidación.

A los 5 meses del diagnóstico, tras haber conseguido la autorización de la AGEMED para la utilización del GO 5 mg como uso compasivo, se llevó a cabo la administración, sin incidencias destacables, como tratamiento previo a un TASP, debido a la ausencia de un donante HLA idéntico. A los 7 meses se le diagnosticó una recidiva de la leucemia iniciándose en ese momento tratamiento de rescate, y no se administró la segunda dosis de GO.

Discusión

Ensayos clínicos (EC) en fase II demostraron que el uso del GO en 2 dosis únicas de 9 mg/m², administradas con un intervalo de 14 días, producía la completa remisión de aproximadamente el 30% de los pacientes en recaída de la LMA con menor toxicidad. Basándose en estos resultados, el gentuzumab fue aprobado por la FDA en mayo del 2000 para el tratamiento de pacientes mayores de 60 años en recaída de la LMA³.

Otro estudio confirmó que GO es clínicamente activo en niños con LMA CD33+ refractaria o en recaída. En monoterapia indu-

jo una tasa de respuesta del 25-30%, similar a lo observado en adultos⁴. En un EC reciente, se combinó GO con un régimen quimioterápico intenso como primera línea de tratamiento para la LMA en 72 pacientes de 17 a 59 años⁵.

Los efectos adversos más frecuentes del tratamiento con GO son: fiebre (82%), náuseas (68%), trombocitopenia (50%), leucopenia (47%), diarrea (32%), disnea (26%), sepsis (26%), alteraciones de las pruebas hepáticas (24%) e hipotensión (20%)¹. Cuando se administra GO en monoterapia a dosis de 9 mg/m² se produce enfermedad hepática venooclusiva en aproximadamente el 5% de los pacientes, especialmente cuando la administración se realiza en un intervalo cercano a un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Otro estudio sugirió que la incidencia aumentaba cuando el trasplante se llevaba a cabo antes de los 3 meses y medio después de la administración de GO. Hay estudios que han demostrado que la administración de dosis menores de GO (6 o 7,5 mg/m²) o dosis fraccionadas (3 mg/m²), son igualmente efectivas y mejor toleradas que las de 9 mg/m². Se están ensayando combinaciones de GO con regímenes quimioterápicos de inducción o en terapia posremisión que parecen prometedoras⁶⁻⁹.

En otro estudio realizado, GO demostró un potencial efecto como componente de los regímenes de inducción o consolidación en adultos y niños, y fue bien tolerado por la mayoría de los pacientes¹⁰.

De los 3 casos estudiados, solamente 1 paciente terminó el tratamiento con éxito. Sería necesario utilizar GO en un mayor número de pacientes con la indicación de uso compasivo para comprobar la eficacia del medicamento.

**E. Fernández Cañabate^a, M. Longoni Merino^a,
C. Estany Raluy^b y R. Pla Poblador^a**

^aServicio de Farmacia. Hospital Mútua de Terrassa.
Barcelona. España.

^bServicio de Oncohematología. Hospital Mútua de Terrassa.
Barcelona. España.

Bibliografía

1. Drug Evaluation Monograph (Gemtuzumab Ozogamicin). Drugdex a System. Micromedex Computerized Clinical Information System. Vol.121. Englewood. Colorado (expires 9/2007).
2. Alvarado Y, Tsimberidou A, Kantarjian H, Cortés J, García-Manero G, Faderl S, et al. Pilot study of mylotarg, idarubicin and cytarabine combination regimen in patients with primary resistant or relapsed acute myeloid leukemia. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2003;51: 78-90.
3. Van der Velden VHJ, Van Dongen JJM. Effectiveness of gemtuzumab ozogamicin (Mylotarg) treatment: cellular and systemic determinants. *EJHP Science*. 2006;12:118-22.
4. Brethon B, Auvrignon A, Galambus C, Yakouben K, Leblanc T, Bertrand Y, et al. Efficacy and tolerability of gemtuzumab ozogamicin (anti-CD33 monoclonal antibody, CMA-676, Mylotarg®) in children with relapsed/refractory myeloid leukemia. *BMC Cancer*. 2006;6:172.
5. Kell WJ, Burnett AK, Chopra R, Yin JAL, Clark RE, Rohatiner A, et al. A feasibility study of simultaneous administration of gemtuzumab ozogamicin with intensive chemotherapy in induction and consolidation in younger patients with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2003;102: 4277-83.

6. Stasi R, Evangelista ML, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. Gemtuzumab ozogamicin in the treatment of acute myeloid leukemia. *Cancer Treat Rev.* 2008;34:49-60.
7. Taksin AL, Legran O, Raffoux E, de Revel T, Thomas X, Contentin N, et al. High efficacy and safety profile of fractionated doses of Mylotarg as induction therapy in patients with relapsed acute myeloblastic leukemia: a prospective study of the alfa group. *Leukemia.* 2007;21:66-71.
8. Zwaan CM, Reinhardt D, Corbacioglu S, van Wering ER, Böklerink JPM, Tissing WJE, et al. Gemtuzumab ozogamicin: first clinical experiences in children with relapsed/refractory acute myeloid leukemia treated on compassionate-use basis. *Blood.* 2003;101:3868-71.
9. Arceci RJ, Sande J, Lange B, Shannon K, Franklin J, Hutchinson R, et al. Safety and efficacy of gemtuzumab ozogamicin in pediatric patients with advanced CD33+ acute myeloid leukemia. *Blood.* 2005;106:1183-8.
10. Eom KS, Kim HJ, Min WS, Lee S, Min CK, Cho BS, et al. Gemtuzumab ozogamicin in combination with attenuated doses of standard induction chemotherapy can successfully induce complete remission without increasing toxicity in patients with acute myeloid leukemia aged 55 or older. *Eur J Haematol.* 2007;79:398-404.

Formulación de glicopirrolato tópico en hiperhidrosis

Sr. Director:

La hiperhidrosis se define como una secreción excesiva de sudor, más allá de la necesaria para el control de la termorregulación. Se considera que hay hiperhidrosis cuando el sudor es clínicamente notorio o cuando hay una respuesta excesiva a estímulos térmicos, farmacológicos o emocionales. Se trata de una afección discapacitante y socialmente embarazosa que causa una pérdida de calidad de vida para los pacientes¹. La hiperhidrosis se puede clasificar en primaria (idiopática o esencial), secundaria a otras enfermedades o fármacos, localizada, regional o generalizada².

Las causas más habituales de hiperhidrosis generalizada incluyen infecciones, neoplasias (linfoma de Hodgkin), enfermedades neurológicas (síndromes de Riley-Day), alteraciones metabólicas (diabetes mellitus, menopausia) y medicamentos (propranolol, pilocarpina, venlafaxina y antidepresivos tricíclicos, entre otros).

En la hiperhidrosis focal o primaria hay un exceso de sudor en manos, pies, cara y axilas, siendo sus causas más frecuentes las alteraciones olfativas, gustativas, la enfermedad de Raynaud y el síndrome de Frey, entre otras.

Hay varias modalidades de tratamiento para la hiperhidrosis, entre las que destacan los tratamientos tópicos (aluminio cloruro hexahidrato, ácido tánico 2-5%, formalina 5-20% o glutaraldehído al 10%, entre otros), sistémicos (tranquilizantes, anticolinérgicos, toxina botulínica y antagonistas de los canales de calcio), la simpatectomía y la iontoforesis³.

Glicopirrolato es un agente sintético anticolinérgico de amonio cuaternario diseñado en 1960 por Bernard et al en la búsqueda de un fármaco que tuviera los efectos terapéuticos de la atropina y careciera de los efectos secundarios de ésta. Por su efecto bloqueador colinérgico, igual que la atropina, y antiespasmódico

directo de la musculatura lisa, se emplea como terapia adjunta del broncoespasmo y úlcera péptica, aunque en España no está disponible en ninguna presentación para ninguna de estas indicaciones.

Por su acción anticolinérgica se emplea como fórmula magistral en nuestro hospital en el tratamiento tópico de la hiperhidrosis focal o primaria. Glicopirrolato como producto se puede adquirir en España a través de 2 proveedores diferentes, Fagron Ibérica y Chemswiss Ibérica S.L.

Hay varias posibilidades de formular glicopirrolato para el tratamiento tópico de la hiperhidrosis, entre las que destaca la solución y la crema. Las concentraciones de los preparados pueden oscilar entre el 0,5 y el 2%, en función de la hiperhidrosis.

La solución acuosa, de muy fácil elaboración, se realiza pesando la cantidad necesaria de glicopirrolato (en función del porcentaje deseado) y disolviéndola en agua destilada en cantidad suficiente para 100 ml. Se envasa en frascos de topacio, y se debe conservar en nevera y proteger de la luz. Su estabilidad medida mediante control visual y de pH es de 3 meses tras su elaboración⁴.

Para la formulación magistral en crema se pesa la cantidad necesaria de glicopirrolato para conseguir el porcentaje deseado y se mezcla con propilenglicol en cantidad suficiente hasta formar una pasta. Una vez formada, se añade a una crema base de fase externa acuosa en cantidad suficiente para 100 g, mezclando en mortero hasta quedar sin grumos. Se envasa en tubos de aluminio de 100 g y se debe conservar en frigorífico, se recomienda su utilización antes de 60 días tras su elaboración⁵.

Los resultados clínicos obtenidos en el tratamiento tópico de hiperhidrosis con glicopirrolato son satisfactorios, ha mostrado su efectividad en el tratamiento de hiperhidrosis craneofacial y gustatoria^{4,6}, y presenta pocos efectos adversos típicos de su administración, como urticaria, taquicardia, nerviosismo o retención urinaria⁷.

En nuestro hospital, la fórmula magistral de glicopirrolato se elabora desde julio de 2006 a petición del servicio de dermatología en forma de solución acuosa tópica. Hasta la fecha se han tratado en nuestro hospital unos 90 pacientes, y ha demostrado ser una terapia efectiva y segura para el tratamiento de la hiperhidrosis, según trabajo presentado en el congreso de la SEFH del año 2007⁸.

Los principales inconvenientes para su formulación son el coste y la dificultad en la obtención del producto. En cuanto al coste, hay importantes diferencias de precio entre los 2 proveedores que conocemos, y en el mejor de los casos un envase que contiene 100 g de glicopirrolato USP cuesta unos 4.000 €, por lo que el tratamiento con glicopirrolato debe reservarse a los pacientes que no hayan respondido a otros tratamientos previos. El coste que supone esta terapia para nuestro hospital es de unos 7.000 € al año. A pesar del elevado coste, estos proveedores no siempre disponen de glicopirrolato en *stock*, y son necesarios pedidos que, en algunos casos, pueden tardar incluso meses en servirse.

En conclusión, las formulaciones de glicopirrolato se presentan como una alternativa al parecer segura y efectiva en el trata-