

Existe una relación temporal entre la administración del fármaco y la aparición de la reacción adversa, dado que la medicación se administró previamente a la aparición del episodio adverso y además la reacción mejoró con la retirada del medicamento. No parece que la reacción esté relacionada con otro medicamento, aunque puede que la aparición anterior de la EPP debido a la DLP haya influido en la reaparición de la reacción.

La relación de causalidad entre DLNP y EPP fue clasificada de probable aplicando el algoritmo de Karl-Lasagna modificado. Tras realizar una consulta en la base de datos del Sistema Español de Farmacovigilancia (FEDRA) encontramos 2 notificaciones de sospecha de aparición de EPP en el caso de la DLP, y una única (el presente caso) en el caso de la DLNP.

El caso descrito es el primer caso recogido en la base FEDRA, por lo que conviene resaltar la importancia de la notificación de las reacciones adversas para evaluar la seguridad de los medicamentos una vez comercializados.

Bibliografía

1. Waterhouse DN, Tardi PG, Mayer LD, Bally MB. A comparison of Liposomal Formulations of Doxorubicin with Drug Administered in Free Form: Changing Toxicity Profiles. *Drug Saf.* 2001;24:903–20.

2. *Ficha técnica del Myocet*[®]. Laboratorio Cephalon Europe; 2001.
3. Lorusso D, Di Stefano A, Carone V, Fagotti A, Piscconti S, Scambia G. Pegylated liposomal doxorubicin-related palmar-plantar erythrodysesthesia ('hand-foot' syndrome). *Ann Oncol.* 2007;18:1159–64.
4. Ranson MR, Carmichael J, O'Byrne K, Stewart S, Smith D, Howell A. Treatment of advanced breast cancer with sterically stabilized liposomal doxorubicin: results of a multicenter phase II trial. *J Clin Oncol.* 1997;15:3185–91.
5. Delgado Tellez L, Campos Fernández de Sevilla MA, Tutau F. Sorafenib: eficacia frente seguridad. Prevención del síndrome mano-pie. *Farm Hosp.* 2009;33:288–9.
6. Marty M. Liposomal doxorubicin (Myocet[®]) and conventional anthracyclines: a comparison. *Breast.* 2001;10 Suppl. 2:28–33.
7. *Ficha técnica del Caelyx*[®]. Laboratorio Schering Plough Europe; 1997.

E. Tamayo-Orbegozo*, A. Iruin-Sanz, E. Oñate-Muzás y G. Segrelles-Bellmunt

Servicio de Farmacia, Hospital de Navarra, Navarra, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: estitamayo@hotmail.com (E. Tamayo-Orbegozo).

doi: 10.1016/j.farma.2010.03.002

Clofarabina para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda

Clofarabine for treatment of acute lymphoblastic leukaemia in adults

Sr. Director:

La clofarabina es un análogo de nucleósido de purina de segunda generación con un triple mecanismo de acción: se incorpora a la cadena de ADN impidiendo su síntesis y reparación, inhibe la ribonucleótido reductasa, e induce de manera directa la apoptosis al alterar la membrana mitocondrial, permitiendo la liberación del citocromo c¹. La EMEA ha autorizado su uso en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que hayan presentado una recidiva, o sean refractarios al tratamiento, tras haber recibido un mínimo de 2 regímenes de tratamiento previos, y para los que no exista ninguna otra opción terapéutica que permita prever una respuesta duradera².

La LLA es la neoplasia más frecuente en niños y adolescentes, pero hasta una tercera parte de los casos corresponden a pacientes adultos. Las altas tasas de respuesta obtenida durante la edad pediátrica, cercanas al 80%, contrastan con las de los pacientes adultos, que a pesar del uso de trasplante de células madre hematopoyéticas, rara vez superan el 40%³.

El tratamiento de la LLA es agresivo y de larga duración, con una terapia de inducción-remisión, seguida por una fase

de consolidación, y un tratamiento de mantenimiento para eliminar la enfermedad residual. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas puede ser una alternativa curativa en pacientes con expectativas de un prolongado periodo de supervivencia libre de enfermedad. La clofarabina ha demostrado eficacia en pacientes pediátricos con LLA en recaída, pudiéndose alcanzar remisión completa y en consecuencia, posibilitando la opción del trasplante⁴. La alta tasa de recaída en adultos hace necesario el desarrollo de nuevas terapias que proporcionen respuestas duraderas y ofrezcan la misma posibilidad en estos pacientes.

Describimos los casos de dos pacientes adultos con LLA refractaria tratados con clofarabina.

Descripción de casos

Caso 1

Varón de 38 años diagnosticado de LLA de alto riesgo, Fildelfia negativo. En el momento del diagnóstico presentaba leucocitosis de 104.000 células/mm³. El examen del líquido cefalorraquídeo no mostró afectación cerebroespinal.

El paciente fue tratado según el protocolo PETHEMA LAL-alto riesgo/2003⁵, alcanzando la remisión completa tras 2 ciclos de inducción y tres de consolidación. Posteriormente fue sometido a trasplante alogénico de precursores hematopoyéticos de sangre periférica de un donante HLA idéntico.

Dos años después del primer tratamiento se objetivó una recidiva con infiltración testicular que fue tratada con cirugía y quimioterapia según protocolo hiper-CVAD (ciclo-

fosfamida, vincristina, doxorubicina y dexametasona), sin obtenerse respuesta. El paciente recibió una tercera línea según el esquema FLAG-IDA (fludarabina, citarabina, factor estimulante de colonias e idarubicina), alcanzándose remisión completa tras 2 ciclos. Recibió infusiones de linfocitos del donante HLA idéntico como tratamiento de consolidación, ante la ausencia de un donante no emparentado.

Un año y medio después de la recidiva, el paciente presentó una segunda recaída con afectación ganglionar y orofaríngea. Ante la falta de alternativas terapéuticas se solicitó el empleo de clofarabina en modalidad de uso compasivo (UC). Tras la autorización de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), se inició el siguiente esquema de tratamiento: citarabina 1.000 mg/m²+clofarabina 40 mg/m², días 1 a 5. El paciente solamente recibió un ciclo debido al desarrollo de pancitopenia. La situación clínica del paciente empeoró progresivamente, falleciendo un mes después del inicio del tratamiento con clofarabina por una aspergilosis invasora.

Caso 2

Varón de 35 años diagnosticado de LLA de alto riesgo, Filadelfia negativo. En el momento del diagnóstico presentaba leucocitosis de 43.000 leucocitos/mm³, sin afectación cerebrospinal.

El paciente fue tratado según el protocolo PETHEMA LAL- alto riesgo/2003⁵, alcanzando remisión completa tras 2 ciclos de inducción. A continuación comenzó el régimen de consolidación como terapia de mantenimiento.

En el tercer ciclo de consolidación el paciente presentó una recidiva, objetivada por la presencia en médula ósea de una población blástica con inmunofenotipo de estirpe linfoide, semejante a la presente al diagnóstico. Esta recidiva se trató según protocolo hiper-CVAD, junto profilaxis del sistema nervioso central con metotrexato y citarabina intratecal. Tras el primer ciclo, se obtuvo remisión completa.

Dos meses después de la misma, se programó un trasplante alogénico de donante no emparentado, que no pudo realizarse ante la aparición de una segunda recaída. Tras fracaso de un ciclo según el protocolo FLAG-IDA, se procedió al tratamiento con citarabina 3.000 mg/m² días 1 a 5+idarubicina 40 mg/m² día 1. El día +20 se reevaluó la enfermedad, persistiendo blastos en sangre periférica.

Se solicitó el empleo de clofarabina en UC con el fin de inducir una respuesta suficiente para realizar el trasplante, con la mínima toxicidad. El paciente recibió un ciclo de clofarabina 40 mg/m² los días 1 a 5, sin obtenerse respuesta. El paciente falleció un mes después del inicio del tratamiento con clofarabina.

Discusión

La clofarabina ha demostrado actividad *in vitro* sobre linfoblastos y mieloblastos, en leucemias agudas tanto en el diagnóstico inicial como en las recidivas, en niños y en adultos, lo que sugiere su potencial para el tratamiento de pacientes con leucemias agudas en recaída⁶.

Los datos disponibles en el tratamiento de la LLA en adultos son limitados. Un estudio en fase II en adultos con leucemia mieloblástica aguda, síndrome mielodisplásico,

leucemia mieloide crónica en fase aguda y LLA, demostró que la clofarabina presenta una actividad significativa. La tasa de respuesta en los 12 pacientes con LLA fue de un 17%, dato similar a los obtenidos en estudios en pacientes pediátricos⁷.

Estudios farmacocinéticos sugieren que la inhibición de la replicación del ADN producida por la clofarabina es dosis dependiente. Aunque en la población pediátrica se administran dosis de 50 mg/m²/d durante 5 días, la dosis máxima tolerada establecida para adultos es de 40 mg/m²/d. En un estudio realizado en 3 pacientes adultos con LLA refractaria tratados con clofarabina 52 mg/m² durante 5 días, se obtuvo respuesta con una toxicidad mínima³, lo cual sugiere que quizás esta sea la dosis más eficaz en adultos.

Otros autores han demostrado que la asociación de clofarabina (40 mg/m² días 2 a 6) y citarabina (1.000 mg/m² días 1 a 5) en pacientes adultos es segura y eficaz, obteniéndose una respuesta global del 38% en pacientes con leucemia aguda o síndrome mielodisplásico de alto riesgo⁸. Además de su actividad antileucémica, la clofarabina aumenta la eficacia de citarabina al aumentar los niveles de citarabina trifosfato en la célula leucémica, lo que podría mejorar los resultados respecto a su empleo en monoterapia aunque su uso está limitado por la mayor toxicidad.

Asimismo, las respuestas duraderas a clofarabina observadas en pacientes pediátricos, que permiten proceder al trasplante⁴, invitan a la investigación en pacientes adultos de su posible papel como fármaco que, además de inducir la remisión de la enfermedad, posibilite la realización del mismo.

En conclusión, la clofarabina no fue efectiva en el tratamiento de la LLA de los pacientes estudiados. Los datos que apoyan el uso de clofarabina en esta patología en adultos son muy limitados, siendo necesaria la realización de ensayos clínicos que determinen qué grupo de pacientes puede beneficiarse del tratamiento con este fármaco.

Bibliografía

1. Faderl S, Gandhi V, Keating MJ, Jeha S, Plunkett W, Kantarjian HM. The role of clofarabine in hematologic and solid malignancies-development of a next-generation nucleoside analog. *Cancer*. 2005;103:1985-95.
2. Steinherz PG, Meyers PA, Steinherz LJ, Jeha S. Clofarabine induced durable complete remission in heavily pretreated adolescents with relapsed and refractory leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29:656-8.
3. McGregor BA, Brown AW, Osswald MB, Savona MR. The use of higher dose clofarabine in adults with relapse acute lymphoblastic leukemia. *Am J Hematol*. 2009;84:228-30.
4. Jeha S, Gaynon PS, Razzouk BI, Franklin J, Kadota R, Shen V, et al. Phase II study of clofarabine in pediatric patients with refractory or relapsed acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2006;24:1917-23.
5. Protocolo PETHEMA LAL-AR/2003. [consultado 3/5/2009]. Disponible en: <http://www.pethema.org/>.
6. Styczynski J, Gil L, Derwich K, Wachowiak J, Balwiercz W, Badowska W, et al. Comparison of clofarabine activity in childhood and adult acute leukemia: individual tumor response study. *Anticancer Res*. 2009;29:1643-50.
7. Kantarjian H, Gandhi V, Cortes J, Verstovsek S, Du M, Garcia-Manero G, et al. Phase 2 clinical and pharmacologic study of

clofarabine in patients with refractory or relapsed acute leukemia. *Blood*. 2003;102:2379–86.

8. Faderl S, Gandhi V, O'Brien S, Bonate P, Cortes J, Estey E, et al. Results of a phase 1-2 study of clofarabine in combination with cytarabine (ara-C) in relapse and refractory acute leukemias. *Blood*. 2005;105:940–7.

B. Rodríguez Vargas*, M. Sánchez Cuervo y
T. Bermejo Vicedo

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: brodriguez.hrc@salud.madrid.org
(B. Rodríguez Vargas).

doi: 10.1016/j.farma.2010.02.005

Grado de satisfacción del médico con el programa Consúltenos

Doctors' level of satisfaction with the *Consúltenos* (Consult us) programme

Sr. Director:

Se ha reflejado en diversos trabajos la evidencia del elevado número de errores de medicación producidos en las transiciones asistenciales^{1–3}. Múltiples factores pueden influir en ello: la discontinuidad de la información entre atención primaria y especializada, el cambio de responsable del paciente o la falta de registros únicos de salud.

La implantación de programas para aumentar la seguridad en el uso de los medicamentos es cada vez más generalizada en los hospitales. En este sentido, numerosos organismos internacionales, como la Joint Commission on Accreditation of Health-Care Organization (JCHAO), la World Health Organization, o el National Institute for Health and Clinical Excellence, han establecido recomendaciones al respecto^{4,5}. En concreto, la JCHAO considera la conciliación de la medicación uno de los requisitos para la acreditación por este organismo desde 2005⁶.

Al alta hospitalaria pueden producirse cambios en la medicación habitual del paciente, siendo frecuente no referir en el informe de alta el listado completo de la medicación del paciente: la prescrita en el momento de la salida del hospital y la crónica.

El servicio de farmacia del hospital Arnau de Vilanova de Valencia participa desde abril de 2006 en el programa CONSÚLTENOS. Este programa es el resultado de una iniciativa de la Sociedad Valenciana de Farmacia Hospitalaria y está financiado por la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana. Los objetivos del mismo son: realizar la conciliación de la medicación preingreso y postingreso e informar al paciente de los aspectos más relevantes del tratamiento nuevo prescrito al alta hospitalaria y del habitual. La actividad se realiza en los servicios de cirugía general y del aparato digestivo, urología y cirugía ortopédica y traumatología, ya que tradicionalmente se ha considerado que los servicios quirúrgicos, por su propia idiosincrasia, presentan un menor conocimiento de los fármacos que las especialidades médicas.

En el primer año de trabajo se informó a 1.451 pacientes, a los cuales se les realizó una encuesta de satisfacción. El resultado de la misma fue muy positivo, alcanzándose una puntuación global de 4,6 sobre 5⁷.

Conocido el grado de satisfacción de los pacientes, nos planteamos averiguar la opinión de los facultativos de los servicios clínicos en los que desarrollamos el programa. Nuestro objetivo fue analizar el conocimiento del mismo y su valoración de esta actividad asistencial.

Se diseñó una encuesta de satisfacción con 9 preguntas para: medir el grado de conocimiento del programa (pregunta 1), su opinión sobre los resultados en el paciente (preguntas 2, 3 y 4), la valoración parcial de diferentes aspectos de nuestro trabajo (preguntas 5, 6, 7 y 8), y la valoración global del programa (pregunta 9).

El diseño corresponde a una escala, donde los facultativos expresaron su opinión eligiendo para cada cuestión entre los criterios: nada, poco, regular, bastante o mucho. Se distribuyó la encuesta en los servicios de cirugía ortopédica y traumatología, urología y cirugía general, explicando, previamente al jefe de servicio el objetivo de la misma. La encuesta fue auto-cumplimentada y anónima.

La encuesta fue cumplimentada en julio de 2009 por 31 facultativos especialistas. En cuanto al grado de participación, en el servicio de cirugía general fue del 100% (13 facultativos), en urología del 88% (7 facultativos), y en traumatología del 85% (11 facultativos). Esta diferencia puede explicarse ya que algunos facultativos de los 2 últimos solo realizaban guardias en el centro. Los resultados de la misma se muestran en la *tabla 1*.

Analizando las respuestas obtenidas, en relación a la pregunta 1, sobre el conocimiento general del programa, se evidencia que más de la mitad de los facultativos (61,3%) afirmó conocer poco el programa.

En cuanto a si los pacientes comprendían mejor su tratamiento, mejoraba los resultados clínicos en el paciente y su seguridad, un elevado porcentaje de médicos (83–93%) opinó: mucho o bastante.

Respecto a la valoración de diversos aspectos del programa, encontraron muy importante la entrega de información escrita sobre la medicación y la revisión del tratamiento prescrito al alta hospitalaria.

A partir de estos resultados, el farmacéutico especialista que lleva a cabo el programa realizó una sesión general en el hospital, para difundir los objetivos del mismo, la sistemática de trabajo, así como ejemplos de las discrepancias encontradas.

Se puede concluir de estos resultados que el grado de satisfacción por parte de los facultativos de los servicios donde llevamos a cabo el programa CONSÚLTENOS fue muy elevado. La valoración fue muy positiva, completando así los resultados obtenidos en las encuestas realizadas a los