

La respuesta clínica al tratamiento se evaluó, durante un periodo de 4-6 meses, por los cambios en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y disminución de la lesión en el fondo del ojo por imagen angiográfica y por OCT (*optical coherent tomography*) (fig. 1). Se evaluaron los resultados de un total de 3 inyecciones administradas a cada paciente. Con los datos obtenidos se llevó a cabo un análisis estadístico descriptivo por SPSS 12.0. Además, se tuvieron en cuenta los acontecimientos adversos.

De los 10 pacientes, 7 ya habían recibido otros tratamientos previos diferentes al bevacizumab, sin éxito (terapia fotodinámica, terapia fotodinámica + triamcinolona intravítrea o termoterapia transpupilar); los otros 3 pacientes restantes no recibieron ningún otro tratamiento anterior para tratar la DMAE.

La media de edad de los pacientes fue de 76,4 años con una desviación típica de $\pm 11,4$; la media de la agudeza visual corregida (MAVC) al inicio del estudio fue de 0,08 con una desviación típica de $\pm 0,11$, mientras que la media de la agudeza visual corregida al final del estudio fue de 0,17 con una desviación típica de $\pm 0,28$.

De los 10 pacientes tratados, tres experimentaron una mejoría de la agudeza visual corregida al final del tratamiento con respecto al inicio del mismo. Seis de ellos experimentaron cierre de la lesión ocular. En los cuatro pacientes restantes no se observó cierre de la lesión tras la tercera inyección, aunque sí se les apreció mejoría, no descartándose que con posteriores inyecciones se pudiera producir el cierre.

El estudio de las variaciones de la MAVC al inicio y al final del estudio por muestras relacionadas mediante el test de Wilcoxon no alcanzó significación estadística ($p = 0,106$), dado el escaso número de datos.

En ninguno de los pacientes se observaron reacciones adversas ni se les hubo de interrumpir el tratamiento. Al final del estudio, a los pacientes en los que se había observado cierre de la lesión se puso fin al tratamiento, mientras que en aquellos en los que la lesión aún no había cerrado pero que sí tenían una considerable mejoría de la lesión no se descartaron más inyecciones con el fin de lograr el cierre de la misma.

Discusión

Nuestro estudio no encontró diferencias con significación estadística; sin embargo, es posible que se pudieran haber encontrado con una muestra y un seguimiento mayor de pacientes. Sin embargo, se puede afirmar que los resultados son clínicamente significativos, especialmente si tenemos en cuenta que, de estos 10 pacientes, en siete ya se habían aplicado otros tratamientos clásicos y no se había obtenido mejoría alguna, ni en la lesión de fondo de ojo ni en la agudeza visual.

Seis pacientes presentan cierre de la lesión, lo cual puede considerarse un éxito terapéutico. Tres de ellos incluso mejoran la agudeza visual, situación clínica difícil de conseguir con las terapias previas, y sólo ha sido demostrada en ensayos clínicos para ranivizumab. Por todo ello, es posible afirmar que la elaboración del bevacizumab intravítreo no es complicada, si se dispone de los medios adecuados para su realización y para el con-

trol de las condiciones estériles; también que los resultados en la DMAE húmeda justifican su utilización cuando otras alternativas clásicas no dan resultado. No obstante, se precisa una serie mayor de pacientes y prolongar el seguimiento del estudio para obtener unos resultados que sean estadísticamente significativos y acordes con multitud de estudios publicados de grupos investigadores que muestran unos resultados favorables en el uso de bevacizumab intravítreo en la DMAE neovascular.

L. Ordóñez Fernández^a, M.L. Celemín Viñuela^a,
C. Fernández Lisa^b, A. García Alonso^b, M. Fonolla Gil^b
y E. Fernández Bustillo^c

^aServicio de Farmacia. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. ^bServicio de Oftalmología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. ^cUnidad de Estadística. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España.

Bibliografía

1. Monzón Moreno A. Bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad. *Farm Hosp*. 2006;30:387-8.
2. Bom Aggio F, Eid Farah M, Melo GB. Intravitreal bevacizumab for occult choroidal neovascularization with pigment epithelium in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:713-4.
3. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:363-72.
4. Ladewig MS, Ziemssen F, Jaissle G, Helb HM, Scholl HP, Eter N, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologie*. 2006;103:463-70.
5. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:495-511.
6. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Noureddin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:1-9.
7. Jonas JB, Harder B, Spandau UH, Kamppe Ba, Sauder G. Bevacizumab for occult subfoveal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:774-5.

Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa

Sr. Director:

Se estima que más de un 80% del 5-fluorouracilo (5-FU) administrado es detoxificado a través de la ruta catabólica de las pirimidinas¹. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD; EC 1.3.1.2.) es la enzima limitante de esta degradación y tiene un papel crítico tanto en la efectividad antineoplásica como en la toxicidad del 5-FU. Así, una actividad intratumoral incrementada de la DPD se correlaciona con un aumento del aclaramiento de 5-FU y resistencia al mismo. Contrariamente, una actividad disminuida de la DPD conlleva un descenso en la tasa de catabolismo del 5-FU con el consiguiente aumento de su toxicidad.

En general, la toxicidad relacionada con la administración de 5-FU incluye síntomas gastrointestinales, mielosupresión y excepcionalmente (< 1%) neurotoxicidad. En los sujetos con déficit de DPD, la administración de 5-FU desencadena un cuadro similar al que tendría lugar en una situación de sobredosificación accidental, incluyendo fiebre (asociada a una marcada neutropenia), mucositis, estomatitis y diarrea. En los casos más graves aparecen complicaciones neurológicas tales como ataxia cerebelar, alteraciones de la función cognitiva y disminución del nivel de consciencia llegando a presentarse un estado comatoso e incluso la muerte.

A continuación se describe un caso de toxicidad grave tras la administración de 5-FU a un paciente con una deficiencia congénita de DPD.

Descripción del caso

Varón de 64 años diagnosticado de adenocarcinoma de la unión rectosigma pT₄N₂M₀ y sometido a rectosigmoidectomía y diverticullectomía en el año 2005.

Un mes más tarde inicia tratamiento adyuvante según esquema FOLFOX (oxaliplatino 85 mg/m² i.v. día 1, leucovorin 200 mg/m² i.v. días 1 y 2, 5-FU 400 mg/m²/día en bolo i.v. día 1 y 5-FU 1.200 mg/m² en perfusión continua de 48 h). Trece días después, precisa ingreso hospitalario por presentar toxicidad gastrointestinal grado 4 (según criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del National Cancer Institute, versión 3.0), leucopenia intensa con neutropenia febril grado 4 (190 leucocitos/μl y 52 neutrófilos/μl) y trombocitopenia grado 4 (33 × 10³ plaquetas/μl). Se procede a la administración de filgrastim (G-CSF) y tratamiento antibiótico, siendo dado de alta a los 10 días.

Dada la mala tolerancia al primer ciclo, se decide cambiar el tratamiento al esquema de la Clínica Mayo disminuyendo la dosis de 5-FU un 20% para minimizar la toxicidad. A los 2 meses, se administra el primer ciclo: 5-FU 425 mg/m² en bolo i.v. días 1-4 y leucovorin 20 mg/m² i.v. días 1-4. A los 8 días el paciente ingresa al presentar un nuevo episodio febril asociado a leucopenia y neutropenia grado 4 (650 leucocitos/μl y 13 neutrófilos/μl), mucositis y diarrea grado 3 y toxicidad cutánea que se manifiesta con púrpura en los miembros inferiores y dorso de las manos y descamación generalizada. Se instaura tratamiento antibiótico, G-CSF y nutrición parenteral. A los 19 días, coincidiendo con la recuperación de la aplasia, el paciente sufre un deterioro progresivo del nivel de consciencia hasta un estado semicomatoso e insuficiencia respiratoria, por lo que es trasladado a la unidad de cuidados intensivos (UCI) precisando ventilación asistida. La TAC craneal no evidencia lesiones. Durante su estancia en UCI desarrolla tres episodios de crisis tónico-clónicas tratadas con fenitoína y ácido valproico. Tras su estabilización, el paciente es trasladado a planta donde persiste la encefalopatía, la somnolencia y la desorientación. El paciente presenta, además, polineuropatía periférica en extremidades inferiores, cuadriplejía flácida y atrofia muscular importante.

Dada la toxicidad intensa manifestada a nivel de múltiples órganos se sospecha deficiencia de DPD y se inicia terapia con tiarina y corticoides. A los cuatro meses de la intervención quirúrgica se confirma el déficit enzimático de DPD por el laboratorio de referencia. Durante los meses siguientes, el paciente experimenta una lenta pero progresiva recuperación neurológica entorpecida por múltiples procesos infecciosos.

A los 11 meses la TAC toracoabdominal evidencia progresión tumoral con metástasis hepáticas y pulmonares. Dada la situación global del paciente, se desestima tratamiento activo y es remitido a la unidad de cuidados paliativos.

Discusión

Desde que en 1985 Tuchman et al² publicaran el primer caso de toxicidad grave por 5-FU asociada a hiperpirimidinuria familiar, en la literatura médica se han ido recogiendo distintos casos de pacientes expuestos a 5-FU que presentaron una toxicidad desproporcionada relacionada con una deficiencia de DPD³.

El déficit total de DPD constituye una rara enfermedad autosómica recesiva que se manifiesta en la primera infancia y se caracteriza por déficit neurológico, retraso mental, convulsiones e hiperuraciluria. Sin embargo, la deficiencia parcial de DPD, cuya prevalencia se estima en un 3-5% en la población general, no se manifiesta fenotípicamente hasta que se produce la exposición a 5-FU. Para determinar el impacto clínico de la deficiencia de DPD se ha evaluado la actividad de DPD en pacientes que presentaron una toxicidad moderada-intensa tras recibir dosis estándar de 5-FU encontrándose que un 43-59% de estos pacientes presentaban una actividad reducida de DPD^{4,5}.

El diagnóstico clínico de la deficiencia de DPD resulta complejo. Éste puede llevarse a cabo mediante la determinación cromatográfica de niveles altos de uracilo y timidina en plasma y orina, el análisis radioenzimático de la actividad de la DPD en las células mononucleares y/o mediante la cuantificación de la enzima a partir del ARN total en sangre. Recientemente se ha desarrollado un análisis fenotípico, "prueba del aliento con 2-¹³C-uracilo", que podría ser válido para el cribado previo a la exposición a 5-FU de individuos con deficiencia de DPD. En los últimos años también se han desarrollado análisis genotípicos para la identificación de las variantes alélicas que codifican una DPD defectuosa⁶.

El manejo clínico de este síndrome requiere la inmediata suspensión de la administración del fármaco y la instauración de medidas agresivas de soporte. La hemodiálisis y hemoperfusión no resultan efectivas en pacientes con una función renal normal, ya que, incluso en situaciones de deficiencia completa de DPD, el 5-FU es aclarado rápidamente en la orina⁷.

Takimoto et al describieron la recuperación de un paciente con toxicidad neurológica grave asociada a una deficiencia profunda de DPD tras ser tratado con una infusión i.v. continua de 8 g/m²/día de timidina durante 3 días⁸. Sin embargo, parece que sólo es efectiva si se administra a las pocas horas de la administración del 5-FU y únicamente se encuentra disponible como producto para la investigación.

En definitiva, ante una toxicidad desproporcionada por fluoropirimidinas hay que tener presente que ésta pueda deberse a un déficit de DPD y así tomar, de forma precoz, las medidas oportunas: suspender inmediatamente la administración del fármaco y optar por otras líneas de tratamiento.

**M. López Sobella^a, M.T. Criado Illana^a,
B. Esteban Herrera^b y M.C. López Arranz^a**

^aServicio de Farmacia. Hospital General de Segovia. Segovia. España.

^bServicio de Oncología. Hospital General de Segovia. Segovia. España.

Bibliografía

1. Heggie GD, Sommadossi JP, Cross DS, Huster WJ, Diassio RB. Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile. *Cancer Res.* 1987;47:2203-6.
2. Tuchman M, Stoeckeler JS, Kiang DT, O'Dea RF, Ramnaraine ML, Mirkin BL. Familial pyrimidinemia and pyrimidinuria associated with severe fluorouracil toxicity. *N Engl J Med.* 1985;313:245-9.
3. Kubota T. 5-fluorouracil and dihydropyrimidine dehydrogenase. *Int J Clin Oncol.* 2003;8:127-31.
4. Van Kuilenburg AB, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g>a mutation. *Int J Cancer.* 2002;101:253-8.
5. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul.* 2001;41:151-7.
6. Yen JL, McLeod HL. Should DPD analysis be required prior to prescribing fluoropyrimidines? *Eu J Cancer.* 2007;43:1011-6.
7. Ezzeldin H, Diasio R. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency, a pharmacogenetic syndrome associated with potentially life-threatening toxicity following 5-fluorouracil administration. *Clin Colorectal Cancer.* 2004;4:181-9.
8. Takimoto CH, Lu ZH, Zhang R, Liang MD, Larson LV, Cantilena LR Jr et al. Severe neurotoxicity following 5-fluorouracil-based chemotherapy in a patient with dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency. *Clin Cancer Res.* 1996;2:477-81.

Documentación de las actividades asistenciales del farmacéutico: la historia farmacoterapéutica

Sr. Director:

La realización de actividades asistenciales requiere que los profesionales sanitarios involucrados en ellas cumplan con los deberes de información y de documentación clínica establecidos en la Ley 41/2002¹. Adicionalmente, disponer de registros con información acerca de la actividad asistencial resulta fundamental para evidenciar y evaluar el trabajo realizado, y así tratar de mejorar la práctica diaria.

En el ámbito profesional farmacéutico, el seguimiento farmacoterapéutico² (SFT) es considerada la actividad asistencial más importante y trascendente³. Esta práctica está destinada a evaluar y seguir los efectos de la farmacoterapia, de forma continuada, sistematizada y documentada. De esta forma, se podrán identificar,

prevenir y resolver los cambios no deseados en el estado de salud de los pacientes asociados al uso de los medicamentos² (resultados negativos asociados a la medicación [RNM]). El SFT se realiza en colaboración con el paciente y el resto del equipo de salud e incluye actuaciones que, más allá de resolver RNM, tratan de promocionar la salud de los pacientes y prevenir problemas de salud.

Respecto a la necesidad de documentar el SFT, en España³ y en Europa⁴, existen varias recomendaciones que consideran esta cuestión como un requisito ineludible a la hora de realizar esta actividad. Esto supone que los farmacéuticos deban adoptar una actitud proactiva en el diseño e implantación de sistemas de documentación, donde se organice la historia farmacoterapéutica (HFT) de los pacientes. No obstante, un aspecto determinante, para poder elaborar esta historia, es disponer de una definición clara acerca de lo que ésta es y representa. En esta dirección, en la última edición del Método Dáder de SFT⁵ publicada por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, se propone una definición concreta sobre el concepto de HFT, las pautas a tener en cuenta en su elaboración, y la información que ésta debe contener. De esta forma, se pretende orientar al farmacéutico para que documente su labor eficazmente.

Se define HFT como el conjunto de documentos, elaborados o recopilados por el farmacéutico a lo largo del proceso de asistencia al paciente, que contienen los datos, valoraciones e informaciones de cualquier índole destinados a evaluar y seguir los efectos de la farmacoterapia utilizada por el paciente.

Como apartados que deben orientar la elaboración de la HFT, se establecen:

- *Motivo de la oferta del servicio de SFT.*
- *Problemas de salud y resultados derivados de la farmacoterapia.* Incluye información clínica que permite valorar el estado de salud del paciente y los cambios que en él se producen como consecuencia del uso de los medicamentos: mediciones clínicas, síntomas y signos, eventos clínicos, muerte, así como otras valoraciones que realice el paciente sobre la evolución de sus problemas de salud.
- *Farmacoterapia del paciente.* Se anotarán las fechas de inicio y de fin de los medicamentos, las dosis, dosificación y pautas prescritas por los facultativos, y los ajustes que se realicen, las modificaciones en la forma farmacéutica y vía de administración, los médicos prescriptores, las normas de uso y administración.
- *Valoraciones del farmacéutico.* Se ha de recoger cualquier juicio elaborado por el farmacéutico acerca del estado de salud y la farmacoterapia del paciente. Estas apreciaciones suelen constituir, en multitud de ocasiones, el fundamento de las decisiones tomadas durante el SFT.
- *Planificación, evolución y resultado de las intervenciones farmacéuticas realizadas para mejorar o preservar los resultados de la farmacoterapia.* Se anotará la información relacionada con las acciones emprendidas por el farmacéutico, destinadas a conseguir los objetivos planteados con el paciente durante el SFT. Se deben registrar los cambios producidos en la conducta