



FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

TÍTULO:

**ESTUDIO DEL TRATAMIENTO CON
FLUDARABINA EN PACIENTES CON
NEOPLASIAS E INSUFICIENCIA RENAL**

Autor: Alicia Pietsch Cuesta

D.N.I.: 53843427 J

Tutor: Dña. Belén García de Santiago

Convocatoria: Febrero de 2016

❖ RESUMEN

El objetivo del estudio es determinar la adecuación del uso de Fludarabina según sus indicaciones de ficha técnica (la definición propia de ensayo de utilización).

❖ INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

La excreción renal es la vía más importante de excreción de los fármacos, siendo particularmente relevante cuando se eliminan de forma exclusiva o preferente por esta vía, en forma inalterada o como metabolitos activos. Por el contrario, es poco importante en los fármacos que se eliminan principalmente por metabolismo, aun cuando una parte sustancial de sus metabolitos inactivos se elimine por el riñón. La cantidad final de un fármaco que se excreta por la orina es la resultante de la filtración glomerular y de la secreción tubular, menos la reabsorción tubular.

Es muy importante ajustar la dosis de los fármacos cuya principal vía de excreción es la renal en casos de insuficiencia renal, ya que los fármacos tienden a acumularse en el organismo tras su administración repetida y no monitorizada y por lo tanto, incrementar el riesgo de presentar reacciones adversas y de toxicidad.

Para ajustar la dosis adecuadamente hay que medir la función renal y determinar el aclaramiento de creatinina (Cl cr):

FUNCIÓN RENAL	Cl cr hombre	Cl cr mujer
Normal	80 – 125 ml/min	75 – 115 ml/min
Insuficiencia renal leve	50 – 80 ml/min	50 – 75 ml/min
Insuficiencia renal moderada	25 – 50 ml/min	25 – 50 ml/min
Insuficiencia renal grave	< 25 ml/min	< 25 ml/min

Métodos para la medición de la función renal

El FG se mide tradicionalmente como el aclaramiento de una sustancia en el plasma. El aclaramiento puede definirse como el volumen de plasma que se depura completamente de una sustancia en relación con el tiempo.

Los valores de normalidad del FG se ven influidos por la edad, el sexo y la superficie corporal, son aproximadamente de 130 ml/min/1,73 m² para el hombre joven sano, y 120 ml/min/1,73m² para la mujer joven sana. Los valores disminuyen con el envejecimiento.

La creatinina es una sustancia derivada del metabolismo de la creatina y la fosfocreatina, que se encuentra casi de forma exclusiva en el tejido muscular y se filtra libremente en el glomérulo. Durante mucho tiempo se ha utilizado la creatinina plasmática como marcador rápido y sencillo para la medición de la función renal. Sin embargo, sabemos que la creatinina sérica se encuentra asociada a todo un conjunto de factores que limitan su utilización, entre los cuales cabe destacar una producción proporcional a la masa muscular, la influencia de la edad y el sexo en sus valores y modificaciones en la secreción y reabsorción tubulares, por lo que resulta poco sensible a modificaciones iniciales del FG.

Dadas las limitaciones existentes para el cálculo del FG mediante la utilización de los métodos isotópicos, se ha desarrollado a partir de grandes estudios epidemiológicos todo un conjunto de ecuaciones predictivas, las más conocidas y validadas en distintos grupos de población son las ecuaciones de Cockcroft-Gault (C-G) y la del estudio MDRD (Modification of Diet in Renal Disease).

Ecuaciones para la estimación del filtrado glomerular

Cockcroft-Gault:

Aclaramiento de creatinina estimado = $([140 - \text{edad}] \times \text{peso} / 72 \times \text{creatinina}) \times (0,85 \text{ si mujer})$

MDRD- 4:

FG estimado = $186 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

MDRD-4 IMS:

FG estimado= $175 \times (\text{creatinina})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,210 \text{ si raza negra})$

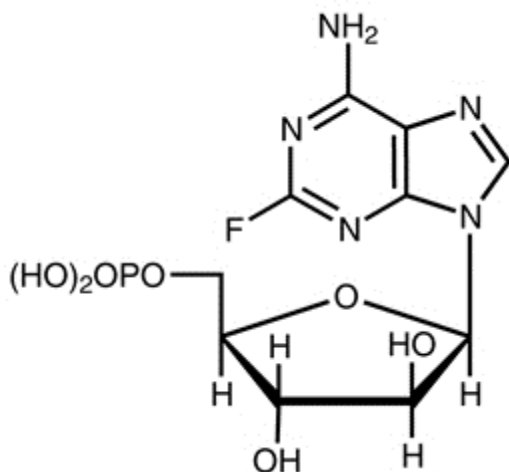
MDRD-6:

FG estimado= $170 \times (\text{creatinina})^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times (\text{urea} \times 0,467)^{-0,170} \times (\text{albumina})^{0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,180 \text{ si raza negra})$

Filtrado glomerular: ml/min/1,73 m²; Aclaramiento de creatinina: ml/min; Edad: en años; Peso: en kg; Creatinina: concentración sérica de creatinina; Urea: concentración sérica de urea; Albumina: concentración sérica de albúmina; FG: filtrado glomerular; IDMS: espectrometría de masas por dilución isotópica; MDRD: *Modification of Diet in Renal Disease*.

La ecuación de C-G es la más utilizada habitualmente para el ajuste de dosis de fármacos, ya que tiene la misma eficacia que la ecuación MDRD. En algunas sociedades científicas en cambio, recomiendan el empleo de la ecuación MDRD-4 debido a su facilidad de aplicación y a su sensibilidad en la detección precoz de la ERC.

Fludarabina: indicaciones terapéuticas y dosificación



2- fluoro-9-(5-O-fosfono-β-D-arabinofuranosil)-9H-purin-6-amina

La fludarabina es provista en la forma monofosfato, pero in vivo experimenta una desfosforilación rápida que arroja el nucleósido libre, el cual por transporte activo pasa al interior de las células susceptibles. Una vez la fludarabina es refosforilada y forma parte del pool de nucleótidos de la célula se comporta como un potente inhibidor de la

síntesis de DNA y RNA a través de la inhibición de numerosas enzimas que participan en la síntesis de ácidos nucleicos. Al parecer la síntesis de DNA es inhibida en presencia de una menor concentración intracelular de nucleótidos de la fludarabina.

Su indicación terapéutica establecida en la ficha técnica es para el tratamiento de la leucemia linfática crónica de células B (LLC) en pacientes con suficiente reserva medular. También ejerce actividad contra los linfomas de Hodgkin, no Hodgkin, la micosis fungoide y la macroglobulinemia.

El aclaramiento corporal total del principal metabolito plasmático, 2-F-ara-A, muestra correlación con el aclaramiento de creatinina, lo que indica la importancia de la vía de excreción renal para la eliminación de esta sustancia. Los pacientes con disminución de la función renal mostraron un incremento de la exposición corporal total al fármaco (AUC de 2F-ara-A). La disponibilidad de datos clínicos en pacientes con alteración de la función renal (aclaramiento de creatinina menor de 70 ml/min) es limitada. Por tanto, ante la sospecha clínica de insuficiencia renal o en pacientes mayores de 70 años, debe determinarse el aclaramiento de creatinina.

ACLARAMIENTO DE CREATININA (ml/min)	DOSIS DE FLUDARABINA
Adultos con Cl cr > 70 ml/min	25 mg de fludarabina fosfato/m² de superficie corporal, vía IV, diariamente durante 5 días consecutivos cada 28 días
Adultos con Cl cr entre 30 y 70 ml/min	Reducir la dosis hasta un 50% vigilando los parámetros hematológicos para valorar toxicidad
Adultos con Cl cr < 30 ml/min	Contraindicado

La duración del tratamiento depende de los resultados obtenidos con el mismo y de la tolerancia al fármaco .Se recomienda que fludarabina se administre hasta alcanzar la respuesta (generalmente 6 ciclos) y después se debería suspender la administración del fármaco

Patologías tratadas con Fludarabina

Los linfomas son tumores de tipo maligno que se originan en el sistema linfático (bazo, timo, ganglios linfáticos y médula ósea) y que pueden diseminarse a otros órganos. También se les denomina ‘tumores sólidos hematológicos’, para diferenciarlos de las leucemias. Las dos principales variantes de los linfomas son el linfoma de Hodgkin (20%) y el linfoma no Hodgkin (80 %)

- ***Linfoma no Hodgkin***

Los linfomas no Hodgkin (LNH) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias surgidas a partir de células linfoides que se detienen en determinados estadios madurativos. El LNH tiene mayor predilección por diseminarse a sitios extraganglionares que el linfoma de Hodgkin (LH). El pronóstico depende del tipo histológico, del estadio en el momento del diagnóstico y del tratamiento instaurado.

Incidencia:

La tasa de incidencia anual en España es de 12,3 nuevos casos por cada 100.000 hombres y de 10,8 casos por cada 100.000 mujeres. Su incidencia aumenta un 4-5% cada año, superado únicamente por el cáncer de pulmón en las mujeres o el melanoma. Este incremento parece estar relacionado con la mejora de las técnicas de diagnóstico y con el aumento de la población inmunodeficiente. La mediana de edad es de 48 años, aunque su incidencia está aumentando sobre todo en mayores de 60 años. Los LNH son más frecuentes que los LH y tienen una tasa de mortalidad 10 veces mayor. Los linfomas de células B (85-90%) son más habituales que los linfomas de células T (10-15%).

Etiología y factores de riesgo:

En los pacientes con inmunodeficiencias primarias y secundarias se observa un incremento en la incidencia de LNH:

- *Inmunodeficiencias primarias:* ataxia-telangiectasia, inmunodeficiencia variable común, inmunodeficiencia combinada grave, síndrome de WiskottAldrich y síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X.

- *Inmunodeficiencias secundarias*: por trasplante de órganos sólidos o médula ósea, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y fármacos inmunosupresores.

Otros factores de riesgo son los relacionados con determinadas infecciones y exposiciones:

- Infecciones por el HTLV-1, el virus de Epstein-Barr, el VIH y *Helicobacter pylori*.
- Exposición a la fenitoína, herbicidas, quimioterapia y/o radioterapia.

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas de los LNH son muy variables, dependiendo del tipo específico de linfoma. Suelen presentarse en forma de adenopatías de crecimiento progresivo y síntomas relacionados con éstas, que a veces se asocian a síntomas sistémicos. La mayoría de las adenopatías son indoloras. Los síntomas B (pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna) y el prurito son menos frecuentes que en el LH, pero su incidencia varía en función del tipo de LNH. También pueden aparecer síntomas específicos relacionados con los órganos infiltrados, como dolor torácico, tos, síndrome de compresión de vena cava superior, síndrome de compresión medular, dolor abdominal o lumbar, dolor óseo, síntomas de afectación cerebral o síntomas inespecíficos como astenia, anorexia o sintomatología anémica.

Clasificación

En 2001 la OMS estratificó las neoplasias hematológicas en función de la estirpe celular en neoplasias mieloides, linfoides, de los histocitos y células dendríticas o de los mastocitos. En el apartado de las neoplasias linfoides, se reconocen tres grandes categorías: las de origen B, las de origen T y NK, y los LH.

En adultos, aproximadamente un 85% de los casos de LNH son de células B y un 15% son de células T. Los subtipos de LNH más comunes son el linfoma difuso de células grandes B (LDCGB), con un 30-35%, y el linfoma folicular (LF), con un 20-25%. Sin embargo, en los niños esta relación se invierte, ya que alrededor del 35% de los casos corresponden a LNH de células B y el 65% a LNH de células T, siendo los más

frecuentes el linfoma de Burkitt (*para los LNH de cél. B*) y el linfoma linfoblástico de células T.

A pesar de estas clasificaciones, desde el punto de vista clínico los linfomas se pueden dividir en tres grupos:

1. Linfomas agresivos:

- De células B:

- Linfoma difuso de células grandes
- Linfoma primario mediastínico de células grandes:
- Linfoma del manto

- De células T:

- Linfoma anaplásico
- Linfoma T periférico

2. Linfomas muy agresivos/leucemias agudas:

- De células B:

- Linfoma de Burkitt
- Leucemia/linfoma linfoblástica B.

- De células T:

- Linfoma/leucemia linfoblástica T.

3. Linfomas indolentes:

- De células B:

- Linfoma folicular
- Linfoma MALT
- Linfoma de linfocitos pequeño/LLC
- Linfoma linfoplasmocítico

- De células T:

- Leucemia linfática crónica T/leucemia prolinfocítica

- Micosis fungoide

- ***Leucemia linfática crónica***

El término leucemia linfática crónica sin otro calificativo se refiere a una aplasia de células B, que parece derivar de la subpoblación de linfocitos B maduros vírgenes CD-5 positivos. Por esta razón presentan además positivos los marcadores CD-19, CD-20, CD-21, CD-22, CD-23 y CD-24 e inmunoglobulina IgM sola acompañada de IgD. Estas características antigénicas, unidas al tipo monoclonal de la proliferación (las inmunoglobulinas citadas que poseen estos linfocitos poseen únicamente cadenas ligeras o del tipo kappa o del lambda), definen el diagnóstico de leucemia linfática crónica. Cuando hablemos de leucemia linfática crónica tipo T, haremos constar siempre esta circunstancia en la definición, es decir, que se trata de células T.

En resumen la enfermedad queda definida con estos 3 criterios absolutamente necesarios:

- 1) Linfocitosis en sangre periférica
- 2) Marcadores típicos y monoclonalidad de los linfocitos
- 3) Infiltración de la médula ósea por la proliferación linfocítica

A pesar de que anteriormente se pensaba que la leucemia linfática crónica B y el linfoma linfocítico B de células pequeñas eran de naturaleza clonal distinta, hoy se cree que no hay una diferencia clara, por lo que una leucemia linfática crónica B con adenopatías y un linfoma linfocítico B de células pequeñas leucemizado, es decir, con invasión de la sangre periférica por el clon linfomatoso, son cuadros prácticamente equiparables.

La linfocitosis, la tendencia a la infiltración de la médula ósea con el desarrollo de anemia y trombopenia, las adenomegalias, la esplenomegalia, la posible afectación de otros tejidos y el frecuente padecimiento de infecciones de todo tipo marcan la clínica de esta enfermedad.

❖ OBJETIVOS:

El objetivo de este trabajo es evaluar el correcto uso del fármaco fludarabina en el Hospital Universitario Infanta Sofía, en pacientes hematológicos, diagnosticados de leucemia linfática crónica y de linfoma no Hodgkin durante el período de tiempo comprendido entre los años 2012 y 2015, y determinar su adecuación a ficha técnica: en indicación, dosis, y especialmente en el ajuste de dosis requerido en caso de insuficiencia renal.

❖ METODOLOGÍA:

Con farmatools (programa de prescripción clínica asistida de pacientes con tratamiento quimioterápico del servicio de farmacia) se obtienen los pacientes que han sido tratados durante ese período del tiempo con el fármaco. Y de ahí se obtiene igualmente el diagnóstico, la superficie corporal del paciente (calculados a través del peso y la talla), el protocolo de tratamiento y período del tiempo en el que fueron tratados con fludarabina.

Una vez obtenido el grupo de pacientes, se confirma con Selene (historia clínica electrónica) los datos fundamentales (indicación principalmente), y se lleva a cabo el seguimiento analítico, para obtener los datos basales y de Cr, y así poder calcular el aclaramiento de Cr, con el objetivo de determinar, según ficha técnica, si la dosis que estaba recibiendo el paciente estaba correctamente ajustada al aclaramiento de Cr.

❖ RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

PACIENTE 1

Diagnóstico principal: Varón de 65 años, valorado para inicio de tratamiento por SLPC tipo LLC estadio precoz.

Los datos aportados por la analítica: Creatinina 1.30 mg/dl (0.7 - 1.3), Filtrado Glomerular Estimado [MDRD-4] 58.52 ml/min/1.73m² (60.0 - 0.0) Estimación del Filtrado Glomerular (MDRD-4)

Para determinar el aclaramiento de creatinina utilizamos la fórmula de Crockcroft y Gault: $Cl_{cr} (ml/min) = [(140 - edad) \times peso (kg)] / [72 \times Cr \text{ sérica} (mg/dl)]$

Edad= 65 años, peso= 95 Kg, talla = 1,67 m, Superficie corporal = 1,95 m²

C-G = 76,12 ml/min; C-G corregido SC = 64.04 (mL/min/1,73 m²) el valor C-G corregido está comprendido entre 50-80 ml/min por lo tanto sufre una insuficiencia renal leve.

La dosis recomendada es de 25 mg de fludarabina fosfato/m² de superficie corporal, administrados por vía intravenosa, diariamente durante 5 días consecutivos cada 28 días, la dosis pautada de Fludarabina fue de 49 mg, es adecuada, teniendo en cuenta la edad del paciente (menor de 70 años) y los resultados del aclaramiento renal que es mayor de 70 ml/min..

PACIENTE 2

Diagnóstico principal: Varón de 62 años, con Síndrome Linfoproliferativo Crónico B tipo Leucemia Linfática Crónica. Cumple criterios de inicio de tratamiento y se programa FCR.

Analítica: Creatinina 0.84 mg/dl (0.7 - 1.3), Filtrado Glomerular Estimado [MDRD-4] 99.07 ml/min/1.73m² (60.0 - 0.0)

Para determinar el aclaramiento de creatinina utilizamos la fórmula de Cockcroft y Gault: $Cl_{cr} (ml/min) = [(140 - edad) \times peso (kg)] / [72 \times Cr \text{ sérica} (mg/dl)]$

Edad= 62 años, peso= 68 Kg, talla = 1,58 m, Superficie corporal = 1,695 m²

C-G = 87,7 ml/min; C-G corregido SC = 88.53 (mL/min/1,73 m²) el valor es mayor de 80 ml/min por lo que tiene una función renal normal.

Teniendo en cuenta su edad, que es menor de 70 años, y que no presenta insuficiencia renal, la dosis recomendada de Fludarabina es de 25 mg / superficie corporal, la pauta fue de 40 mg por lo tanto era la adecuada.

En la reevaluación tras un año de fin de tratamiento se le realizó un TAC donde no se encontraron adenopatías ni esplenomegalia.

PACIENTE 3

Diagnostico principal: Varón de 44 años LNH tipo MALT gástrico.

Con los datos aportados por la analítica se puede calcular el aclaramiento renal mediante la ecuación de Cockcroft–Gault: Creatinina 1.00 mg/dl (0.6 - 1.4)

80 Kg, 1,82 m, superficie corporal: 2,03m², Índice de masa corporal 24,15 Kg/m²

$$Cl\ cr\ (ml/min) = [(140 - edad) \times peso\ (kg)] / [72 \times Cr\ sérica\ (mg/dl)]$$

$$Cl\ cr\ (ml/min) = 106,67\ ml/min; Cl\ cr\ corregido\ por\ SC = 90,7\ ml/min/1,73\ m^2$$

El aclaramiento de creatinina se encuentra en valores normales, no sufre insuficiencia renal, en esta situación teniendo en cuenta la edad, se puede iniciar el tratamiento con esquema Rituximab-Fludarabina sin necesidad de ajustar dosis. La dosis recomendada es de 25 mg fludarabina fosfato/m² de superficie corporal, por tanto se le administró 50 mg IV de Fludarabina y 750 mg IV en perfusión lenta de Rituximab.

En el tercer ciclo de esquema Rituximab-Fludarabina se aumentó la dosis de Fludarabina VO (40 mg/m² X 5 días: 80 mg día VO X 5 días)

PACIENTE 4

Diagnostico Principal: Leucemia Linfática Crónica típica en paciente de 66 años.

Con los datos aportados por la analítica: creatinina 1.10 mg/dl (0.7 - 1.3) y la fórmula de Crockcroft y Gault determinamos el aclaramiento de creatinina:

$$Cl\ cr\ (ml/min) = [(140 - edad) \times peso\ (kg)] / [72 \times Cr\ sérica\ (mg/dl)]$$

Edad= 66 años, peso= 68 Kg, talla = 1,48 m, Superficie corporal = 1,63 m², Índice de masa corporal 31,04 Kg/m²

C-G = 63,54 ml/min; C-G corregido por SC= 67,25 mL/min/1,73 m², el valor está comprendido entre 70-30 ml/min por lo que el paciente presenta una insuficiencia renal leve por lo que según la ficha técnica de Fludarabina debería reducirse la dosis hasta un 50% vigilándose cuidadosamente los parámetros hematológicos para valorar toxicidad.

No se redujo la dosis y se pautó el esquema Rituximab 800 mg - Fludarabina 40 mg
Tras el segundo ciclo el paciente tenía buen estado general, afebril y asintomático..

PACIENTE 5

Diagnóstico principal: Varón de 49 años diagnosticado de Leucemia linfática crónica tipo B clásica estadio I de RAI en progresión sintomática.

Con los datos aportados por la analítica: creatinina 0.90 mg/dl (0.7 - 1.3) y la fórmula de Crockcroft y Gault determinamos el aclaramiento de creatinina:

$$Cl_{cr} (ml/min) = [(140 - edad) \times peso (kg)] / [72 \times Cr \text{ sérica (mg/dl)}]$$

$$Edad = 49 \text{ años, peso} = 92 \text{ Kg, talla} = 1,69 \text{ m, Superficie corporal} = 2 \text{ m}^2$$

$$Cl_{cr} = 129,2 \text{ ml/min; } Cl_{cr \text{ corregido SC}} = 109.23 \text{ mL/min/1,73 m}^2$$

El paciente tiene un aclaramiento de creatinina normal por tanto se le puede pautar la dosis estándar de Fludarabina 25 mg / m², es decir 50 mg.

PACIENTE 6

Diagnóstico principal: Varón de 73 años con Leucemia Aguda Mieloblástica.

Se pautó el tratamiento con esquema PETHEMA LAM 2010 para mayores de 65 años con esquema FLUGA:

- Fludarabina 40 mg/m²/d VO (ambulatorio) o 25 mg/m²/d IV (hospitalizado) días 2 a 6; se suprime el día 6 en pacientes de edad superior o igual a 75 años.
- Citarabina 75 mg/m²/d SC (ambulatorio) o IV (hospitalizado) días 2 a 5.

La determinación de creatinina en la analítica es de 0.90 mg/dl (0.7 - 1.3) pero no aportan datos del peso ni la talla del paciente por lo que no se pudo calcular el aclaramiento de creatinina. Se refleja que han tenido en cuenta la edad del paciente (mayor de 70 años) para instaurar el tratamiento.

DATOS PACIENTE	ACLARAMIENTO DE CREATININA / VALORACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	DOSIS PAUTADA DE FLUDARABINA
Paciente 1: Varón de 65 años Diagnóstico: LLC	64.04 mL/min/1,73 m ² C-G = 76,12 ml/min Insuficiencia renal leve	49 mg >70 ml/min no hace falta reducir dosis
Paciente 2: Varón 62 años Diagnóstico: LLC	88.53 (mL/min/1,73 m ²) Normal	40 mg >70 ml/min no hace falta reducir dosis
Paciente 3: Varón de 44 años Diagnóstico: LNH tipo MALT gástrico	90,7 ml/min/1,73 m ² Normal	50 mg >70 ml/min no hace falta reducir dosis
Paciente 4: Varón 66 años Diagnóstico: LLC	67,25 mL/min/1,73 m ² Insuficiencia renal leve	40 mg Cl cr entre 30 y 70 ml/min debería haberse reducido la dosis un 50% vigilando los parámetros hematológicos para valorar toxicidad
Paciente 5: Varón 49 años Diagnóstico: LLC	109.23 mL/min/1,73 m ² Normal	50 mg >70 ml/min no hace falta reducir dosis
Paciente 6: Varón 73 años Diagnóstico: LLC	No hay datos suficientes	40 mg/m ² /d VO Esquema FLUGA para mayores de 70 años

❖ CONCLUSIONES

Todos los pacientes estudiados eran varones, la edad estaba comprendida entre 44 y 73 años, con una media de 59,8.

Sólo uno de los pacientes tratados padecía Linfoma no Hogking, el resto fueron diagnosticados de Leucemia Linfática Crónica tipo B. Por lo tanto todas las indicaciones en tratamiento con Fludarabina fueron adecuadas.

Al 83% de los pacientes se les pautó un tratamiento adecuado (Fig.1) según la dosis de la ficha técnica, de este porcentaje el 49,8% tenían una función renal normal, el 16,6% padecían una insuficiencia renal leve la cual no requería ajuste de dosis, y del otro 16,6% no teníamos datos suficientes para determinar el aclaramiento de creatinina y con ello la función renal.

Al 17% de los pacientes no se les pautó la dosis indicada en ficha técnica (Fig.2), dónde se pauta la reducción de la dosis un 50% y realizar un control de los parámetros hematológicos para valorar la toxicidad si el paciente sufre una leve insuficiencia renal.

Fig.1.

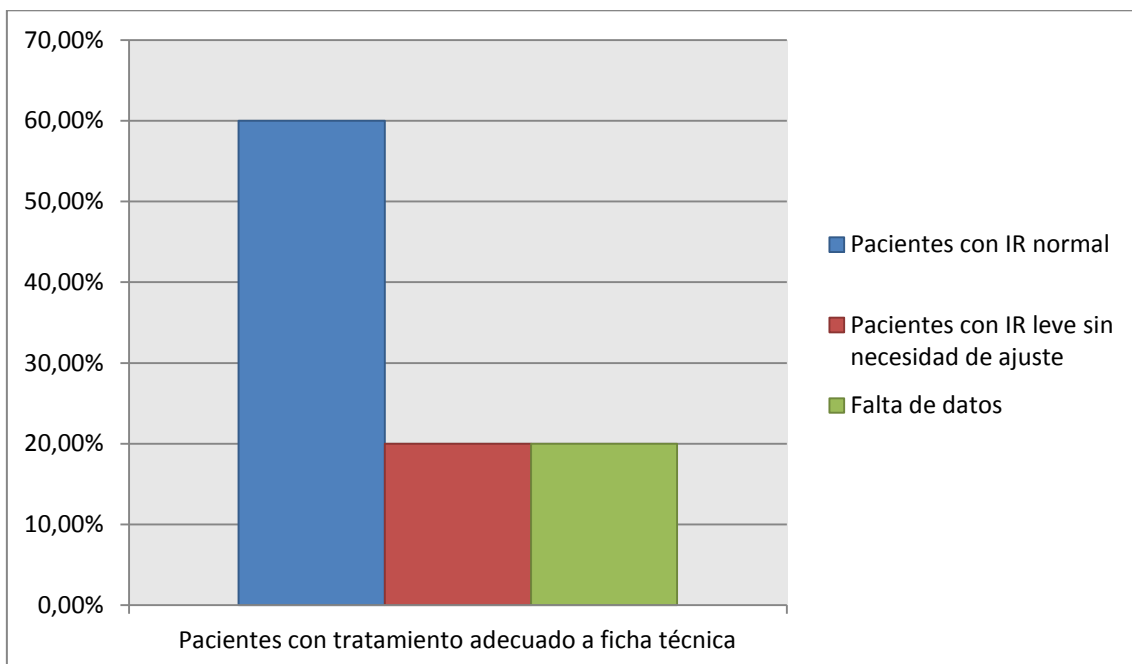
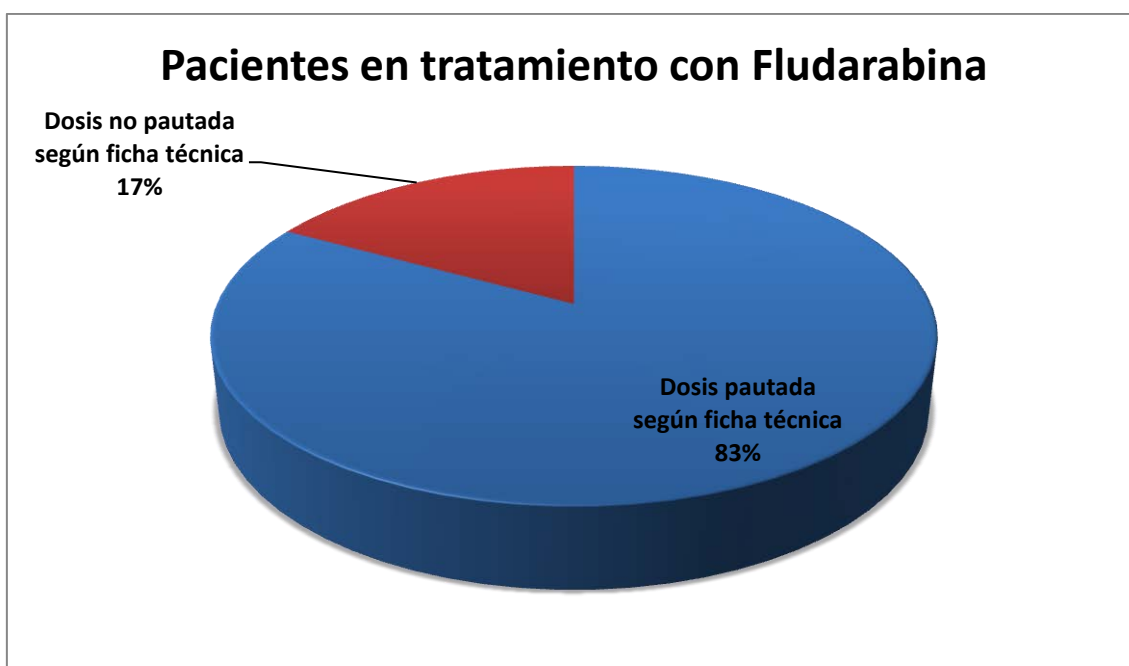


Fig.2.



❖ *BIBLIOGRAFÍA:*

Flórez, Jesús; Armijo, Juan Antonio; Mediavilla, África. *Farmacología humana*. 3ª ed. Barcelona, 1997

AEMPS. *Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA*. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

R. Gennaro, Alfonso. *Remington Farmaci*. 20ª ed. Panamericana, 2003

Selene. *Programa de prescripción electrónica del Hospital Infanta Sofía*

FarmaTools. *Programa de prescripción clínica asistida de pacientes del Servicio de Farmacia Hospitalaria*

Arribas Castrillo, J.M; Vallina Álvarez, Emilio. *Hematología Clínica. Temas de Patología Médica*. Universidad de Oviedo, 2006

Curso de formación farmacéutica continuada