

Enantiómeros puros partiendo de sus racémicos ¿Realmente se beneficia el paciente?

E Carracedo Martínez

Farmacéutico de Atención Primaria. Unidad de Atención Primaria de Ordenes. Servicio Gallego de Salud (SERGAS).

Resumen

El objetivo de este artículo es hacer una revisión sobre los medicamentos enantiómeros puros que se han comercializado en nuestro país cuando ya existía el racémico y que sean usados desde atención primaria, centrando especial atención en aquellos estudios que comparen la eficacia y seguridad del racémico con el enantiómero puro en humanos con la enfermedad objeto de tratamiento. Las parejas evaluadas son las siguientes: escitalopram-citalopram, levocetirizina-cetirizina, esomeprazol-omeprazol, dexibuprofeno-ibuprofeno, levosulpirida-sulpirida, levofloxacino-ofloxacino y dexketoprofeno-ketoprofeno. Como resultado los estudios comparativos entre un enantiómero y su racémico en humanos enfermos no concluyen un mejor perfil de eficacia, ni de seguridad, incluso en algún caso existe el temor de una mayor incidencia de efectos adversos, sin embargo los costes directos del tratamiento en dosis equivalente llegan a quintuplicarse comparados con la especialidad farmacéutica genérica más económica. Algunos autores habían recomendado que los enantiómeros puros se comercializasen cuando su mejoras en eficacia o seguridad compensasen el aumento de costes que representan estos medicamentos. Sin embargo, da la impresión de que no se está cumpliendo esta premisa. Esto ha hecho que algunos de estos medicamentos hayan sido cuestionados de representar una químera quiral, o acusados de ser comercializados con el fin de sustituir al racémico una vez caducada su patente. Es también curioso el caso de que levosulpirida tenga autorización oficial para el tratamiento de la dispepsia funcional tipo dismotilidad y no sulpirida a pesar de presentar similar eficacia y seguridad.

Palabras clave: enantiómero, racémico, medicamento, clínico, paciente.

Summary

This article's objective is a review about pure enantiomers commercialized in Spain when a racemic drug already existed and used in primary care, giving special attention to that comparative studies between the racemic and pure enantiomer drug regarding efficacy and security on humans with the illness object of treatment. The evaluated pairs are: escitalopram-citalopram, levocetirizine-cetirizine, esomeprazole-omeprazole, dexibuprofen-ibuprofen, levosulpiride-sulpiride, levofloxacin-ofloxacin and dexketoprofen-ketoprofen. The results are that the comparative studies between the enantiomeric and racemic drugs can not conclude a better profile of efficacy or security, even in some case there can be a higher adverse events incidence, however direct costs compared with cheaper racemic drug are up to five fold. Some authors had recommended that pure enantiomers were marketed only when the improves in efficacy or security outweighed the increase in cost of this drugs, however it gives the impression that this recommendation is not being followed. This fact has made that some of this drugs have been questioned of representing a quiral chimera, or accused of being marketed to replace the racemic drug once its patent has expired. It is also curious that levosulpiride has official indication in dysmotility-like functional dyspepsia, whilst not sulpiride, which has similar efficacy and security.

Key words: enantiomer, racemic, drug, clinical, patient.

Introducción

Los esteroisómeros son moléculas con uno o más centros quirales que permiten la posibilidad de que la misma fórmula química posea diferentes posiciones espaciales. Los enantiómeros son un tipo de esteroisómeros donde las moléculas tienen dos formas que son no superponibles, ya que una es la imagen en un espejo de la otra. Un compuesto que tiene igual proporción de cada uno de los enantiómeros se llama mezcla racémica.

Muchos medicamentos comercializados son mezclas racémicas, por ejemplo warfarina, fluoxetina, adrenalina.

En teoría, cuando sólo uno de los enantiómeros es el que interactúa con el receptor, obtener el enantiómero simple podría ser ventajoso al conseguir disminuir los efectos adversos sin que la forma inactiva interfiera en la acción¹, siempre y cuando uno de los enantiómeros puros presente mejor perfil que el otro.

En la práctica, algunos autores han recomendado que la decisión sobre comercializar el enantiómero puro más activo (eutómero) a partir de la mezcla racémica sea solamente favorable cuando las ventajas del eutómero en términos de eficacia y seguridad compensen el aumento en costes que tendrá éste respecto a la mezcla racémica².

En los últimos años está aumentando la comercialización de enantiómeros puros a partir de mezclas racémicas ya comercializadas cuya patente ha expirado.

El objetivo de este artículo es hacer una revisión sobre los medicamentos enantiómeros puros que se han comercializado en nuestro país cuando ya existía el racémico, centrandose especial atención en aquellos estudios que comparen la eficacia y seguridad del racémico con el enantiómero puro en humanos con la enfermedad objeto de tratamiento. La revisión se centrará en aquellos medicamentos de potencial inicio de tratamiento desde atención primaria, en los que tanto el racémico como el enantiómero puro sean monocomponentes y en similar forma farmacéutica, por lo que no serán objeto de comparación en este artículo las parejas levonorgestrel-norgestrel ni dexbromfeniramina-bromfeniramina por estar asociados con otros principios activos, así como dexclorfeniramina-clorfeniramina puesto que uno está comercializado solamente en colirio y el otro en comprimidos y forma parenteral, ni tampoco levobupivacaína-bupivacaína o levofolínato-folínato ya que por las indicaciones terapéuticas aprobadas del enantiómero puro, se supone que serán usados o iniciados desde otros niveles asistenciales.

Escitalopram

Escitalopram es un inhibidor selectivo de la serotonina indicado para el tratamiento de episodios depresivos mayores, trastornos de angustia con o sin agorafobia y trastornos de ansiedad social.

La eficacia comparativa entre escitalopram y citalopram ha sido comparada en la depresión, no en las demás indicaciones. En algunos de estos estudios, escitalopram 20 mg comparado con citalopram 40 mg muestra ser ligeramente más rápido o eficaz^{3,4}, sin embargo Svensson et al⁵, en un análisis conjunto de todos los ensayos clínicos comparativos entre estos dos medicamentos encuentran que las evidencias disponibles para afirmar que escitalopram es más eficaz o rápido no son concluyentes, puesto que se basan en variables secundarias, análisis que no son por intención de tratar y subgrupos definidos de modo arbitrario, así como que los resultados de los subgrupos son inconsistentes, por lo que deficiencias metodológicas podrían explicar las diferencias encontradas, e incluso si estas diferencias fuesen reales, son demasiado pequeñas, por lo que estos autores cuestionan si en lugar de ser superior a citalopram este medicamento podría representar una quimera quiral.

El perfil de efectos adversos es similar al de citalopram, como se deduce de los ensayos clínicos comparativos anteriores. Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, diarrea, estreñimiento y disminución de la libido.

En conclusión, escitalopram no parece ofrecer ninguna ventaja clínica sobre citalopram, sin embargo los costes directos de tratamiento diario se multiplican por 1,51 si lo comparamos con la especialidad farma-

céutica genérica más económica de citalopram en dosis equivalente.

Levocetiricina

Levocetiricina es un antihistamínico H1 indicado en el tratamiento de la rinitis alérgica y la urticaria crónica idiopática.

Su eficacia en dosis de 5 mg/24 h es mayor que placebo, como se desprende de diversos ensayos clínicos realizados en la rinitis alérgica (estacional⁶ y perenne⁷). En cuanto a la eficacia comparativa con cetirizina, se ha encontrado una eficacia similar en un ensayo clínico publicado para el tratamiento de la sintomatología nasal inducida por la histamina, siendo las dosis equivalentes de levocetirizina 5 mg frente a cetirizina 10 mg⁸.

La incidencia de efectos adversos es similar para cetirizina y levocetirizina, como se concluye en un ensayo clínico comparativo⁹. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, somnolencia y sequedad de boca.

Levocetirizina no parece mostrar ninguna mejora clínica sobre cetirizina¹⁰, sin embargo al comparar los costes directos del tratamiento de levocetirizina frente al genérico más económico de cetirizina, los costes se multiplican por dos.

Esomeprazol

Esomeprazol es un inhibidor de la bomba de protones indicado para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, de los síntomas de la parte superior del tubo digestivo asociados al tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y la erradicación de *Helicobacter pylori* (en combinación con otros medicamentos).

La eficacia de esomeprazol y omeprazol ha sido comparada en varios ensayos clínicos. Así, en el tratamiento de esofagitis erosiva por reflujo gastroesofágico en un estudio con 1.960 pacientes se encuentra que esomeprazol 20 mg es igual de eficaz que omeprazol 20 mg¹¹ mientras que en otro estudio con 2.425 pacientes de 8 semanas de duración se compara esomeprazol 40 mg con omeprazol 20 mg, resultando como es de esperar más eficaz esomeprazol, ya que no se compara omeprazol 40 mg con esomeprazol 40 mg¹². En el tratamiento de erradicación de *Helicobacter pylori*, esomeprazol 20 mg ha presentado la misma eficacia que omeprazol 20 mg^{13,14}.

Su perfil de efectos adversos es similar al de omeprazol, siendo las principales reacciones adversas cefalea, diarrea, náuseas y flatulencia.

Al igual que omeprazol, esomeprazol inhibe el citocromo P450 CYP2C19 interaccionando de este modo con medicamentos como diazepam, fenitoína, etc.

Por tanto, esomeprazol no parece aportar ninguna ventaja respecto a omeprazol, mientras que los costes directos del tratamiento al compararlo con el genérico más económico de omeprazol prácticamente se quintuplican. Algunos autores consideran que su comercialización se realiza con el fin de sustituir a omeprazol una vez caducada su patente^{15,16}.

Dexibuprofeno

Dexibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo indicado para el tratamiento sintomático del dolor e inflamación en la osteoartritis, dolor en patología musculoesquelética, y dolor agudo dental y en la menstruación.

Se han realizado algunos ensayos clínicos que comparan dexibuprofeno con ibuprofeno, sin embargo son de corta duración y pequeño tamaño muestral. Así, en un ensayo controlado a doble ciego realizado con 181 pacientes en el tratamiento del dolor agudo secundario a extracción dental se observó que una dosis única de dexibuprofeno 200 mg presentaba una eficacia semejante a la de la dosis única de ibuprofeno 400 mg¹⁷.

En otro ensayo clínico con 178 pacientes de 15 días de duración en el tratamiento de artrosis de cadera se encuentra que dexibuprofeno 400 mg/8 h tiene una eficacia equivalente a ibuprofeno 800 mg/8 h¹⁸.

El perfil de efectos adversos de dexibuprofeno es similar al de ibuprofeno, no encontrándose diferencia en los ensayos clínicos comparativos ya mencionados. Las reacciones adversas son de tipo gastrointestinal: dispepsia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico, úlcera, etc.

En conclusión, dexibuprofeno no parece mostrar ninguna mejora clínica respecto a ibuprofeno. Los costes directos del tratamiento con dexibuprofeno respecto al genérico de ibuprofeno más económico se multiplican por 2,65.

Dexketoprofeno

Dexketoprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo indicado por vía oral para el tratamiento del dolor leve a moderado, como el dolor musculoesquelético, la dismenorrea o la odontalgia, y por vía parenteral para el tratamiento sintomático del dolor agudo de moderado a intenso, cuando la administración oral no es apropiada, como dolor postoperatorio, cólico renal de intensidad moderada a grave y dolor lumbar.

La eficacia de dexketoprofeno ha sido comparada con la de ketoprofeno en varios ensayos clínicos, aunque de pequeño tamaño y corta duración. En un ensayo clínico con 45 sujetos se encontró que 25 mg/8 h de dexketoprofeno presentaban la misma eficacia que 50 mg/8 h de ketoprofeno en el tratamiento del dolor, después de una artroscopia de rodilla tanto en magnitud como rapidez¹⁹. En el tratamiento de la dismenorrea, se encontró también igual eficacia en magnitud y rapidez entre 25 mg de dexketoprofeno y 25 mg de ketoprofeno en administración única oral ambos²⁰. Igualmente en el tratamiento del dolor después de una extracción dental ketoprofeno 50 mg mostró la misma eficacia que dexketoprofeno 25 mg en un ensayo clínico, aunque dexketoprofeno se mostró ligeramente más rápido²¹. Un ensayo de 3 semanas de duración en el tratamiento de la artrosis de rodilla en el que 89 pacientes reciben dexketoprofeno 25 mg/8 h y 94 ketoprofeno 50 mg/8 h encuentra mayor eficacia en la rama

de dexketoprofeno, sin embargo este resultado se encuentra limitado por la corta duración de este estudio, y su pequeño tamaño muestral²².

Por vía intramuscular el tratamiento durante 1 día con dexketoprofeno 50 mg/12 h mostró igual eficacia que ketoprofeno 100 mg/12 h en el tratamiento del dolor posterior a operación ortopédica, no mostrando mayor rapidez, ni mayor magnitud²³.

El perfil de efectos adversos de ketoprofeno y dexketoprofeno es similar, no encontrándose diferencias en los estudios anteriores. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal.

Por tanto, no se puede concluir que dexketoprofeno presente alguna ventaja clínica respecto a ketoprofeno, porque su supuesta mayor rapidez encontrada en un ensayo clínico no ha sido compartida en los demás estudios, y requiere confirmación mediante estudios de mayor tamaño. Sin embargo, los costes de tratamiento al día llegan a multiplicarse por 4,56 al comparar con la presentación más económica de ketoprofeno a dosis equivalente, por lo que no parece la opción más idónea.

Levosulpirida

Levosulpirida es un antagonista de los receptores dopaminérgicos con propiedades antipsicóticas, anti-depresivas, antieméticas, antivertiginosas y antidispepticas. En nuestro país sólo tiene como indicación oficial el tratamiento de la dispepsia funcional tipo dismotilidad.

En un ensayo clínico de 30 días de duración con 50 pacientes se compara la eficacia de levosulpirida 25 mg/8 h con la de sulpirida 50 mg/8 h en el tratamiento de la dispepsia tipo dismotilidad encontrándose una eficacia similar²⁴.

El perfil de efectos adversos de sulpirida y levosulpirida es similar. Entre sus reacciones adversas más frecuentes se encuentran somnolencia, sedación, tensión mamaria, alteraciones menstruales, galactorrea o ginecomastia.

En conclusión, levosulpirida no parece ofrecer mejoras sobre sulpirida, sin embargo de momento sulpirida no tiene aprobada la indicación oficialmente para el tratamiento de la dispepsia tipo dismotilidad. Al comparar los costes directos diarios del tratamiento con sulpirida con los de la presentación más económica de sulpirida, éstos se multiplican por 4,09.

Levofloxacino

Levofloxacino es un antibiótico del grupo de las fluorquinolonas indicado para el tratamiento de infecciones respiratorias, urinarias complicadas, cutáneas y de tejidos blandos, otorrinolaringológicas e intraabdominales.

Son pocos los estudios comparativos entre levofloxacino y ofloxacino, con la limitación en esta evidencia científica presente para todos los antibióticos, que es la dudosa validez de la extrapolación de los datos de un ensayo clínico en una a otra población, dada la

Tabla I.

ENANTIÓMEROS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA POR VÍA ORAL, COMPARADOS CON SU RACÉMICO VÍA ORAL MONOCOMPONENTE PARA SIMILARES INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Nombre científico	Año de autorización en España	Ventaja clínica respecto al racémico	Equivalencia de dosis	Cociente= [(coste diario enantiómero)/(coste diario racémico)] ^a
Escitalopram	2004	No	2 : 1	1,53
Levocetirizina	2003	No	2 : 1	2,00
Esomeprazol	2002	No	1 : 1	4,83
Dexibuprofeno	2001	No	2 : 1	2,65
Levosulpirida	2001	No	2 : 1	4,09 ^b
Levofloxacino	1998	No	2 : 1	2,17
Dexketoprofeno	1995	No	2 : 1	4,56

^a) Costes directos respecto a la presentación más económica del racémico en dosis de eficacia equivalente.

^b) Sulpirida de momento no tiene indicación aprobada en España para el tratamiento de la dispepsia funcional tipo dismotilidad, aunque ha mostrado eficacia similar a levosulpirida en ensayos clínicos.

variabilidad de las cepas de los microorganismos, así como la validez temporal por la evolución constante de éstos. En los ensayos preclínicos, 500 mg de levofloxacino presentan la misma eficacia que 1.000 mg de ofloxacino²⁵. En un ensayo clínico para la profilaxis postoperatoria de infección de heridas, levofloxacino se mostró igual de eficaz que ofloxacino en dosis equivalente²⁶.

En cuanto a su seguridad comparativa respecto a la mezcla racémica, es preocupante que un estudio retrospectivo haya encontrado que levofloxacino presenta una incidencia de torsades de pointes superior a ofloxacino²⁷. Los efectos adversos más frecuentes son náuseas, diarrea y vómitos, siendo su potencial de provocar fototoxicidad muy bajo, al igual que ofloxacino²⁸.

Por tanto, este medicamento no parece aportar ventajas en cuanto a eficacia, y posiblemente su perfil de efectos adversos sea peor que la mezcla racémica. Sin embargo, los costes directos de su tratamiento multiplican por 2,17 los de ofloxacino. (Tabla I)

Conclusiones

En teoría, los medicamentos enantiómeros puros podrían presentar ventajas sobre los racémicos, como mayor eficacia o menos efectos adversos¹, pero en la práctica no parece que las supuestas ventajas de estos medicamentos en ensayos de laboratorio *in vitro*, en ratas u otros animales se esté traduciendo en ventajas reales para los pacientes con las patologías objeto de tratamiento, a raíz de la evidencia científica disponible. Los estudios comparativos entre un enantiómero y su racémico en humanos enfermos no concluyen un mejor perfil de eficacia, ni de seguridad, incluso en algún caso existe el temor de una mayor incidencia de efectos adversos²⁷. Pifferi et al² habían recomendado que los enantiómeros puros se comercializasen cuando su mejoras en eficacia o seguridad compensasen el aumento de costes que representan estos medicamentos. Sin embargo, da la impresión de que no se está cumpliendo esta premisa.

Esto ha hecho que algunos de estos medicamentos hayan sido cuestionados de representar una quimera quirál⁵, o acusados de ser comercializados con el fin de sustituir al racémico una vez caducada su patente^{15,16}. Es también curioso el caso de que levosulpirida tenga autorización oficial para el tratamiento de la dispepsia funcional tipo dismotilidad y no sulpirida a pesar de presentar similar eficacia y seguridad²⁴, lo que ocasiona que los costes se cuatripliquen, y es preocupante que situaciones como ésta puedan repetirse en el futuro si se produce una tendencia a solicitar nuevas indicaciones solo en el enantiómero puro y no en el racémico. ■

Bibliografía

1. Tucker GT. Chiral switches. *Lancet* 2000; 355: 1.085-1.087.
2. Pifferi G, Perucca E. The cost benefit ratio of enantiomeric drugs. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1995; 20: 15-25.
3. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo-controlled trials. *CNS Spectrums* 2002; 7: 40-44.
4. Colonna L. Escitalopram is well tolerated and more efficacious than citalopram in long term treatment of moderately depressed patients. *Int J Psych Clin Prac* 2002; 6: 243-244.
5. Svensson S, Mansfield PR. Escitalopram: superior to citalopram or a chiral chimera?. *Psychother Psychosom* 2004; 73: 10-16.
6. Leynadier F, Mees K, Arendt C, Pinelli ME. Efficacy and safety of levocetirizine in seasonal allergic rhinitis. *Acta Otorhinolaryngol Belg* 2001; 55: 305-312.
7. Potter PC. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitised to house dust mites. *Allergy* 2003; 58: 893-899.
8. Wang DY, Hanotte F, De Vos C, Clement P. Effect of cetirizine, levocetirizine, and dextrocetirizine on histamine-induced nasal response in healthy volunteer. *Allergy* 2001; 56: 339-343.
9. Hindmarch JS, Meadows R, Kirkpatrick T, Shamsi Z. The acute and subchronic effects of levocetirizine, cetirizine, loratadine, prothazine and placebo on cognitive function, psychomotor performance, and weal and flare. *Curr Med Res Opin.* 2001; 17: 241-255.
10. Levocetirizine: new preparation. Me-too: simply the active enantiomer of cetirizine. *Prescrire Int* 2003; 12: 171-172.
11. Kahrilas PJ, Falk GW, Johnson DA, Schmitt C, Collins DW, Whipple J, et al. Esomeprazole improves healing and symptom

resolution as compared with omeprazole in reflux oesophagitis patients: a randomized controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1.249-1.258.

12. Richter JE, Kahrilas PJ, Johanson J, Maton P, Breiter JR, Hwang C, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(3): 656-665.

13. Veldhuyzen Van Zanten S, Lauritsen K, Delchier JC, De Argila CM, Lind T, Treichel HC, et al. One-week triple therapy with esomeprazole provides effective eradication of *Helicobacter pylori* in duodenal ulcer disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14(12): 1.605-1.611.

14. Tulassay Z, Kryszewski A, Dite P, Kleczkowski D, Rudzinski F, Bartuzi Z, et al. One Week of treatment with esomeprazole-based triple therapy eradicates *Helicobacter pylori* and heals patients with duodenal ulcer disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13 (12): 1.457-1.465.

15. Esomeprazol. *Med Lett Drugs Ther Ed Esp* 2001; 23(12): 48-49.

16. Ésoméprazole (nexium®). Un isomère de l'oméprazole, sans progrès thérapeutique. *Rev Prescr* 2002; 22(227): 248-250.

17. Dionea RA, McCullagh L. Enhanced analgesia and supresion of plasma beta-endorphin by the S(+)-isomer of ibuprofen. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 694-701.

18. Singer F, Mayrhofer F, Klein G, Hawel R, Kollenz CJ. Evaluation of the efficacy and dose-response relationship of dexibuprofen (S(+)-ibuprofen) in patients with osteoarthritis of the hip and comparison with racemic ibuprofen using the WOMAC osteoarthritis index. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38: 15-24.

19. Berti M, Albertin A, Casati A, Palmisano S, Mucicino G, da Gama-Malcher M, et al. A prospective, randomized comparison of dexketoprofen, ketoprofen or paracetamol for postoperative analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Minerva Anestesiologica* 2000; 66: 549-554.

20. Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Lanzon R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R, et al. Comparison of the efficacy and tolerability of

dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 65S-73S.

21. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 46S-54S.

22. Beltrán J, Martín-Mola E, Figueroa M, Granados J, Sanmarti R, Artigas R, et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 74S-80S.

23. Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55: 126-133.

24. Tosi T, Masci E, Ceppodomo D, Testoni PA. Levosulpiride and racemic sulpiride in non-ulcer dyspepsia: Results of a randomized clinical study. *Curr Ther Res, Clin Exp* 1992; 51: 787-791.

25. Davis R, Bryson HM. *Drugs* 1994; 47: 677-700.

26. Morimoto K, Koh M, Kinoshita H. Levofloxacin for prophylaxis in breast cancer surgery compared with ofloxacin. *Jap J Antib* 2002; 55: 866-874.

27. Frothingam R. Rates of torsades de pointes associated with ciprofloxacin, ofloxacin, levofloxacin, gatifloxacin, and moxifloxacin. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 1.468-1.472.

28. Carbon C. Comparison of side effects of levofloxacin versus other fluorquinolones. *Chemotherapy* 2001; 47 Suppl 3: 9-14.

Correspondencia:

Eduardo Carracedo Martínez

Centro de Salud de Ordenes

Ramon Ferreiro s/n

15680 Ordenes (La Coruña)

Correo electrónico: eduardo.carracedo.martinez@sergas.es

Este trabajo no tiene promotor ni ha recibido ayuda, beca o subvención. Este estudio no ha sido objeto de comunicación preliminar.