

# O.F.I.L.

REVISTA DE LA

VOL. 14 - Nº4 - 2004

## Editorial

La profesión farmacéutica en la era del conocimiento

IBÁÑEZ J

11

## Originales

Seguimiento del consumo de medicamentos, desde la atención farmacéutica, en mayores asistidos y no asistidos en residencias

PAZOS RAMÍREZ Z, HERRERA CARRANZA J

13

Nefropatía por medios de contraste: farmacología y rol farmacéutico

BELLUCI SA, FILINGER E

17

Adecuación de los servicios de Radiofarmacia hospitalaria de Costa Rica a la normativa y criterios internacionales

DÍAZ M, QUESADA J, RAMÍREZ G, SAVIO E

23

Guía Metodológica de adecuación de las áreas de farmacotécnica a la nueva legislación sobre formulación en los servicios de farmacia hospitalaria en España

MARTÍNEZ FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C, GIMÉNEZ MANZORRO A, LOBATO MATILLA E, BARRUECO FERNÁNDEZ N, DURÁN GARCÍA E, SANJURJO SÁEZ M

31

Cancro hereditário, revisão de conceitos

VEIGA JM

37

Agentes biológicos autorizados em Portugal para tratamento da artrite reumatóide

ROLO S, MORGADO M, FONSECA O

43

Utilización de pralidoxima en la intoxicación por organofosforados y carbamatos

MERCADAL ORFILA G, PASTÓ CARDONA L, PALOM RICO FJ, PARAYRE BADÍA M

53



# O.F.I.L.

REVISTA DE LA

## **Directora**

Carmen Martí Bernal

## **Subdirector**

José Manuel Ortega Gómez

## **Secretario de Dirección**

Fernando Piedra Sánchez

## **Secretario de Redacción**

Francisco Javier Bécares Martínez

## **Comité Editorial**

Martha Nelly Cascavita. Colombia

Joaquín Ochoa Valle. Honduras

Piedad Benavides Reina. Colombia

Ilvar José Muñoz Ramírez. Colombia

José Luis Marco Garbayo. España

## **Comité de Redacción**

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M<sup>a</sup> José Faus Dader. GRANADA

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

F. Martínez Romero. MADRID

B. del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

J. M<sup>a</sup>. González de la Riva Lamana. PAMPLONA

F.M. García Sánchez. SEGOVIA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuel Machuca. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

A. García Ortiz. VALLADOLID



La Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) surge en 1981, a partir de una idea del compañero colombiano Juan R. Robayo. Nació ante la necesidad de colaborar y de unir a los colegas ibero-latinoamericanos para el progreso de la profesión farmacéutica y conseguir así un mayor reconocimiento de la sociedad a nuestros esfuerzos en favor de la salud y el progreso científico en nuestros pueblos. Nuestra Organización (O.F.I.L.) es la única que reúne a farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas, español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

- 1º Difundir la profesión farmacéutica en el ámbito ibero-latinoamericano.
- 2º Colaborar en la revisión y adecuación de los “curricula” académicos de Farmacia, con especial énfasis en Farmacia de Hospital, Farmacia Comunitaria, Farmacia Clínica, Información de Medicamentos y Tecnología Farmacéutica.
- 3º Fortalecer la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.
- 4º Identificar y promover los mecanismos para la integración del farmacéutico en grupos interdisciplinarios de salud y a diferentes niveles de atención.
- 5º Unificar las disposiciones legales transnacionales de la práctica de la Farmacia y establecer los criterios básicos de la misma.
- 6º Incentivar y practicar las mejores relaciones y servicios entre los farmacéuticos de todos los países ibero-latinoamericanos.

# ***Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)***

## **Presidenta**

*Martha Nelly Cascavita*  
Calle 104 N. 29-60  
Bogotá - Colombia  
Telf. 57-1-6112361  
Celular 57-3-3005112361  
E-mail: ofilpresidencia@yahoo.com

## **Secretaria**

*Piedad Benavides Reina*  
Celular: 3108588152  
E-mail: piedadbr@hotmail.com

## **Vicepresidente**

*Joaquín Ochoa Valle*  
Plaza Gabriela. Colonia Mircemontes  
Tegucigalpa - Honduras  
E-mail: sevesa@mayanet.hn

## **Tesorero**

*Ilvar José Muñoz Ramírez*  
Dpto. Farmacia  
Universidad Nacional de Colombia  
Cuidad Universitaria  
Carrera 30 - calle 45  
Bogotá D.C. - Colombia  
E-mail: ijmunoizr@unal.edu.co

## ***EX-PRESIDENTES***

✠ *Juan Robayo*  
Colombia/EE.UU.

*José Aleixo Prates e Silva*  
Caixa Postal 572  
Natal-Brasil 59022-970  
Tel.res. (84) 219 21 93  
Cel. (84) 982 89 12  
Fax (84) 219 21 93  
E-mail: farmacia@unp.com.br

*Joaquín Ronda Beltrán*  
Colegio Oficial de Farmacéuticos  
Jorge Juan, 8  
03002 Alicante. España  
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549  
Fax Colegio (34) 965 203 652  
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

*Luz Milagros Gutiérrez*  
Escuela de Farmacia  
Recinto de Ciencias Médicas  
Universidad de Puerto Rico  
PO BOX 365067 00936-5067  
San Juan, Puerto Rico  
Tel. (787) 758 25 25 ext. 5330,  
5301  
Fax (787) 754 69 95  
E-mail: lgutierrez65@hotmail.com

*Antonio Iñesta García*  
Profesor Asociado de Farmacología  
Universidad Complutense  
de Madrid  
Escuela Nacional de Sanidad  
Jefe de Departamento  
C/Sinesio Delgado, 8  
28029 Madrid. España  
Tel. (34) 913 877 853  
Fax (34) 913 877 868  
E-mail: ainesta@isciii.es

*Teresa Catalina Domecq Jeldres*  
Rosembluth 1014 - Sector 7  
Santiago de Chile  
Tel. y Fax (562) 777 94 14  
E-mail: cdomecq@uach.cl

*Ana María Menéndez*  
Costa Rica 4550 - 1º piso Depar-  
tamento 4  
Buenos Aires, Argentina  
Tel. y Fax (541) 483 305 83  
E-mail: aname@datamarkets.  
com.ar

*Alberto Herreros de Tejada*  
Jefe del Servicio de Farmacia  
Hospital 12 de Octubre  
Avda. de Córdoba, s/n  
28041 Madrid, España  
Tels. (34) 913 908 059/ 913 908 097  
Fax (34) 913 908 067  
E-mail: aherreros.hdoc@salud.  
madrid.org

✠ *Guadalupe Solís Chavarín*  
México

*Zully Moreno de Landivar*  
Padilla 349-Casilla 157  
Tel (591-46) 454-555  
Fax (591-46) 912-580  
Sucre- Bolivia  
E-mail: landiv@cotes.net.bo

# DELEGADOS

## Argentina

*José Pérez López*  
Fray Cayetano 290 Of. 2  
(1406) Capital Federal  
Argentina  
Tel. y Fax: 54-11-4611-7783  
E-mail: sanlufe@yahoo.com

## Bolivia

*M<sup>a</sup> Ruth Delgadillo de Badani*  
Colegio de Bioquímica y  
Farmacia  
Calle Loa n° 619  
Tel. y Fax: (591-64)53039  
Sucre

## Brasil

*Mario Borges Rosa*  
Rua Valdir Leite Pena 185  
Apto 303  
C.P. 31.140-420  
Belo Horizonte. Minas Gerais  
Brasil  
Tel: 553134818698  
E-mail: mariobr@uai.com.br

## Colombia

*Catalina Bendeck Suarez*  
Transversal 27 n° 116-40  
Apto. 304  
E-mail: catabendeck@hotmail.com

## Costa Rica

*Victoria Hall Ramírez*  
Centro Nacional de Información  
de Medicamentos (CIMED) UNIFAR  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica  
San José- Costa Rica  
Tel: (506) 2075495-3894212  
Fax: (506) 2075700  
E-mail: famhall12@hotmail.com

## Cuba

*Edita Fernández Manzano*  
Instituto de Farmacia y Alimentos  
Universidad de La Habana  
San Lázaro y L, Vedado  
10400 Ciudad de La Habana, Cuba  
Tel. (537) 879 1184, (537) 8792784  
Fax (537) 273 6811  
E-mail: edita.fdez@infomed.sld.cu  
Edita.fm@yahoo.es

## Chile

*Carmen Sandoval Moraga*  
Av. El Bosque 1195 Dep. 703  
Providencia  
Santiago de Chile  
Tels.: 6618411  
Fax: 6618390  
E-mail: csandoval@unab.cl

## Ecuador

*José Antonio Lua*  
Avda. del Ejercito 100-102 y Piedrahita esquina  
Colegio de Químicos del Guayas  
Guayaquil. Ecuador  
Tels.: 593-4-2295185 / 593-4-2393060  
Tel. móvil: 593-9-9409443  
E-mail: jalflaw@teconet.net

## España

*José Luis Marco Garbayo*  
Servicio de Farmacia  
Hospital General de Requena  
Paraje Casablanca s/n  
46340 Requena (Valencia)  
E-mail: marco\_jlu@gva.es

## Guatemala

*Pendiente de renovación*

## Honduras

*Pendiente de renovación*

## México

*Carlos Tomás Quirino Barreda*  
Universidad Autónoma  
Metropolitana  
Xochimilco.  
Calzada de Hueso 1100  
Villa Quietud-Coyoacan  
04960 México DF  
Tel: (52)55-54837353  
E-mail: ctaquirino@aol.com  
Equirino@correo.xoc.uam.mx

## Nicaragua

*Aura Sabina Herrera Molina*  
Km. 3,5 Carretera Sur  
Contiguo a BANPRO Sur  
Managua-Nicaragua  
Tel./Fax: (505) 2663964  
Celular: (505) 8836678  
E-mail: rcintl@ibw.com.ni  
sabiheimo@hotmail.com

**Panamá**

*Leida Barrios*  
Facultad de Farmacia  
Panamá

**Paraguay**

*Pendiente de renovación*

**Perú**

*Mario Viñas Veliz*  
San Francisco de Asis 108, 2º  
Urb. Las Brisas  
Lima 1- Perú  
Tel.: (51-1) 3377420  
Fax: (51-1) 2661042  
E-mail: mvinasv@ec-red.com

**Portugal**

*Carlos Poças Santos*  
Rúa do Facho 187  
Acogulhe 2400-821  
Azoia-Leiria - Portugal  
Tel: 244817099  
Fax: 244817077  
E-mail: carlos.santos@leiria.org

**República Dominicana**

*Pendiente de renovación*

**El Salvador**

*Irene Isabel Vaquerano de Posada*  
Facultad de Química y Farmacia  
Universidad de El Salvador  
Final 25 Avda. Norte  
Tel : 2251500 ext.5069  
Particular :2631705  
Fax :2251645  
E-mail : ivaquerano@hotmail.com  
iivaquerano@yahoo.com

**Uruguay**

*Q.F. Mariela Ricca*  
Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas  
Armadas  
Hospital Militar  
Avda. 8 de Octubre 3050  
Montevideo  
Tel: 0059824876666, int. 1230  
Fax: 0059824876666, int. 1361  
Celular: 099190756  
E-mail: marielaricca@hotmail.com  
ofiluruguay@hotmail.com

**Venezuela**

*Claudia Rivas de Cerezo*  
Residencia Camino Real Torre D piso 5  
Apto. 5-4. Avda. Principal de la Pilas  
Pueblo Nuevo, San Cristobal  
Estado Tachira-Venezuela  
Celular: 584167762581  
E-mail: cayarc@hotmail.com

**Directora de la Revista**

*Carmen Martí Bernal*  
Jefe de Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid - España  
Tel. (34) 91 549 62 52  
Fax (34) 91 550 49 50  
E-mail: cmarti@fjd.es

# ***Normas para la presentación y publicación de trabajos en la Revista de la O.F.I.L.***

Se considerarán para su publicación en la Revista de la O.F.I.L. todos los trabajos originales que traten temas que coincidan con los objetivos de la O.F.I.L., es decir: Farmacia clínica, Farmacia hospitalaria, Información de medicamentos, Docencia farmacéutica, Educación continuada, Estudios farmacoterapéuticos y farmacoeconómicos, Administración y legislación farmacéutica, Uso racional de medicamentos y temas relacionados.

Todos los artículos deberán ser originales y no haber sido previamente publicados. Todos los trabajos aceptados quedarán en propiedad de la Editorial y no podrán ser reimpresos sin su autorización.

El Comité de Redacción se reserva el derecho de rechazar aquellos originales que no se consideren apropiados para la publicación, así como de consultar las posibles modificaciones.

## **Presentación de originales**

1. Se enviarán por correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
2. El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
  - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
  - b) Espaciado interlineal: Doble.
  - c) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
  - d) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.
3. En su primera página deberá constar:
  - a) Título del trabajo.
  - b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.

- c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

- e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.

4. En su segunda página debe constar:

- a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.

- b) Palabras clave en español.

- c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

## **Referencias**

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con las citas numéricas que indiquen el orden de aparición en el texto, o si se prefiere, cuando las citas sean pocas y globales, aparecerán por orden alfabético de autores.

Los nombres de revistas citados en la lista de referencia deben venir abreviados de acuerdo con las normas adoptadas por la US National Library of Medicine, que son las usadas en el Index Medicus.

### ***—Artículos procedentes de revistas***

Los datos se dispondrán en el siguiente orden para facilitar la localización de los artículos:

Nombre del autor o autores. Título del trabajo; Revistas Año; Volumen: Páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo:



Silverberg I. et al. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

- b) Si la procedencia del artículo es de la redacción de la revista se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente:

Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

- c) Si los autores pertenecen a un comité, se indicará el nombre completo de dicho comité, pero no se indicará ninguno de los autores. Ejemplo:

The Committee on Enzymes of the Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Psychology. Recommended method for the determination of gamma glutamyl transferase in blood. *Scan J. Clin Lab Invest* 1976; 36:119-125.

- d) Si se trata del editorial de la revista:

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos: Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.
- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo: Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

- e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo: Wallach HW, Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.

- f) Si el artículo está contenido en un suplemento se hará constar y se señalará el número, si lo tuviese, después del volumen de la publicación entre paréntesis. Ejemplo:

Kreel L. The use of metoclopramide in radiology *Post grad Med J* 1973; 49 (supl. 4):42-45.

- g) Se pondrán la primera y última página de los trabajos referenciados.

#### – Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden: Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

Nombre del autor o autores. Título del capítulo En: Editor o editores, eds. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: nombre de la editorial, año: páginas.

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.
- b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.

- c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:

Litter M. Farmacología 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.  
Williams RH, Porte D Jr. The Pancreas. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

#### Dibujos, Tablas, Fotografías

Vendrán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de figura nº o tabla nº.

A ser posible se incluirán los negativos de las fotografías o diapositivas, para obtener una mejor reproducción.

#### Aceptación y publicación

El director de la Revista acusará recibo de los originales e informará a los autores acerca de su aceptación y publicación.

**RECEPCIÓN DE ORIGINALES**

***Carmen Martí Bernal***

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Telf: 34-915496252

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

*Web site:*

**<http://www.revistadelaofil.org>**

***Edita:***

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

***Coordinación editorial y preimpresión:***

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Bravo Murillo, 81 (4º C) - 28003 Madrid - España

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

web: <http://www.ibanezyplaza.com>

***Impresión:***

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

Calle del Vidrio, 12-14 - 28918 Leganés (Madrid)

## EDITORIAL

- 11 La profesión farmacéutica en la era del conocimiento  
IBÁÑEZ J

## ORIGINALES

- 13 Seguimiento del consumo de medicamentos, desde la atención farmacéutica, en mayores asistidos y no asistidos en residencias  
PAZOS RAMÍREZ Z, HERRERA CARRANZA J
- 17 Nefropatía por medios de contraste: farmacología y rol farmacéutico  
BELLUCI SA, FILINGER E
- 23 Adecuación de los servicios de Radiofarmacia hospitalaria de Costa Rica a la normativa y criterios internacionales  
DÍAZ M, QUESADA J, RAMÍREZ G, SAVIO E
- 31 Guía Metodológica de adecuación de las áreas de farmacotécnica a la nueva legislación sobre formulación en los servicios de farmacia hospitalaria en España  
MARTÍNEZ FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C, GIMÉNEZ MANZORRO A, LOBATO MATILLA E, BARRUECO FERNÁNDEZ N, DURÁN GARCÍA E, SANJURJO SÁEZ M
- 37 Cancro hereditário, revisão de conceitos  
VEIGA JM
- 43 Agentes biológicos autorizados em Portugal para tratamento da artrite reumatóide  
ROLO S, MORGADO M, FONSECA O
- 53 Utilización de pralidoxima en la intoxicación por organofosforados y carbamatos  
MERCADAL ORFILA G, PASTÓ CARDONA L, PALOM RICO FJ, PARAYRE BADÍA M

## EDITORIAL

- 11 The pharmaceutical profession in the nowledge age  
IBÁÑEZ J

## ORIGINALS

- 13 Drugs use follow up from the pharmaceutical care,  
in elderly people attended and not attended in  
geriatric residences  
PAZOS RAMÍREZ Z, HERRERA CARRANZA J
- 17 Nephropathy by contrast means: pharmacology  
and pharmaceutical role  
BELLUCCI SA, FILINGER E
- 23 Adaptation hospital radiopharmacy services to the  
Costa Rica regulations and international criteria  
DÍAZ M, QUESADA J, RAMÍREZ G, SAVIO E
- 31 Guidelines to adecuate hospital pharmacy  
pharmacotecnic's areas to the new spanish  
legislation  
MARTÍNEZ FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C,  
GIMÉNEZ MANZORRO A, LOBATO MATILLA E,  
BARRUECO FERNÁNDEZ N, DURÁN GARCÍA E,  
SANJURJO SÁEZ M
- 37 Hereditary cancer, a concepts revision  
VEIGA JM
- 43 Biological agents approved in Portugal for  
rheumatoid arthritis treatment  
ROLO S, MORGADO M, FONSECA O
- 53 Use of pralidoxime in organophosphate and  
carbamate intoxication  
MERCADAL ORFILA G, PASTÓ CARDONA L,  
PALOM RICO FJ, PARAYRE BADÍA M

# editorial

## La profesión farmacéutica en la era del conocimiento

**L**a búsqueda de información sobre los problemas de salud y sus tratamientos, son cada día mas importantes para los pacientes, y los profesionales sanitarios no estamos respondiendo en la medida adecuada a esta demanda, tal y como lo reclaman las asociaciones de enfermos.

Los medios de comunicación prestan mucha atención a la información sobre la salud, en la prensa escrita, internet, radio o televisión. La industria farmacéutica en Europa también reclama poder informar directamente al consumidor de sus medicamentos, ya sea haciendo publicidad o informando acerca de sus indicaciones y virtudes.

El farmacéutico piensa erróneamente que la parcela de información al paciente es un campo en el que no hay competencia interprofesional y como hemos visto esto no es así.

La información sobre medicamentos se puede gestionar mucho mejor, de hecho en la era del conocimiento que pienso que aún estamos iniciando, la gestión de la información constituye un primer paso.

Desde una base de datos potente y esta ya existe, la administración podría proporcionar información abundante y clara a los pacientes sobre sus problemas de salud y medicamentos.

Sin embargo, existe una gran distancia entre que el paciente tenga información sobre sus medicamentos y que éste conozca y actúe de manera correcta con su farmacoterapia, mayor aún cuando lo que se busca es que los medicamentos sean seguros y efectivos en nuestros pacientes.

Los diplomados en enfermería llevan años trabajando en educación al paciente y no les está siendo difícil educar de manera integral a los diabéticos. Este trabajo por ahora no lo pueden hacer máquinas, la educación requiere actuar sobre las motivaciones de los pacientes y esta sutil diferencia desarrollará esta profesión.

Los farmacéuticos si no queremos ser sustituidos por

**DR. JOSE IBÁÑEZ**

Presidente de la Sociedad Española  
de Farmacia Comunitaria (SEFAC)

máquinas o personal menos cualificado debemos apostar por la educación al paciente o por una opción mas complicada que nos dará una magnífica situación que es el buscar y resolver problemas de los pacientes en el campo que nos es propio, el medicamento.

Las circunstancias que envuelven a la farmacoterapia en el paciente son amplísimas, nadie recibe de manera integrada todo el conocimiento requerido, los límites son constantes. Solo tenemos fragmentos dispersos del conocimiento requerido y con frecuencia contradictorio. A pesar de internet y del acceso a fuentes de información que amplía nuestros límites nuestro esfuerzo está en como utilizar este conocimiento que nadie recibe completo.

Analizando nuestra estrategia profesional a medio y largo plazo, nuestro futuro no está en la logística de medicamentos, ni tan siquiera en la información al paciente que se puede mecanizar, la única ventaja la tendrán aquellos profesionales que sean capaces de resolver los problemas del paciente que tengan relación con sus medicamentos.

# Seguimiento del consumo de medicamentos, desde la atención farmacéutica, en mayores asistidos y no asistidos en residencias

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:13-16

PAZOS RAMÍREZ Z\*, HERRERA CARRANZA J\*\*

\*Doctor en Farmacia. Farmacéutico comunitario.

\*\*Profesor titular. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla. España

## Resumen

El presente trabajo muestra los resultados obtenidos al analizar, durante dos años, el consumo de especialidades farmacéuticas publicitarias (EFP) en mayores de 65 años, asistidos y no asistidos en residencias geriátricas, poniendo de relieve el mayor consumo de las mismas entre la población no asistida en ellas.

Palabras clave: Mayores, residencias, EFP.

---

Correspondencia:  
 Zoilo Pazos Ramírez  
 Antioquia 1 bloque 8 – 1ºA.  
 41007 SEVILLA.  
 Email: zpr@vodafone.es

# *Drugs use follow up from the pharmaceutical care, in elderly people attended and not attended in geriatric residences*

## **Summary**

The present work shows to the obtained results when analyzing during two years the consumption of advertising chemist specialities (OTC) in elderly people of 65 years, attended and not attended in geriatric residences to highlight the greater consumption of the same ones between the population non attended in them

*Key Words:* The elderly people, residences, OTC.

## **Introducción**

A lo largo de años de contacto con residencias asistidas para mayores, he ido observando que podría existir una diferencia muy apreciable entre los consumos de especialidades farmacéuticas publicitarias con respecto a los mayores que siguen viviendo en su entorno habitual o con sus familiares, de ahí surgió la necesidad del presente estudio y seguimiento, que ha pretendido lo siguiente:

- la comprobación de las diferencias de consumo de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias, entre una población de mayores asistidos en residencias y una población de mayores no asistidos en residencias y,
- hacer un llamamiento sobre la conveniencia de la implantación de la Atención Farmacéutica en las residencias asistidas para mayores.

### *Descripción de la población analizada*

Se han seleccionado un total de 590 mayores de 65 años, diferenciados en si están asistidos en una Residencia para mayores o viven en sus domicilios, bien solos o en compañía de algún familiar.

Se han tomado los datos de distintas Residencias para mayores, de carácter privado.

Los asistidos en Residencias fueron 270. De ellos: 180 mujeres y 90 varones, con una edad media de 80,63 años. Las residencias son de régimen abierto, y los pacientes pueden salir a la calle en horarios determinados.

Ninguna de las residencias cuenta con farmacéuticos contratados para dar servicio en las mismas, sino que se sirven de los farmacéuticos que les suministran los medicamentos.

El seguimiento de los mayores no asistidos en residencia se ha ido realizando en dos Oficinas de Farmacia, ubicadas en zonas de características similares y con gran población de mayores entre la población que atienden. De ellas se seleccionaron un total de 320 mayores, 215 mujeres y 105 varones, con una edad media de 73,38 años.

El presente estudio se ha llevado a cabo durante los años 2001 y 2002 naturales. Aunque la recogida de datos y su seguimiento es más amplio, se han seleccionado posteriormente las fechas de inicio y fin del estudio. Ello es debido a tener que contar con la población estudiada al completo, durante dos años, y a la dificultad y tiempo requerido para entrar en contacto con los pacientes.

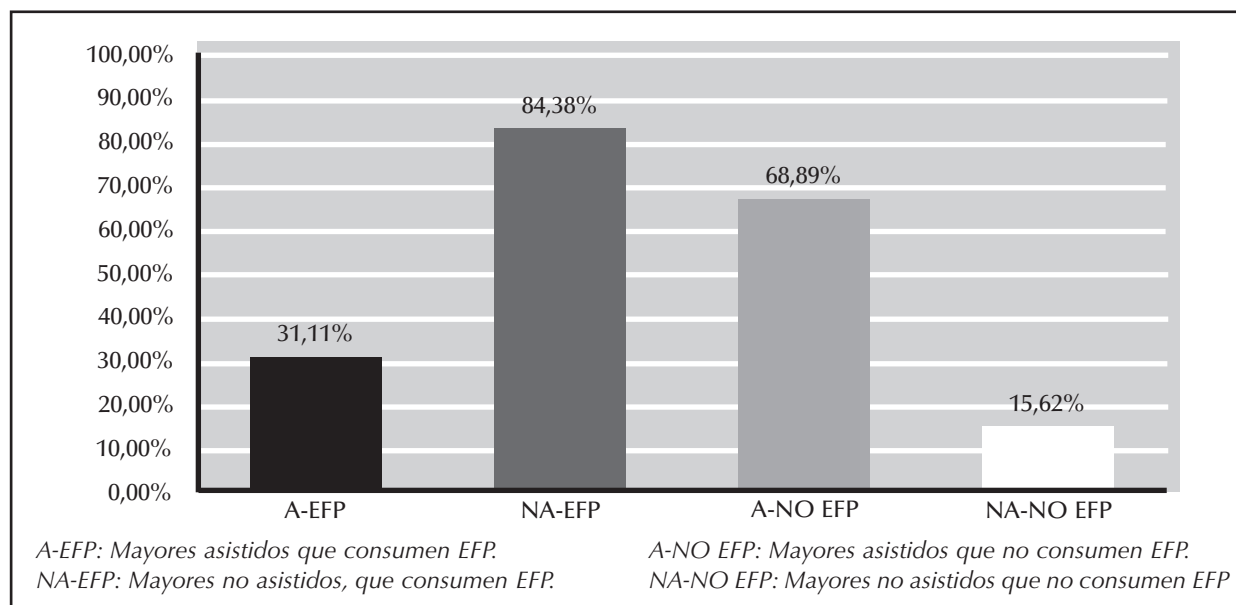
### *Procedimiento de análisis de los resultados*

Los resultados se expresan en tanto por ciento de consumo, que nos indica la población que consume un determinado tipo de medicamentos, independientemente de que una persona consuma más unidades del mismo, por lo tanto no analizamos el número de envases del medicamento sino el tipo del mismo al que accede un número determinado de pacientes.



GRAFICA 1

### Consumo de EFP entre personas mayores



Para evitar errores, por casos aislados o por recogida de datos, vamos a asignar una confianza del 95%.

#### EFP En la población estudiada

Hoy en día los profesionales de la salud, y concretamente los farmacéuticos, estamos viviendo un momento sanitario muy particular, con una potenciación de la automedicación, posiblemente relacionada con la salida al mercado de un número cada vez mayor de EFP.

Muchos son los factores que determinan esta tendencia, pero quizás podamos destacar entre otros, la mejor preparación sanitaria de la población que quiere asumir libremente su propia medicación, la sobrecarga económica de los Sistemas Sanitarios Nacionales y Autonómicos, que se ven sobrepasados por la demanda social de medicamentos y el envejecimiento de la población y que en el pasado se han realizado campañas sobre la automedicación responsable.

En cualquier caso, el hecho es que la labor profesional del farmacéutico de oficina de farmacia, cada vez está más enfocada directamente al paciente, y la atención farmacéutica es, hoy en día más que nunca, un factor imprescindible

en el uso racional del medicamento y la prevención y resolución de Problemas Relacionados con el Medicamento.

Si consideramos los medicamentos de dispensación sin receta, esta afirmación se hace aún más rotunda ya que el farmacéutico es a menudo el único profesional sanitario que entra en contacto directo con el paciente, aconsejándole e informándole sobre su utilización y seguimiento farmacoterapéutico, a través de un ejercicio completo de Atención Farmacéutica.

#### Diferencias de consumo de EFP en las poblaciones estudiadas

La diferencia de consumo entre ambos grupos es muy significativa para el consumo de EFP, siendo del 31,11% en mayores asistidos frente al 84,38% en mayores no asistidos. (Gráfica 1)

Son varios los factores que considero influyen en las diferencias de consumo de EFP observadas, entre ellos están:

- Mayor accesibilidad del paciente no asistido a la oficina de farmacia.
- Mayor impacto, sobre estos pacientes, de campañas publicitarias en los distintos medios de comunicación.

- Mayor influencia del entorno social, donde el paciente "intercambia información" con otros pacientes que genera más información del "mercado" de los medicamentos.
- Mayor autonomía en la administración de sus gastos.
- Mayor dificultad de acceso a la consulta médica (dado el sistema de citas previas), que hacen más rápido acudir a su farmacia para resolver síndromes menores.

En general, son los responsables de la administración de su propio tratamiento.

### Conclusiones

Los pacientes no asistidos en residencias consumen, de forma significativa, una mayor proporción de Especialidades Farmacéuticas Publicitarias.

Este mayor consumo, unido a la automedicación, puede provocar la aparición de Problemas Relacionados con el Medicamento, si no se acompaña de una buena Atención Farmacéutica.

Dada la incidencia observada de las campañas publicitarias sobre la población, se estima la necesidad de una mayor vigilancia por parte de las autoridades sanitarias que moderen y regulen de forma eficaz sus contenidos.

Debido a que la Atención Farmacéutica está instaurándose con fuerza y buena acepta-

ción por parte de la población no Asistida. Existe un desequilibrio frente a los mayores Asistidos en Residencias, que habría que paliar en un futuro no lejano.

### Bibliografía

- Baos V. Sin receta. La automedicación correcta y responsable. Madrid. Colección Fin de Siglo. Ediciones Temas de Hoy. 1996.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas 2001. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2001.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas 2002. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos 2002.
- Catálogo de especialidades farmacéuticas 2003. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2003.
- Medicamentos sin receta. El consejo del farmacéutico. Madrid. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 1994.
- Consenso sobre Atención Farmacéutica. Madrid. Grupo de trabajo. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2001.
- Herrera J. Manual de farmacia clínica y atención farmacéutica. Madrid. Ed. Elsevier, 2003.
- Rantucci MJ. Guía de consejo del farmacéutico al paciente. Barcelona. Ed. Masson Williams & Wilkins. 1998.

# Nefropatía por medios de contraste: farmacología y rol farmacéutico

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:17-21

BELLUCCI SA, FILINGER E  
Farmacéuticos. Farmacia Clínica

Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires. Argentina.  
*Fuente de financiación del trabajo: Beca otorgada por el Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, Argentina.*

## Resumen

El fallo agudo renal por contraste representa la tercera causa de nefropatía adquirida en el hospital, y por lo tanto una de las causas clínicas más comunes del fallo renal. El objetivo de este trabajo es analizar una de las medidas farmacológicas actuales más usadas para prevenir la nefropatía por medios de contraste y proponer estrategias de selección basadas en el paciente. Discutir el rol del farmacéutico clínico en el manejo de medios de contraste.

Se realizó una revisión en la literatura de los ensayos donde se evaluó la administración de N-acetilcisteína (NAC) en profilaxis.

Palabras clave: **Farmacéutico clínico, acetilcisteína, nefropatía, criterios de selección.**

---

Correspondencia:  
Sebastián Bellucci  
Cátedra de Farmacia Clínica  
Facultad de Farmacia y Bioquímica.  
Universidad de Buenos Aires.  
Junín 956, 6º piso  
C1113AAD Buenos Aires (Argentina)  
E-mail: [sebastian.bellucci@swissmedical.com.ar](mailto:sebastian.bellucci@swissmedical.com.ar)

# ***Nephropathy by contrast means: pharmacology and pharmaceutical role***

## **Summary**

Contrast media-acute renal failure represents the third cause of nephropathy in hospital and one of the most common causes of renal failure. The objective is to evaluate one pharmacological treatment used to treated contrast media nephropathy and propose selection criteria of use based on patient condition. Pharmacist's role in the management of contrast media is discussed.

A review of literature's trials of N-Acetylcysteine (NAC) use in prophylaxis was made.

**Key Words:** Clinical pharmacist, Acetylcysteine, nephropathy, selection criteria.

## **Introducción**

La nefropatía por medios de contraste se define como una falla renal aguda, asintomática reversible, de desarrollo inesperado, que sobreviene en forma inmediata a la administración de un material de contraste, que no puede asignarse o adjudicarse a otras causas. El deterioro de la función renal, posterior a la inyección de estas drogas diagnósticas es habitualmente leve y transitorio y en general de escasa importancia clínica. Sin embargo, en ciertas situaciones y en determinado tipo de pacientes genera complicaciones con importantes consecuencias clínicas.

Este tipo de falla aguda renal representa la tercera causa de nefropatía adquirida en el hospital, y por lo tanto una de las causas clínicas más comunes de nefropatía (1,2,3). Estas observaciones, no han podido ser demostradas por otros investigadores, quienes señalan que las mismas corresponden a observaciones de los años 80, ya que esta situación no sería válida para los años 90 (4). El problema de la nefropatía por contraste adquiere mayor trascendencia con el considerable aumento de técnicas radiológicas invasivas para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad coronaria.

El mecanismo fisiopatológico de la nefropatía por contraste no ha sido aún dilucidado.

La definición de nefrotoxicidad por contraste no cuenta aún con un consenso claro. Ciertos autores lo definieron, como incrementos en la creatinina sérica entre 25-50% o como aumentos en el nivel de creatinina plasmática al menos de 0.5 mg/dL y también como mayores o iguales a 44  $\mu$ mol/L dentro de las 48 horas posteriores a la administración del agente de contraste. (5-6)

La existencia de dos patologías asociadas diabetes mellitus y falla renal concomitante constituyen claramente los factores de riesgo más comunes para el desarrollo de una falla renal aguda post-contraste y establecen al grupo de pacientes designados como "de alto riesgo". (7)

Existe importante evidencia que diferentes especies reactivas del oxígeno estarían involucradas en el daño renal, por lo tanto la NAC actuaría como mediador antioxidante inhibiendo la muerte por isquemia de las células renales. Si bien el mecanismo de prevención que involucra a la NAC no ha sido del todo dilucidado, actuaría como un recolector de radicales libres (RL). La unión química al óxido nítrico (NO), produciría un incremento en su actividad, al formarse el S-nitrosotiol, un potente vasodilatador. El objetivo del trabajo es analizar una de las medidas farmacológicas

**TABLA 1**  
**Estudios con NAC en la literatura**

| Tipo de estudio                            | Creatinina               | Esquema NAC  | Resultado* | Observaciones   | Punto primario             |
|--|--------------------------|--|------------|---|----------------------------|
| 60 p. retrospectivo.(22)                   | > 1.2 mg/dL              | NAC + hidratación  | +          | Cateterización cardíaca   | Incrementos creat. ≥ 25%   |
| Birck y col. Metaanálisis (21)             |                          |  | +          | Reducción riesgo del 56% al emplear NAC   |                            |
| 80 p. prospectivo. 4d seguimiento (20)     |                          | Parenteral 150mg/Kg. en 500 mL SF 30 min. Preiny. + 50 mg/Kg. 4h s postiny.                    | +          | rappid study Esquema alternativo para situaciones emergencia.                       |                            |
| 53 p., prospectivo, doble ciego. (19)      | > 1.2 mg/dL (106 mmol/L) | 1000mg solución oral bid 24 hs preiny. + 24 hs postiny.+hidratación                            | +          | Angiografía coronaria iopromida   |                            |
| 200 p., prospectivo doble ciego. (18)      | cl. creat < 60 mL/min.   | 600 mg oral bid. Durante 48 hs.  | +          | Angiografía coronaria + PTCA. Iopamidol 139 mL                                      | Incrementos creat. ≥ 25%   |
| 79 p., prospectivo. (17)                   | > 1.7 mg/dL              | 1200 mg oral 60 min. preiny + 1200 mg postiny.+ hidratación                                    | -          | Empleo iohexol. D contraste (77-88 mL). Cuestiona utilidad de NAC día previo.       | Incrementos creat. ≥ 5-25% |
| 54 p. Doble ciego casi- randomizado. (16). | > 1.4 mg/dL              | 600 mg bid oral + hidratación de 2 a 12 hs pre y 12 hs postiny. Seguimientos 48 hs posteriores | +          | APART Trial Intervenciones coronarias. Empleo de ioxilan.                           | Incrementos creat. ≥ 25%   |
| 36 p. randomizado contra teofilina.(15)    |                          | 600 mg IV 30-45 min. preiny y 24 hs postiny.   | -          | Procedimientos de angiografía o TAC. Evaluó cambios en cl. creat.                   |                            |
| 121 p., prospectivo. (14)                  | 2.8 mg/dL                | 400 mg oral bid 24 hs preiny y d. procedimiento + hidratación 12hs pre y postiny.              | +          | Angiografía coronaria + PTCA Iopamidol 118 mL                                       | Incrementos creat. ≥ 5     |
| 83 p., prospectivo. (9)                    | 1.2 mg/dL                | 600 mg bid 24 hs preiny y día iny.+ hidratación por 12hs pre y postiny.                        | +          | Primer esquema con NAC. Evaluó incrementos creat >0.5mg/dl. Empleo iopromida en TC. | Incrementos creat. ≥ 5     |

\*Resultado: + positivos (renoprotector), - negativos o no favorables.

bid: dos veces al día, cl. creat.: clearance de creatinina, p: pacientes, d.: días, D.: Dosis, NAC: N-Acetilcisteína, preiny.: preinfeción, postiny.: postinyección, LOCM: medio de contraste de baja osmolaridad, PTCA: angioplastia coronaria transluminal coronaria, TAC: Tomografía computada.

actuales más usadas para prevenir la nefropatía por medios de contraste y proponer estrategias de selección basadas en el paciente.

## Materiales y método

Se realizó una búsqueda retrospectiva en Medline, Cochrane de los últimos cinco años donde se evaluara el uso clínico de NAC para prevención de nefropatía por medios de con-

traste radiológico. Se incluyeron únicamente trabajos controlados randomizados aleatorizados y metaanálisis. Se señaló en cada caso el punto final de cada ensayo clínico.

## Resultados

En la Tabla 1 se analizan los diferentes trabajos incluidos en la búsqueda realizada. Se incluyeron un total de diez ensayos randomi-

zados controlados, uno de ellos fue retrospectivo, ocho prospectivos de seguimiento y un solo metaanálisis.

En la mayoría de ellos se analizó las variaciones originadas en los valores séricos de la creatinina para adjudicar la nefropatía. Desde el primer trabajo publicado en la literatura en el año 2000, se han realizado infinidad de trabajos científicos con diferentes esquemas de NAC, desde orales a parenterales, con diferentes dosis y días diferentes de uso.

Kay y col. (13) en un estudio randomizado señalaron la utilidad de la NAC en angiografía. Durham y col. (14) por su parte, establecieron que la incidencia de nefropatía por el empleo de NAC resultaba similar a otros estudios y no mostraba diferencias con el empleo único de infusión salina oral.

## Discusión

Muchas medidas se han intentado emplear para atenuar la toxicidad renal de las drogas de contraste. La hidratación salina del paciente es una de las medidas más ampliamente difundidas, para prevenir la nefropatía por medios de contraste radiológico. También se han planteado otras medidas farmacológicas como la adición de dopamina a la infusión pre-inyección, el empleo de bloqueantes cálcicos, el uso de diuréticos, y más recientemente el empleo de fenoldopam. Ninguna de estas medidas ha logrado generalización en la práctica actual. Mediante la expansión de volumen con la infusión de soluciones isotónicas, se intenta forzar la diuresis. Así la infusión con soluciones salinas de cloruro de sodio 0.45%, a 100 mL/hora, de 6 a 12 horas previas y posteriores a la inyección del contraste se han utilizado y se siguen empleando como medidas de profilaxis para prevenir esta iatrogenia. (8)

La NAC propuesta originariamente en estudios con contrastes radiológicos por Tepel y col. (9) fue rápidamente incorporada en diferentes protocolos y ensayos clínicos en los últimos cuatro años. La NAC se piensa que competiría por el NO con el radical superóxido, limitando la formación del nocivo radical peroxinitrito. Además, la acción de la NAC, incrementaría la síntesis de la enzima genera-

dora de NO, mejorando, de esta forma el flujo sanguíneo renal. Esta medida farmacológica generada a partir de la acción reductora de la NAC junto con la hidratación constituye una medida no aprobada aún por la FDA.

## Conclusiones

Los múltiples esquemas propuestos de NAC se basan en dosis divididas, dados previos al día del estudio con contraste y el día de la práctica, aunque existen numerosas variantes. En un reciente metaanálisis Birck (10) y col analizaron los trabajos realizados en la literatura, donde se empleo la NAC como prevención de la nefropatía en pacientes con fallo renal y se concluyó que su empleo sumado a hidratación reduce el riesgo de nefropatía en un 56%. Sin embargo no ha podido aún demostrarse mediante puntos finales primarios, que el empleo de NAC logre reducción de la morbi-mortalidad, aunque ha podido reflejarse una reducción del riesgo relativo de nefropatía. Esto constituye un punto secundario, que necesita definición con el desarrollo de estudios clínicos randomizados con gran cantidad de pacientes.

El aporte del farmacéutico clínico en el manejo de estas drogas debería incluir el diseño de protocolos consensuados de uso de medios de contraste, con criterios de selección positiva para los pacientes de riesgo con el uso de medios de baja osmolaridad. En muchos medios hospitalarios se han formulado procedimientos normalizados entre los Departamentos de Farmacia y Radiología, como normas de provisión, almacenado, control, distribución, administración, de estas drogas. (11-13) Estos procedimientos consensuados permiten generar importantes ahorros de las instituciones de salud y determinan campos de aplicación potenciales del farmacéutico clínico, favoreciendo políticas de uso racional de los recursos y de las drogas de contraste.

Conflicto de interés: ninguno declarado.

## Bibliografía

1. Mc Cullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin R, and O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk



- factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-75.
2. Hou SH, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983; 74: 243-8.
3. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, et al. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a non-ionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med* 1989; 320: 149-53.
4. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW, et al. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-13.
5. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial: The iohexol Cooperative study. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
6. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva PE. Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-20.
7. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36: 730-40.
8. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-36.
9. Tepel M, Giet M, Schwarzfeld C. Prevention of radiographic -contrast- agent-induced reductions in renal function by Acetylcysteine. *N Eng J Med* 2000; 343(3): 180-4.
10. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *The Lancet* 2003; 23: 598-603.
11. Swanson DP, Dick TJ, et al. Product selection criteria for intravascular ionic contrast media. *Clin Pharm*. 1985; 4: 532-9.
12. Swanson DP, Jurgens RW. Radiopaque contrast media: The role of the pharmacist. *J Pharm Pract* 1989; 3: 162-70.
13. Bellucci SA, Filinger E. El papel del fármaco en el uso de los materiales de contraste radiológico. *Acta Farm Bonaerense* 2004; 23(3):
14. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1383-8.
15. Bader BD, Berger ED, Rossmann S, et al. Prevention of contrast media-induced acute renal failure in patients with severe impaired renal function: theophylline versus N-acetylcysteine. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 447 A.
16. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART Trial). *The American Journal of Cardiology* 2002; 89: 356-8.
17. Durham JD, Caputo C, Dokko J. a randomized controlled trial of N-Acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202.
18. Kay J, Chow WH, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention. *JAMA* 2003; 289: 553.
19. Bakris GL, Burnett JC. A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney International* 1985; 27: 465- 8.
20. Baker CS, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPIDD study. *J Am Coll cardiol* 2003; 41(12): 2114-8.
21. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *The Lancet* 2003; 23: 598-603.
22. Pannu N, Mannus B, Tonelli M. Systemic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65(4): 1366-74.





# Adecuación de los servicios de Radiofarmacia hospitalaria de Costa Rica a la normativa y criterios internacionales

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:23-29

DÍAZ M\*, QUESADA J\*\*, RAMÍREZ G\*\*\*, SAVIO E\*\*\*\*

\*Farmacéutico de la Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital San Juan de Dios.

\*\*Farmacéutico de la Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital México.

\*\*\*Farmacéutico de la Unidad de Radiofarmacia. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Calderón-Guardia.  
(\* \*\* \*\*\*) Caja Costarricense de Seguro Social (C.C.S.S.).

\*\*\*\*Profesor Agregado. Cátedra de Radioquímica. Facultad de Química. Montevideo (Uruguay).

## Resumen

Existen normas nacionales (por ejemplo: Canadá, Australia, Inglaterra, EE.UU.) y criterios de las Buenas Prácticas de Radiofarmacia, que orientan el funcionamiento de las unidades de Radiofarmacia Hospitalaria de los Servicios de Medicina Nuclear. En Costa Rica existen tres Servicios, con sus respectivas Unidades dependientes de la C.C.S.S., con dotación de profesionales farmacéuticos para cada una de ellas. El objetivo de este estudio fue determinar el grado de ajuste de las Unidades de Radiofarmacia en todas las dimensiones desarrolladas por las normas y pautas internacionales.

Se estudiaron las siguientes dimensiones: instalaciones y equipos, recursos humanos, procedimientos operativos, documentación y garantía de la calidad; las cuales son descritas en la Guía Operacional de una Radiofarmacia Hospitalaria del Organismo Internacional de Energía Atómica.

Según los resultados obtenidos no se verificó ajuste en la mayoría de las dimensiones, excepto en el equipamiento y dotación del personal. En particular, los requisitos establecidos para el área física, control de calidad, procedimientos y documentación presentan una mayor discordancia con lo establecido.

Se concluye sobre la necesidad de implementar las Buenas Prácticas de Radiofarmacia y la elaboración de un proyecto nacional que contemple una Radiofarmacia Centralizada, la creación de programas de educación continua y formación básica en el ámbito de pregrado universitario en el área de Radiofarmacia.

**Palabras clave:** Buenas prácticas, medicina nuclear, radiofarmacéutico, radiofarmacia, radiofármaco.

# ***Adaptation hospital radiopharmacy services to the Costa Rica regulations and international criteria***

## ***Summary***

There are national norms (for example: Canada, Australia, England, USA) and Radiopharmacy Good Practices criteria, that leads to the function of the Hospital Radiopharmacy units of the Nuclear Medicine Services. In Costa Rica there are three services, whit it's respective institucional Caja Costarricense de Seguro Social depend unit, each one with a professional pharmacist. This study objective was to determine the adjust degree of the Radiopharmacy units in all the dimensions develop by the international Norms and Guidelines .

The dimensions studied was: equipment and places, human resources, operative procedures, documentation and quality guaranty, wich are describe in The Operational Guide of Hospital Radiopharmacy from the International Organism of Atomic Energy. According to the obtained results, it didn't check adjust on most of the dimensions, except in equipment and personal. Particulary the stablished requirments for the physic area, quality control, procedures and documentation shows a major problems.

It concludes, that Costa Rica needs a guide of Radiopharmacy Good Practices and make a national project that contemplate a Centralized Radiopharmacy, also continue education programs and basic formation on the degree of Pharmacy.

*Key words:* Good Practice, Nuclear Medicine, Radiopharmaceutical, Radiopharmacy.

## **Introducción**

Las Buenas Prácticas de Radiofarmacia (BPR) constituyen el conjunto de normas y actividades que conjugan los principios de las Buenas Prácticas de Manufactura y las Normas de Protección Radiológica. Las BPR están destinadas a garantizar que los productos de uso radiofarmacéutico elaborados tengan y mantengan las características requeridas para el uso seguro y correcto de los radiofármacos a ser administrados en seres humanos en el ámbito de los Servicios de Medicina Nuclear (1,2).

La Radiofarmacia Hospitalaria es la Unidad dentro del Servicio de Medicina Nuclear en la cual se realizan diferentes tipos de operaciones tales como: dispensación de dosis individuales de los radiofármacos administrados a

los pacientes, la marcación de juegos de reactivos con un radionucleido (precursor o un eluido de generador), la preparación de radiofármacos basados en la marcación de elementos sanguíneos y biomoléculas, entre otros (3). Cada tipo de operación tiene características específicas en relación con la preparación y así como diferentes criterios de control de calidad de acuerdo a su uso en aplicaciones diagnósticas o terapéuticas (3).

Es pertinente mencionar que existen tres tipos de Radiofarmacia, a saber: Hospitalaria, Centralizada e Industrial.

En este sentido, la Radiofarmacia Centralizada es una entidad en la que se realiza la preparación del radiofármaco y/o dispensación de dosis a partir de productos comerciales. Los radiofármacos son proporcionados en viales unidosis o multido-

sis, de acuerdo a la solicitud del servicio. La finalidad de la Radiofarmacia Centralizada es cumplir con los estándares internacionales de requisitos físicos y control de calidad de cada lote de preparación y optimizar el suministro de radiofármacos y la relación beneficio/costo de una Radiofarmacia Hospitalaria. (1,2)

La Radiofarmacia Industrial es un establecimiento farmacéutico comercial en el cual se producen los juegos de reactivos o kits de radiofármacos para su venta y distribución a los Servicios de Medicina Nuclear, aplicando las Buenas Prácticas de Manufactura (1,2).

El objetivo del presente trabajo es determinar el grado de ajuste de las unidades de Radiofarmacia en Costa Rica a las normas y criterios internacionales de las Buenas Prácticas de Radiofarmacia.

## Antecedentes

En la Caja Costarricense de Seguro Social se han incorporado tecnologías que utilizan las radiaciones ionizantes en la Radiología convencional, Radioterapia, Medicina Nuclear y Radioinmunoanálisis; así como en otras que en el corto plazo estarán en funcionamiento como lo es la Braquiterapia de Alta Tasa y el Acelerador Lineal. El énfasis en el uso de estas tecnologías ha estado puesto en su beneficio para el diagnóstico y tratamientos médicos específicos, sin que se hayan tomado todas las medidas pertinentes para evitar el riesgo potencial de accidentes e incidentes vinculados al uso, la operación, el transporte, así como al manejo de sustancias y desechos que se originan en las fuentes y equipos que generan radiaciones ionizantes, con limitación de riesgos para los trabajadores ocupacionalmente expuestos, los pacientes, el público en general y el medio ambiente (4).

No existe un marco nacional de Buenas Prácticas de Radiofarmacia referente a las dimensiones que son consideradas en todas las normas y recomendaciones, como son: Organización, Recursos Humanos, Instalaciones, Equipos, Procedimientos Operativos, Documentación, Garantía de la Calidad, Investigación y Educación.

En Costa Rica existen cuatro servicios de Medicina Nuclear con sus respectivas Unida-

des de Radiofarmacia, tres pertenecientes a la Caja Costarricense de Seguro Social en los Hospitales Nacionales clase A: Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia, México y San Juan de Dios y uno que pertenece al sector privado: Hospital CIMA.

## Materiales y método

Se utilizaron como referencia los siguientes documentos:

1. Guía Operacional de una Radiofarmacia Hospitalaria del Organismo Internacional de Energía Atómica (OIEA) (3).
2. Las Normas establecidas en Australia/ Nueva Zelanda (5), Estados Unidos (6), Gran Bretaña (7), Canadá (8) y la Unión Europea (9).
3. El Manual de Buenas Prácticas de Radiofarmacia del ARCAL XV (Acuerdo Regional de Cooperación de América Latina) del Organismo Internacional de Energía Atómica (2).
4. Anexo 3 de la Normativa de Farmacia Hospitalaria de Uruguay del 2003 (borrador) (10).

Se estudiaron las siguientes dimensiones: Organización, Recursos Humanos, Instalaciones y Equipos, Procedimientos Operativos, Documentación, Garantía de la Calidad e Investigación y Educación.

### 1. Organización

Los procesos realizados en un Servicio de Radiofarmacia pueden variar considerablemente en diferentes partes del mundo, de modo que se pueden clasificar en tres niveles de operación de acuerdo a su complejidad (3)

#### ● Nivel 1:

-Nivel 1a: Solo dispensa radiofármacos de uso diagnóstico en su forma farmacéutica final, que son suministrados por una Radiofarmacia Centralizada, ya sea en dosis unitarias o multidosis.

-Nivel 1b: Se dispensa además de los radiofármacos de diagnóstico, otros utilizados para terapia como el radioyodo.

#### ● Nivel 2:

-Nivel 2 a: Se preparan radiofármacos a partir de juegos de reactivos "fríos" y radionucleidos aprobados para su uso humano.

-Nivel 2 b: Se realiza marcación de células sanguíneas.

● Nivel 3:

- Nivel 3 a: Se elaboran radiofármacos a partir de materias primas y radionucleidos para su aplicación diagnóstica. Se realiza investigación y desarrollo.
- Nivel 3 b: Se elaboran radiofármacos para su aplicación terapéutica.
- Nivel 3c: Síntesis de PET (Positron Emission Tomography)

## 2. Recursos Humanos

Se debe disponer de suficiente personal con la formación científica y experiencia práctica que le permita ejecutar las funciones asignadas. Los niveles de exigencia dependen de las tareas a desarrollar y de las legislaciones vigentes en cada país o región (3,5,7,8,9).

## 3. Instalaciones y equipos

Las instalaciones deberán ser diseñadas y construidas de acuerdo a las operaciones y/o procesos de cada Radiofarmacia.

Los equipos, instrumentos y accesorios para la preparación y control de calidad de los radiofármacos deberán ser ubicados y seleccionados de acuerdo a las actividades a realizar; deberán ser sometidos a mantenimiento, calibración y limpieza de acuerdo a procedimientos escritos de tal manera que no representen una fuente de contaminación (5, 7, 9).

## 4. Procedimientos Operativos

La preparación y dispensación de radiofármacos sigue procedimientos escritos previamente definidos y autorizados, los cuales permitirán obtener productos terminados de calidad garantizada y ajustados a sus especificaciones (5,8,9).

## 5. Documentación

El objetivo primordial de cualquier documentación debe ser el de garantizar la trazabilidad de un procedimiento administrado a un paciente. A través del mismo se debe acceder a la información sobre el rendimiento del equipo, los procedimientos de control de calidad y la administración de las dosis individuales de cualquiera de los radiofármacos que se preparen en la unidad de Radiofarmacia. Se debe mantener toda la información concerniente al personal, pacientes, radiofármacos,

reactivos, radionucleidos, equipo, instalaciones y seguridad radiológica. Deben de existir normas y procedimientos operativos escritos y aprobados para cada proceso o actividad asociada con las operaciones de la unidad de Radiofarmacia (5,6,9).

## 6. Garantía de la calidad

El aseguramiento de la calidad es el conjunto de disposiciones preestablecidas y sistemáticas, cuyo cumplimiento tiene por finalidad asegurar la obtención de la calidad requerida. Un aspecto del programa son los ensayos y análisis que verifiquen que cada radiofármaco cumpla con las especificaciones establecidas y reúna la calidad exigida para su administración. Por este motivo cada radiofármaco debe tener su propio plan de control de calidad, cuyos métodos y límites aplicados serán los recomendados por el fabricante, siempre que correspondan o que hayan sido convalidados con los descritos en las Farmacopeas u otros textos oficiales según la reglamentación vigente en cada país (5,7,8,9,11,12).

## 7. Educación e Investigación

El radiofarmacéutico debe participar en programas de educación continua en Radiofarmacia para actualizarse profesionalmente. Además, debe capacitar a otros profesionales de la salud como por ejemplo técnicos, enfermeras y médicos.

El radiofarmacéutico puede tener participación activa en programas de investigación, como parte de su desarrollo profesional continuo (2,10).

## Resultados y discusión

En función de las siete dimensiones descritas en la metodología se presentan los siguientes resultados, los cuales serán analizados:

### 1. Organización

En Costa Rica, las Unidades de Radiofarmacia de los Hospitales Dr. Calderón Guardia, México y el CIMA se encuentran en el nivel 2a al limitarse a preparar radiofármacos con fines diagnósticos y proporcionar I<sup>131</sup> como tratamiento en Hipertiroidismo y Cáncer de Tiroides. La Unidad del Hospital San Juan de Dios

FIGURA 1

## Normas operativas de las Unidades de Radiofarmacia

| Existen normas de:   | No existen normas de:   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Limpieza de área.</li> <li>• Gestión de desechos.</li> <li>• Radioprotección con dosimetría externa.</li> <li>• Control de calidad de equipos.</li> <li>• Administración de radiofármacos.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Radioprotección con dosimetría interna. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Control de calidad de radiofármacos. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrenamiento de personal</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Recepción y adquisición de insumos.</li> </ul> |

se encuentra en el nivel 2b, pues también se realizan marcaciones con células sanguíneas.

### 2. Recursos Humanos

Todas las Unidades de Radiofarmacia cuentan con al menos un profesional farmacéutico, debido a que la Ley General de Salud de Costa Rica exige que todo establecimiento en donde se dispensen sustancias que se utilicen para el diagnóstico, prevención, tratamiento y alivio de las enfermedades en las personas, requiere la regencia de un farmacéutico para su operación. Existe personal técnico que apoya al profesional, por lo cual la dotación de recurso humano es adecuada.

El farmacéutico y personal técnico requieren capacitación específica en el área. La formación del personal especializado en Radiofarmacia se efectúa con la cooperación internacional.

### 3. Instalaciones y Equipos

El espacio físico es limitado y no permite la subdivisión en las áreas de: operación, control de calidad, registro de procedimientos y documentos.

Existe un área adecuada de gestión de desechos cumpliendo la clasificación por radionucleido, de rotulado y gestión por contaminación biológica. Si bien se cumple con las normas de Radioprotección, la calidad ambiental no cumple con los requisitos establecidos de área limpia (preparación de radiofármaco en cabina de flujo laminar, ubicada en área con aire filtrado; cada normativa establece diferente nivel de calidad de aire)

En todas las Unidades se cuenta con equi-

pos modernos para la preparación y dispensación adecuada de radiofármacos.

### 4. Procedimientos Operativos

La figura 1 presenta las normas existentes en las unidades de Radiofarmacia y aquellas que deberían ser desarrolladas. Por lo tanto, debido a la carencia de algunas, no se cuentan con todos los procedimientos operativos requeridos.

### 5. Documentación

En la figura 2 se presentan los documentos requeridos según las normas internacionales. En Costa Rica la documentación existente es deficiente e incompleta y es necesario su implementación.

### 6. Garantía de la calidad

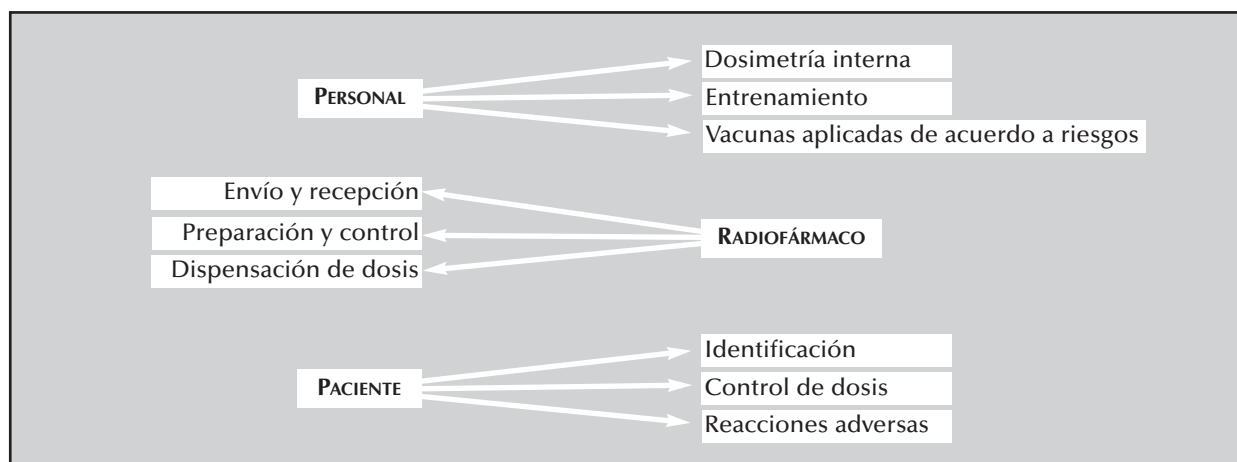
Hace énfasis en la radioprotección y existe un programa al respecto. No están desarrollados los controles ambientales ni el control de calidad de radiofármacos. En la medida que se implementen todos los procedimientos y registros se deberá crear el programa de garantía de calidad global.

#### 1. Educación e Investigación

Se está implementando la capacitación a otros profesionales farmacéuticos en el área y no existe formación específica a otros profesionales de la salud, como enfermeras, médicos y técnicos.

Se pretende generalizar los programas de educación al paciente sobre el uso de los radiofármacos para diagnóstico tales como interacciones medicamentosas y efectos adversos. En este sentido, actualmente existe un programa de educación a pacientes que

FIGURA 2

*Documentos requeridos para la gestión de las Unidades de Radiofarmacia*

reciben tratamiento con yodo radioactivo en hipertiroidismo y cáncer de tiroides. Se realiza investigación en el marco de un proyecto de investigación coordinado (CRP) y patrocinado por el Organismo Internacional de Energía Atómica.

### Conclusiones

Existe la necesidad de implementar las Buenas Prácticas de Radiofarmacia en su totalidad para cada una de las Unidades de Radiofarmacia y crear una normativa nacional para ésta área especializada.

Se cuenta con el personal mínimo capacitado, pero es necesario implementar un programa de educación continua a Radiofarmacéuticos. Sería deseable que desde la formación de pregrado se aporten elementos que permitan conocer esta área especializada. También se debería implementar un programa de educación a personal técnico y profesionales de la salud relacionados con el área. Se deben reforzar los programas de Atención Farmacéutica e implementar proyectos de investigación, buscando el apoyo de entidades nacionales e internacionales.

Dado el impacto económico de adecuarse a los requisitos de área física, una alternativa sería la creación de una Radiofarmacia Centralizada, tomando en cuenta la ventaja de la

cercanía de los Servicios de Medicina Nuclear y que tres de ellos pertenecen a la misma institución. Sería además posible con este sistema central la venta de servicios a instituciones privadas, optimizando recursos humanos e infraestructura.

En cuanto a la documentación es necesario validar y crear las plantillas y procedimientos que se implementaran por igual en todas las Unidades de Radiofarmacia, aprovechando el Sistema de Información de Farmacias (SIFA) existente.

Aunque se cuenta con la tecnología e insumos necesarios, es urgente implementar el control de calidad de radiofármacos, mediante un proyecto conjunto entre las tres Unidades de Radiofarmacia, para estandarizar los procedimientos de control de calidad y dar cumplimiento a la normativa vigente.

En función de los elementos analizados se concluye que no existe ajuste de las unidades de Radiofarmacia en Costa Rica a todos los criterios establecidos en las normas internacionales.

### Bibliografía

1. Sampson, Charles B. Textbook of Radiopharmacy. Third Edition. Gordon and Breach Science Publishers, 2003
2. Manual de Buenas Prácticas Radiofarmacéuticas. ARCAL XV (Acuerdo Regional de



- Cooperación para América Latina) Producción y Control de Radiofármacos. Editado por el Organismo Internacional de Energía Atómica. Julio, 1999.
3. Operational Guidance on Hospital Radiopharmacy. A safe and Effective Approach. Editado por International Atomic Energy Agency. (en prensa) 2004.
  4. Reglamento del Sistema de Seguridad Radiológica. Editado por la Caja Costarricense del Seguro Social [www.ccss.sa.cr/radintro.htm](http://www.ccss.sa.cr/radintro.htm), agosto 2001
  5. The Radiopharmacy SIG of the Australian and New Zealand Society of Nuclear Medicine. Guidelines for Good Radiopharmacy Practice. [www.anzsnm.org.au/ftp/papers/radiopharmacy.pdf](http://www.anzsnm.org.au/ftp/papers/radiopharmacy.pdf). September 2001
  6. Nuclear Pharmacy Compounding Practice Committee of American Pharmaceutical Association. Nuclear Pharmacy Compounding Practice Guidelines.
  7. British Nuclear Medicine Society and the UK Radiopharmacy Group. Guidelines for the provision of radiopharmacy support to nuclear medicine. Nuclear Medicine Communications 24:429-433. Agosto 2003
  8. Canadian Society of Hospital Pharmacists. Guidelines for the Practice of Radiopharmacy. [www.radiopharmacycanada.com/links.html](http://www.radiopharmacycanada.com/links.html). September 1998
  9. Committee on Radiopharmacy of the European Association Nuclear Medicine. Draft Guidelines on Good Radiopharmacy. Practices for Radiopharmaceuticals in Nuclear Medicine. Euro J Nuclear Med Mol Imag (2003) 30:BP63-BP72 volumen 30 # 8, agosto 2003
  10. Decreto Reglamentario de Farmacias de Segunda Categoría (Farmacia Hospitalaria). [www.presidencia.gov.uy/decretos/2003012308.htm](http://www.presidencia.gov.uy/decretos/2003012308.htm)
  11. Continuing Professional Development. [www.fip.org/pdf/CPDstatementES.pdf](http://www.fip.org/pdf/CPDstatementES.pdf)
  12. Quality assurance of radiopharmaceuticals. Report of a joint working party: the UK Radiopharmacy Group and the NHS Pharmaceutical Quality Control Committee. Nucl Med Commun. 2001 Aug; 22(8): 909-16.





# Guía Metodológica de adecuación de las áreas de farmacotécnica a la nueva legislación sobre formulación en los servicios de farmacia hospitalaria en España

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:31-35

MARTÍNEZ FERNÁNDEZ-LLAMAZARES C\*, GIMÉNEZ MANZORRO A\*\*, LOBATO MATILLA E\*\*,  
BARRUECO FERNÁNDEZ N\*\*\*, DURÁN GARCÍA E\*\*\*\*, SANJURJO SÁEZ M\*\*\*\*\*

\*Farmacéutica residente 4º año

\*\*Farmacéutico residente 3º año

\*\*\*Farmacéutica residente 2º año

\*\*\*\*Farmacéutica Adjunta

\*\*\*\*\*Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (España).

## Resumen

El objetivo es la elaboración de una guía metodológica de evaluación para la adaptación de las áreas de Farmacotécnica mediante una priorización de las áreas de mejora y sistematización de los planes de mejora mediante:

1. Descripción del ámbito de aplicación y de los puntos débiles detectados:
2. Diseño de las medidas correctoras
3. Cronograma de implantación de las medidas
4. Evaluación y revisión de las medidas correctoras

Se detectan puntos débiles de cada uno de los apartados, véase personal, locales y utillaje, documentación, materias primas y material de acondicionamiento, elaboración y dispensación, se diseñan medidas correctoras, se establece un cronograma de implantación y finalmente se procede a la evaluación de todo el proceso. Se puede concluir pues que el seguimiento de una metodología lógica ha permitido la realización de un análisis objetivo de situación y el abordaje de la puesta a punto del Servicio para la entrada en vigor del RD 175/2001.

**Palabras clave:** Adaptación, farmacotécnica, fórmulas magistrales, preparados oficinales, Real Decreto.

Correspondencia:

Cecilia Martínez Fdez.-Llamazares

Servicio de Farmacia - Hospital G.U. Gregorio Marañón

Dr. Esquerdo, 46

28007 Madrid

E-mail: cmartinezf.hgugm@salud.madrid.org

# *Guidelines to adequate hospital pharmacy pharmacotecnic's areas to the new spanish legislation*

## *Summary*

The aim of this presentation is the elaboration of an evaluation methodological guideline for the adaptation of the hospitalary pharmacy services to the new legislation about pharmacotecnic through the prioritisation of the improvement areas and the systematisation of these improvement schemes. To get this, first we made a description of the field of activity, and of the weakest points detected. Then we designed the improvement steps to take and the introduction schedule. And finally we evaluated and re-designed these improvements steps taken. In conclusion, the follow up of an evaluation methodological guide let us made an objective analysis of the nowadays situation and an approach of the fine-tuning of the pharmacy to the come into force of the new legislation.

*Key words:* Adaptation, pharmacotecny, magister formulation, guideline.

## **Introducción**

Los Servicios de Farmacia de los hospitales, en sus áreas de farmacotécnica y elaboración, llevan a cabo, en cumplimiento fiel de la ley, "la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales, en los casos y según los procedimientos y controles establecidos" (1,2,3). En este marco, el 23 de Febrero de 2001 se publicó en España el Real Decreto 175/2001 por el que se aprobaban las normas de correcta elaboración y control de calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales (4). A partir de ese momento se abre un periodo de análisis de situación y adaptación, tanto estructural como organizativo, que pretende poner a punto el Área de Farmacotécnica, de cara al cumplimiento de lo especificado por el Real Decreto 175/2001, basándonos siempre en criterios de calidad que garantizan la búsqueda de la excelencia.

El plazo de adaptación, que de acuerdo a lo estipulado en la Disposición Transitoria Única, finalizaba el 17 de marzo de 2003, fue prorrogado hasta el 1 de enero de 2004 mediante el

Real Decreto 905/2003, fecha en la que han entrado en vigor las exigencias y requisitos que deben cumplir todos los servicios farmacéuticos.

## **Objetivo**

Elaboración de una guía metodológica de evaluación para la adaptación de las áreas de Farmacotécnica al RD. Dicha guía metodológica marcará así el calendario de aplicación y evaluación de cada una de las medidas adaptativas tomadas dentro del área de farmacotécnica.

Evaluación de los resultados obtenidos tras la implantación de dicha guía metodológica, con la definición de nuevos parámetros de control.

## **Materiales y método**

Para la realización de la guía metodológica se emplea una adaptación del "Esquema Lógico de Reder" (5), basado en la priorización de las áreas de mejora y sistematización de los planes de mejora:

1. Descripción del ámbito de aplicación y de los puntos débiles detectados:

- Análisis pormenorizado del Real Decreto como parte del proceso de elaboración de la estrategia de implantación

- Definición de las estructuras y procesos llevados a cabo en nuestra Área de Farmacotécnica, con la descripción de los puntos débiles detectados tras haberlo contrastado con lo dicho en el RD.

2. Diseño de las medidas correctoras: planificación y desarrollo de una serie de enfoques sólidos e integrados, medidas correctoras coherentes con el RD que puedan llevar a los resultados propuestos

3. Cronograma de implantación de las medidas: priorización y despliegue de las medidas correctoras, de forma sistemática, mediante un procedimiento correctamente escrito, documentado, gestionado y llevado a la práctica de forma repetida.

4. Evaluación y revisión de los enfoques en base a un análisis de resultados y a las actividades de aprendizaje, tras lo cual se lleva a cabo la planificación e implantación de las mejoras pertinentes.

## Resultados

Los ámbitos de aplicación, estructuras, personal y procesos, vienen marcados por los capítulos del RD 175/2001, así como por lo dicho por la legislación correspondiente de la comunidad autónoma de Madrid (6). Siguiendo la metodología propuesta, evaluamos dichos apartados, detectamos los puntos débiles dentro de nuestras actividades y diseñamos las siguientes medidas correctivas:

- Respecto al personal:

- Puesta al día del manual de procedimientos del área, ampliándose éste precisamente en la definición y puesta por escrito de las funciones específicas de cada miembro del personal, desglosándolas en las funciones que afectan tanto al personal auxiliar de enfermería, al personal de enfermería que elabora las preparaciones y mezclas estériles dentro del área de elaboración, como al personal farmacéutico;

- Definición y puesta por escrito de las normas de higiene y limpieza del personal.

- Respecto a los locales y utillaje:

- Establecimiento de unos procedimientos

normalizados de trabajo de cada uno de los equipos disponibles en el área. Dentro de este grupo se pueden considerar tanto las balanzas de precisión como el pHmetro, la campana de flujo laminar horizontal y el sistema de filtración desionizante de agua; En dichos procedimientos constarán:

- las normas básicas de utilización de dichos aparatos

- los métodos de calibración establecidos para cada uno de ellos

- los parámetros de referencia de dichas operaciones de calibración proporcionados por los fabricantes

- los procedimientos básicos de limpieza y mantenimiento

- las medidas a tomar en caso de avería de dicho equipo.

- se establece el registro de la frecuencia temporal de calibración de cada aparato, así como el control de temperaturas de la nevera de dicha área

Además, y una vez analizadas las condiciones de presiones positivas y negativas en la zona de campanas de flujo laminar horizontal y vertical, se consideró necesario llevar a cabo algunas mejoras puntuales en las condiciones de trabajo de las zonas estériles con la instalación de luz UV en las áreas de acceso a las campanas de flujo laminar, así como en el interior de la zona estéril del laboratorio.

- Respecto a la documentación:

- Redacción de todos los puntos de la documentación general del área (PNT de limpieza de zona, PNT de limpieza de material, PNT de mantenimiento y calibrado, Normas de Higiene del Personal, Atribuciones del personal que interviene en la elaboración).

- Respecto a las Materias Primas y Material de Acondicionamiento:

- Búsqueda y obtención en el Ministerio de Sanidad de Listado-Borrador de centros productores-suministradores, determinándose como suficientes los resultados de los análisis de materias primas recibidos de nuestro proveedor.

Sin embargo, y observado el hecho de que nuestro suministrador habitual enviaba los certificados de análisis de las materias primas sin la firma del responsable técnico, se decidió hacer una prospección dentro de los distintos provee-

dores, observando el preocupante hecho de que todos ellos se limitaban a ser meros intermediarios, que no garantizaban la calidad del producto, sino que se limitaban a suministrar los datos de su productor primario. Así, al incrementarse las exigencias de calidad sobre los mismos, se estaba produciendo un creciente número de desabastecimientos de materias primas necesarias para la elaboración.

● Respecto al proceso de Elaboración:

–Establecimiento individualizado del control de calidad de cada una de las fórmulas elaboradas

–Actualización de las fichas de elaboración, incluyendo un apartado con los controles de calidad mínimos realizados: uniformidad de pesada en cápsulas, medida de pH en ciertos jarabes, características organolépticas... Dichos controles de calidad sobre producto terminado se considerarán suficientes cuando se obtengan resultados dentro de unos márgenes marcados en la ficha de elaboración. Para aquellas fórmulas elaboradas para las cuales, en ausencia de monografía en el Formulario Nacional (7), no está recogida en la Real Farmacopea Española ningún control de calidad accesible y aceptable para las condiciones del área de elaboración, se considerará suficiente el control de calidad en proceso de dichas fórmulas. Como tal se considera un control exhaustivo de todas y cada una de las operaciones llevadas a cabo durante la elaboración, con control de las materias primas y de las cantidades empleadas de cada una de ellas, así como el registro mediante su firma, de cada miembro del personal que interviene en el proceso.

–Creación de un área específica de almacenamiento de muestras, de capacidad y condiciones adecuadas, con un orden de colocación establecido por fecha de caducidad, con revisión mensual de las muestras listas para ser eliminadas.

● Respeto a la Dispensación:

–Diseño de nuevas etiquetas identificativas de las formulaciones realizadas, que incluyan todos los puntos recogidos por la legislación

–Definición de aquellas fórmulas elaboradas en el Servicio de Farmacia que son dispensadas a pacientes externos.

Por ser únicamente éstas las formulaciones que se dispensan directamente a los pacientes para los cuales son elaboradas –ya que las fórmulas que se elaboran en el ámbito hospitalario se dispensan al personal de enfermería de planta, que a continuación las administran según las pautas y recomendaciones del personal médico prescriptor-, se definen éstas como las prioritarias para la elaboración de protocolos de información.

A continuación se estableció un cronograma de implantación, que abordó desde los meses de Abril a Septiembre del 2003. Posteriormente, en el mes de Noviembre se evaluaron los resultados obtenidos, lo cual permitió la planificación e implantación inmediata de nuevas medidas correctoras.

En ese marco, se evaluaron los cronogramas propuestos, y se corrigieron ciertas fechas. Así, se prolongó hasta Diciembre el plazo último para la implantación de los nuevos impresos de elaboración, que incluían como un apartado diferenciado el control de calidad final de la fórmula finalizada.

Se pospuso del mismo modo hasta Enero, una vez finalizado el plazo fijado por la legislación, la reevaluación de los resultados y las medidas correctoras.

En términos generales la evaluación tuvo un resultado satisfactorio, cumpliéndose todos los puntos propuestos, salvo el de implantación de nuevas etiquetas identificativas de los productos elaborados, debido a la limitada disponibilidad de pegatinas con el formato deseado, y en cuya superficie cupieran todos los datos deseados.

Sin embargo, sí se hicieron algunas modificaciones finales: respecto a toda la nueva documentación generada a lo largo del proceso de implantación de las medidas correctivas, se decidió ubicar una copia al lado de cada dispositivo de cada uno de los manuales informativos de funcionamiento de los aparatos, junto con los procedimientos de calibración, en los casos en los que era requisito fundamental. Dicha copia permite consultar cualquiera de los apartados, tanto al personal farmacéutico, como al auxiliar y de enfermería.

Junto con esta medida de mejora auxiliar, se propuso la implantación de unas medidas de mejora de carácter periódico, como la defi-

nición de unos indicadores de calidad, que garantizaran la reevaluación temporal del funcionamiento global de la sección, y del ajuste a las nuevas medidas llevadas a cabo.

De hecho, se propuso un indicador para cada uno de los apartados anteriormente comentados y evaluados:

- a) Dentro del apartado de Personal: porcentaje de adecuación de las normas de procedimiento a los procesos reales llevados a cabo, definido como el número de procedimientos nuevos cuyo funcionamiento aparece descrito en el manual de procedimientos, respecto al total de procedimientos realizados en el área de farmacotécnica.
- b) Dentro del apartado de Locales y Utillaje: porcentaje de cumplimiento de la frecuencia temporal de registro de calibración de cada aparato, definido como el porcentaje de calibraciones registradas respecto al número teórico de registros de calibración descritos por el procedimiento.
- c) Dentro del apartado de Documentación: porcentaje de PNTs redactados, definido como el número de procedimientos cuyo PNT ha sido redactado, sobre el total de procedimientos llevados a cabo en el área.
- d) Dentro del apartado de Materias Primas y Material de Acondicionamiento: porcentaje de materias primas con certificado de control de calidad de proveedor, definido como el número de materias primas cuyo certificado de control es recibido junto con la materia en sí, respecto al número total de materias primas adquiridas.
- e) Dentro del apartado de Elaboración: porcentaje de formulaciones sobre las cuales se lleva a cabo el control final calidad, definido como el porcentaje de las fórmulas elaboradas cuyo control de calidad se lleva a cabo, con la cumplimentación completa de los resultados en la hoja de elaboración, respecto al total de fórmulas elaboradas.
- f) Dentro del apartado de Dispensación: porcentaje de fórmulas correctamente identifi-

cadas, definido como el número de formulaciones cuya etiqueta identificativa incluye todos los datos mínimos, respecto al total de fórmulas elaboradas en el Servicio de Farmacia.

Estos indicadores son tasas, cuya evaluación y cálculo se realizará de modo retrospectivo, mensual o semestralmente, sobre el total de parámetros definidos por dichos indicadores.

## Conclusiones

El seguimiento de una guía metodológica ha permitido la realización de un análisis objetivo de situación del área de Farmacotécnica de nuestro Servicio de Farmacia y el abordaje de la puesta a punto del mismo para su adaptación al Real Decreto 75/2001. Del mismo modo, se ha llevado a cabo una evaluación y adaptación de las medidas correctoras ejecutadas según el cronograma previsto, junto con la definición de indicadores que garanticen la calidad continua del proceso de elaboración de fórmulas.

## Bibliografía

1. Ley 25/1990, del Medicamento
2. Ley 14/1986, General de Sanidad
3. Ley 16/1997, de 25 de Abril, de regulación de los servicios de las oficinas de farmacia.
4. Real Decreto 175/2001, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales
5. Autoevaluación de Centros Sanitarios. Proyecto de investigación financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS 98/214), 2000
6. Ley 19/1998 de Ordenación y atención farmacéutica de la Comunidad de Madrid
7. Real Decreto 294/1995, por el que se regula la Real Farmacopea Española y el Formulario Nacional.



# Cancro hereditário, revisão de conceitos

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:37-42

VEIGA JM

Licenciado em Ciências Farmacêuticas, Licenciado em Bioquímica, Mestre em Engenharia Biomédica.  
Universidade de Coimbra.

Docente da Escola Superior de Tecnologia da Saúde do Porto

Serviço de Medicina Nuclear dos Hospitais da Universidade de Coimbra (Portugal)

## Resumo

As neoplasias, sejam esporádicas ou hereditárias, têm origem genética, resultando de alterações mais ou menos complexas e sucessivas da informação genética presente numa determinada célula. Uma situação de natureza genética depende da expressão de um gene ou genes para se manifestar, o que não é forçosamente equivalente a hereditário. Porém, a alteração genética responsável por uma determinada doença pode surgir geralmente após o nascimento.

Um determinado tipo de cancro tido como familiar pode significar que tenha uma maior frequência de ocorrência numa família, aquando da população em geral. No entanto, tal evento não é equivalente à natureza genética, de modo hereditário.

**Palavras chave:** Apoptose, cancro da mama, carcinoma colorrectal, critérios de Amsterdam, critérios de Bethesda, genética, hereditariedade, neoplasias, polipose cólica familiar (FAP), síndrome de Lynch.

---

Correspondencia:  
Jorge Manuel Pereira Veiga  
Serviço de Medicina Nuclear  
Hospitais da Universidade de Coimbra  
Coimbra, Portugal  
E-mail: jveiga@huc.min-saude.pt



# *Hereditary cancer, a concepts revision*

## *Summary*

The neoplastic processes, sporadic or hereditary, have genetic origin, resulting of some kind of complexing and continuing alterations from the genetic information present on the cell. One genetic situation depends to be able, from the gene or genes expression, but that, is not necessary equivalent to hereditary. Nevertheless, the genetic alteration responsible from one specific disease can occur generally after birthday.

One kind of familiar cancer can signify the higher frequency at one family, from the general population. However, at the hereditary manner, that event is not similar to the genetic nature.

**Key words:** Apoptosis, breast cancer, colorectal cancer, Amsterdam criterions, Bethesda criterions, genetic, hereditariness, neoplastic process, familiar colic polypore (FAP), Lynch syndrome.

## **Introdução**

O cancro hereditário surge quando o mesmo tipo de tumor pode ocorrer devido a acumulação de mutações de origem somática ou devido à herança, ao longo de gerações, de uma mutação hereditária. (1)

Pretende-se com este trabalho realizar uma revisão de conceitos relativos à diferenciação entre cancro hereditário e familiar, apresentando-se alguns tipos, de modo a facilitar o entendimento.

As neoplasias, sejam esporádicas ou hereditárias, têm origem genética, resultando de alterações mais ou menos complexas e sucessivas da informação genética presente numa determinada célula. Uma situação de natureza genética depende da expressão de um gene ou genes para se manifestar, o que não é forçosamente equivalente a hereditário. Porém, a alteração genética responsável por uma determinada doença pode surgir geralmente após o nascimento.

Um determinado tipo de cancro tido como familiar pode significar que tenha uma maior frequência de ocorrência numa família, aquando da população em geral. No entanto, tal evento não é equivalente à natureza genética,

de modo hereditário. Este facto pode ser facilmente compreendido, aquando da existência de uma ocupação profissional tradicionalmente assumida ao longo de diversas gerações de uma família, que pode mimetizar um padrão de distribuição de uma doença pelos membros da família, que se apresente de um modo semelhante a um padrão de transmissão hereditária (temos como exemplo o cancro de escroto em limpa-chaminés, na ausência de condições de higiene). Por outro lado, a designação de uma situação tida como congénita não implica uma obrigatoriedade genética, estando presente no momento do nascimento. As situações de natureza hereditária de expressão tardia, estão porém determinadas de um modo genético no momento do nascimento, mas não presentes de maneira fenotípica. Sendo assim, é facto aceite, que apenas uma parte das situações herdadas pelos membros de uma família é apenas genética. Os membros da mesma família, além de partilharem genes semelhantes, estão pelo menos, ainda que, de um modo temporário, num meio ambiente comum, factores que podem, de maneira independente ou por interacção com os genes influenciar o aparecimento de uma determinada probabilidade para determinadas patologias. (1)



Pensa-se que um carácter ou neoplasia resulta da influência de factores genéticos de natureza hereditária quando há agregação familiar. Há que ter especial atenção, ao se realizar a análise da agregação familiar, ao facto dos progenitores transmitirem a informação genética aos descendentes, podendo igualmente ter presente o efeito do meio ambiente. Convém porém, existirem critérios adequados de identificação para os casos em que os factores hereditários estão presentes, em que o risco de recorrência é maior para os familiares de indivíduos afectados em comparação com o risco para elementos da população não aparentados.

Na doença familiar, o padrão de hereditariedade é facilmente identificado, mas a ligação a um gene específico ou a um locus cromossómico não foi estabelecido. Suspeita-se que um carácter ou doença resulta da influência de factores genéticos de natureza hereditária quando há agregação familiar. Convém ter a noção que os progenitores transmitem a informação genética, mas também o ambiente em que estão inseridos. Por esse motivo, é necessário possuir critérios para uma identificação adequada dos casos em que os factores hereditários estão presentes, pois o risco de recorrência é maior para os familiares de indivíduos afectados em comparação com o risco para elementos que não da família (1).

Como irei mostrar na última parte deste breve trabalho, recorre-se frequentemente ao estudo familiar recorrendo a entrevistas presenciais dos familiares e/ou ao envio de questionário escrito aos familiares procurando-se obter informações que completem e facilitem o estudo da história familiar. Após a identificação e o conhecimento de uma condição de natureza hereditária, a diferenciação de hereditariedade pode advir através do estudo de um número elevado de famílias, facilitando-se de algum modo o entendimento.

## Material e métodos

A Polipose Cólica Familiar FAP é uma síndrome neoplásica de natureza dominante, com uma prevalência próxima de 1 em 10.000 nascimentos. O seu desenvolvimento é devido a mutações do gene supressor APC. É possível

que a expressão do gene esteja sob a influência de um locus modificador, devido à variedade das apresentações clínicas registadas numa família, para uma mesma mutação. As mutações do gene APC conduzem para valores superiores a 90% dos casos, a proteínas truncadas não funcionais. As mutações mais frequentes dizem respeito à deleção ou inserção de pequenas sequências, no éxon 15, à volta do codão 1309. As formas mutadas da proteína APC dimerizam frequentemente com a forma normal desta proteína, actuando de um modo dominante negativo no surgimento desta síndrome neoplásica. Por vezes, a proteína mutada é incapaz de dimerizar, o que se poderá entender para a existência de um número reduzido de pólipos em famílias com formas atenuadas de FAP. (3)

Os pólipos aparecem com maior frequência no cólon distal e no recto, mesmo ainda durante a infância (10 anos de idade), alguns anos antes do aparecimento do cancro. Estes podem igualmente aparecer no tracto gastrointestinal superior. De um modo geral, no momento do diagnóstico, o número de pólipos cólicos é igual ou superior a 100, ainda que em menor número, quando associado a história familiar de polipose cólica. Cerca dos 30 a 40 anos, o seu número apresenta uma média de 1000.

Nesta síndrome neoplásica existe frequentemente hiperplasia congénita do epitélio pigmentar da retina, o que torna possível a sua visualização por fundoscopia, o que poderá tornar evidente a presença de mutações do gene APC.

Na ausência de colectomia total profiláctica, a evolução para carcinoma colorrectal é precoce, com uma idade média de diagnóstico de 39 anos. Praticamente cerca da totalidade dos doentes com FAP apresentam cancro colorrectal aos 50 anos de idade.

Deverá ser realizada a detecção molecular da mutação no gene APC, em linfócitos de sangue periférico logo após o nascimento ou nos primeiros anos de vida, nos membros das famílias portadoras de FAP. A pesquisa da mutação presente na família deverá ser igualmente realizada nos doentes com confirmação clínica da doença.

Deverá ser feita a vigilância de indivíduos portadores da mutação APC, a partir dos 10 anos de idade, por rectosigmoidoscopia.

Quando existe história de malignização precoce, deve ser realizada colonoscopia completa. Aquando do diagnóstico de FAP, esta deverá ser feita cada 6 a 12 meses. No entanto, cada 2 ou 3 anos deverá ser feita endoscopia gastroduodenal a fim de rastreio de pólipos. Após a sua detecção, deve ser feita endoscopia anual.

A fim de prevenir o desenvolvimento de carcinoma do cólon, a colectomia total profiláctica deverá ser realizada cerca dos 20 anos, ou em idade mais precoce, tendo especial atenção a idade em que ocorreram os casos familiares. Nos familiares em risco em que não seja detectada a mutação do gene APC, está indicada a realização de rectosigmoidoscopia aos 18, 25 e 35 anos. A colonoscopia deverá ser iniciada aos 50 anos, com uma periodicidade de 3 a 5 anos. (1)

O cancro da mama afecta cerca de 1 em cada 10 a 12 mulheres nos países ocidentais. É considerada uma doença da civilização actual. A primeira forma do cancro da mama revela-se esporádica e é responsável pela grande maioria das situações existentes. Verifica-se por outro lado, a forma hereditária responsável por cerca de 5% a 10% de todos os cancros da mama e pela maioria dos que têm um início precoce (antes dos 50 anos de idade).

Há variados genes envolvidos no cancro da mama hereditário, sendo no entanto, as mutações em BRCA1 (cerca de 80% aos 70 anos) e BRCA2 as que surgem mais frequentemente. O risco para a mama contralateral, em mulher com mutação em BRCA1 é de 65% aos 70 anos. Nas mulheres com mutação em BRCA2, o risco de cancro de mama aos 70 anos pode atingir 85%. As mutações em BRCA2 estão ainda associadas ao risco de cancro de mama no homem em cerca de 6%.

O rastreio das mulheres e dos homens com elevado risco para cancro da mama deverá ser realizado precocemente e regular. Para o efeito, o auto-exame da mama deverá ser mensal a partir dos 18 anos de idade. Por outro lado, sugere-se o exame clínico com avaliação da mama 2 a 4 vezes ao ano entre os 25 e 35 anos de idade. No entanto, a realização de mamografia e ecografia concomitante deverá ser efectuada uma vez ao ano entre os 25 e os 35 anos. (2)

A prevenção do cancro da mama em portadores de mutações patogénicas em BRCA1 ou BRCA2 poderá ser realizada através da mastectomia total bilateral (a partir dos 35 anos) e de salpingo-ooforectomia bilateral (a partir dos 35 anos e da decisão da mulher de não voltar a engravidar), assim como pelo uso de quimioterapia em moldes de prevenção pelo uso de tamoxifeno (a partir dos 35 anos e da decisão da mulher de não voltar a engravidar). (1)

A síndrome de Lynch tipo II ou HNPCC, de transmissão autossómica dominante é a causa mais frequente de cancro do cólon de natureza hereditária. Incluem-se os tumores do endométrio, estômago, ovário, intestino delgado, sistema hepatobiliar e das vias biliares altas.

As mutações dos genes MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 e MSH6, dizem respeito à reparação dos erros de emparelhamento nesta síndrome.

Para o diagnóstico clínico do HNPCC foram estabelecidos os critérios de Amesterdão e ainda à posteriori os critérios de Bethesda. Para os primeiros é norma assente que se verifique:

- Carcinoma colorrectal em pelo menos 3 familiares;
- Um doente deve ser familiar em 1º. Grau dos outros dois afectados;
- Devem existir pelo menos duas gerações consecutivas afectadas; um caso pelo menos deve ser diagnosticado antes dos 50 anos;
- A FAP deve ser excluída.

Em relação aos critérios de Bethesda, deverá verificar-se:

- Indivíduos com carcinoma colorrectal cuja família apresenta critérios de Amesterdão;
- Indivíduos com duas neoplasias sincrónicas ou metacrónicas do espectro da síndrome de Lynch tipo II;
- Indivíduos com carcinoma colorrectal e um familiar em 1º. Grau com carcinoma colorrectal e/ou neoplasia do espectro HNPCC e/ou adenoma colorrectal (uma das neoplasias diagnosticada antes dos 45 anos e o adenoma antes dos 40 anos);
- Indivíduos com carcinoma colorrectal ou carcinoma do endométrio diagnosticado antes dos 45 anos;

- Indivíduos com carcinoma do cólon direito e com padrão histológico indiferenciado (sólido/cribiforme) diagnosticado antes dos 40 anos;
- Indivíduos com carcinoma colorrectal de células em anel de sinete (mais de 50% das células) diagnosticado antes dos 40 anos;
- Indivíduos com adenomas diagnosticados antes dos 40 anos.

A vigilância dos indivíduos abrangidos por esta síndrome deverá ser realizada tendo em conta os órgãos em risco e diferenciando as intervenções, consoante exista ou não diagnóstico molecular positivo. Os restantes órgãos do espectro deverão ser vigiados anualmente, sempre que tenha ocorrido membros da família com cancro localizado especificamente no órgão em estudo. É nesse sentido, que se sugere para esta síndrome a pesquisa com recurso a critérios clínicos e seu exame molecular, recorrendo a exame médico (semestral/anual, com início aos 20-25 anos), colonoscopia total (cada 1-3 anos com início aos 20-25 anos, ou anual com início aos 40 anos), histeroscopia e biopsia dirigida (anual e início aos 25 anos), ecografia transvaginal/Doppler a cores e doseamento do CA125 (anual e início aos 25 anos). Recomenda-se igualmente a existência de critérios clínicos e diagnóstico molecular negativo, com utilização de colonoscopia (de 2 em 2 anos com início aos 20-25 anos).

As intervenções preventivas em portadores de mutações patogénicas nesta síndrome dizem respeito à colectomia total após a detecção de pólipos e à histerectomia total conjuntamente com salpingo-ooforectomia bilateral, que será a considerar a partir dos 35 anos. (1)

## Resultados

O cancro apresenta-se como doença multifactorial, desenvolvendo-se pela interacção de factores ambientais e de factores genéticos.

As neoplasias, sejam esporádicas ou hereditárias, têm origem genética, pois resultam de alterações mais ou menos complexas e sucessivas da informação genética presente numa determinada célula. Estas alterações afectam de um modo geral os mecanismos de regu-

lação da proliferação celular, da apoptose ou da senescência celular. Verificou-se que as síndromas de natureza hereditária com maior risco de ocorrência de cancro nos membros de uma família são muito maior do que na população em geral.

## Discussão

A consulta de Genética Tumoral apresenta o objectivos variados, no entanto, a primeira finalidade diz respeito a diferenciação entre a natureza esporádica ou hereditária, a fim de apoiar devidamente o diagnóstico, prognóstico e quais as intervenções para diagnóstico pré-sintomático. Pretende-se igualmente com esta consulta, a existência de um registo dos casos familiares e o envolvimento na investigação, na educação médica e na educação das populações. No decorrer desta consulta é explicada a necessidade de o consulente assinar juntamente com o médico responsável uma Declaração de Consentimento Informado. Os critérios de acesso dizem respeito à própria natureza genética, tendo sempre em linha as características das condições hereditárias. Os testes predizentes devem ser realizados no âmbito da consulta, pois os consulentes são frequentemente confrontados com resultados analíticos que os colocam perante um elevado risco para desenvolverem cancro. Nesta consulta são abordadas as variadas metodologias clínicas e laboratoriais aplicadas à oncogenética, à interpretação dos resultados de genética molecular, relacionamento e apoio psicológico dos consulentes. Os testes predizentes abordam determinados conceitos, tais como:

- Casamento e constituição de família;
- Planeamento do futuro em termos de financeiros e de responsabilidades profissionais;
- Combate à ansiedade provocada por experiências anteriores relacionadas com o cancro;
- Aceitação de intervenções profiláticas (cirurgia do cólon e da mama), ou adopção de tipos de vida que inibam o factor de risco genético;
- Capacidade de aceitação em ensaios clínicos ou outros projectos de investigação que incluam quimioprevenção ou rastreio;

- Identificação e libertação dos familiares não atingidos, evitando protocolos de rastreio caros e invasivos.

No entanto, existe nestes testes, inconvenientes vários que não deverão porém colocar em risco o correcto diagnóstico, tendo em vista a qualidade de vida do consulente. O seu seguimento depende da caracterização da situação como esporádica ou hereditária. Seguidamente há que equacionar para as condições hereditárias, da possibilidade do diagnóstico sintomático, a proposta de rastreio por ausência de testes genéticos aplicáveis e da possibilidade de realização de testes predizentes. Se a mutação for identificada, poderá ser indicado o risco de desenvolvimento de cancro e apresentadas analisadas as soluções e os recursos tendo em vista o rastreio, diagnóstico precoce e prevenção. Se a mutação for desconhecida, a situação deverá ser analisada e serem disponibilizados os exames de rastreio disponíveis e mais adequados. Se por outro lado, não é identificada nenhuma mutação patogénica conhecida na família, então o risco para cancro é o geral da população. No entanto, se não é detectada nenhuma mutação e não há resultados prévios na família, fica uma

enorme incerteza, devido ao facto de não se ter estudado a região correcta, podendo ainda estar em causa outro gene, ou a inexistência de mutação, com o inerente risco para cancro igual ao da população em geral. Por último, se existe incerteza, deverão ser disponibilizados os exames de rastreio mais adequados à situação em questão.

Constata-se que o conhecimento e a correcta identificação dos cancros hereditários através dos estudos anteriormente apresentados poderá de alguma forma contribuir para o tratamento mais correcto deste tipo de neoplasias, favorecendo sem dúvida a melhoria da qualidade de vida dos indivíduos portadores deste tipo de alterações genéticas.

### Bibliografia

1. Fernando J. Regateiro. Manual de Genética Médica, ISBN 972-8704-12-7, 2003, Imprensa da Universidade de Coimbra.
2. Mauro de Souza Leite Pinho. Perfil Genômico Tumoral, Explicando o Caso. Rev Bras Coloproct, 2001; 21(3): 202-205.
3. Karp G. Cell and Molecular Biology, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc. New York, 1999.

# Agentes biológicos autorizados em Portugal para tratamento da artrite reumatóide

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:43-52

ROLO S\*, MORGADO M\*, FONSECA O\*\*

\*Assistente de Farmácia Hospitalar

\*\*Assessora de Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos  
Centro Hospitalar Cova da Beira, S.A. Covilhã (Portugal)

## Resumo

A artrite reumatóide (AR) é uma doença crónica, progressiva, destrutiva e incapacitante responsável por altas taxas de morbilidade e mortalidade, significativa incapacidade e alteração da qualidade de vida, possuindo também um impacto económico muito alto. O tratamento da AR é multidisciplinar, empregando terapêutica farmacológica, cirúrgica e física, com o objectivo de controlar a inflamação e a dor articulares, reduzir a lesão articular, incapacidade e perda funcional e mantendo ou melhorando a qualidade de vida. A farmacoterapia "clássica" da AR usa, em mono ou politerapia, anti-inflamatórios não esteróides, analgésicos, corticosteróides e os disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD's) e tem revelado baixas taxas de eficácia e tolerabilidade. Recentemente, foram introduzidos na prática terapêutica da AR, agentes biológicos que representam dois tipos de mudança em relação à terapêutica convencional: trazem uma maior especificidade e resultados melhores com maior rapidez de acção. Os agentes biológicos autorizados no mercado farmacêutico português para o tratamento da AR são: o infliximab, o etanercept, a anakinra e o adalimumab. Neste artigo é feita uma revisão bibliográfica das indicações terapêuticas, posologia recomendada, via de administração, contra-indicações, efeitos adversos mais frequentes, interacções medicamentosas, precauções de utilização e condições de conservação destes novos medicamentos. Estes agentes biológicos que, em Portugal, apenas se encontram disponíveis a nível hospitalar, têm sido posicionados para os indivíduos com doença resistente e sem resposta aos tratamentos convencionais.

*Palavras chave:* Artritis Reumatoide, Infliximab, Etanercept, Anakinra, Adalimumab.

---

Correspondencia:

Sandra Polo

Serviços Farmacêuticos

Centro Hospitalar Cova da Beira, S.A.

Quinta do Alvito, 6200-251

Covilhã, Portugal

E-mail: serv.farmaceuticos@chcbeira.min-saude.pt

## ***Biological agents approved in Portugal for rheumatoid arthritis treatment***

### ***Summary***

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic multisystemic inflammatory disease characterized by chronic synovitis, which leads to cartilage damage and joint destruction. It is generally a progressive disease with radiographic evidence of joint damage, functional status decline and premature mortality. The indirect costs of RA, which relate to losses in productivity, are also substantial. The treatment of RA is multidisciplinary and uses pharmacological, surgical and physical therapy, with the aim to control joint inflammation and pain, to reduce joint lesions, deformity and disability and to maintain or improve quality of life. Current therapies, using nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgesics, corticosteroids and disease-modifying antirheumatic drugs are suboptimal as regards both their efficacy and tolerability. Recently, new therapeutic approaches with biological agents have been introduced in the treatment of RA, which brought two major advantages when compared with the classical drugs: greater specificity and better clinical results obtained more quickly. Biological agents approved in the Portuguese pharmaceutical market for RA treatment are: infliximab, etanercept, anakinra and adalimumab. Therapeutic indications, dosage, route of administration, contraindications, precautions, adverse reactions, interactions and some special considerations related to these biological agents are considered in this review. In Portugal they are available at hospital level only and should form an important element of antirheumatic treatment in patients with methotrexate-refractory RA.

**Key Words:** Rheumatoid arthritis, Infliximab, Etanercept, Anakinra, Adalimumab.

### **Introdução**

A palavra artrite é oriunda do grego (arthron=articulação) e significa inflamação articular.

A artrite reumatóide (AR) é uma doença inflamatória crónica de etiologia desconhecida, ocorrendo em todas as idades e apresentando como manifestação predominante o envolvimento repetido e habitualmente crónico das estruturas articulares e periarticulares podendo, contudo, afectar o tecido conjuntivo em qualquer parte do organismo e originar as mais variadas manifestações sistémicas.

Pela sua prevalência e pelos importantes problemas médicos, económicos e sociais que suscita a AR é, indiscutivelmente, a principal doença reumática sistémica.

Quando não tratada precoce e correctamente acarreta, por via de regra, graves consequências para os doentes, traduzidas em incapacidade para o trabalho e elevada co-morbilidade acrescida em relação à população em geral.

### **Epidemiologia e Factores de Risco**

A epidemiologia da AR não é geograficamente homogénea. Com efeito, os estudos epidemiológicos no norte da Europa e nos países anglo-saxónicos sugerem uma prevalência ao redor dos 1%, mas os da Europa Meridional apontam para uma prevalência mais reduzida oscilando entre os 0,2 e os 0,5%.

Em Portugal existem poucos estudos epidemiológicos sobre as doenças reumáticas e os



dados disponíveis sobre a AR são contraditórios não se dispondo, actualmente, de um valor exacto para a sua prevalência e incidência. É neste âmbito que foi implementado em Portugal, pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), o Protocolo de Monitorização da AR, o qual consiste num estudo observacional comparativo prospectivo que tem como um dos objectivos quantificar a prevalência da AR a nível nacional.

O sexo feminino é mais frequentemente afectado pela doença numa proporção de 2-3 mulheres para 1 homem. Em Portugal parece haver ainda uma maior prevalência no sexo feminino, numa proporção de 4 mulheres para 1 homem. (1)

A doença é mais frequente nas mulheres depois da menopausa e nas mulheres jovens, embora possa surgir em todas as idades, inclusivamente nas crianças e nos jovens. Cerca de 5% dos casos de AR surgem depois dos 65 anos de idade.

A AR em Portugal parece ter uma expressão clínica menos agressiva do que noutras regiões geográficas. Com efeito, em dois estudos efectuados no nosso país e abrangendo várias centenas de indivíduos, verificou-se que os doentes portugueses, quando comparados com os doentes anglo-saxónicos, tinham, para um mesmo tempo de evolução da doença, menos erosões ósseas, menor prevalência de factores reumatóides IgM, menor número de lesões sistémicas e maior de doentes na classe funcional I do American College of Rheumatology, ou seja, na classe funcional traduzindo menor incapacidade. (1,2)

Os factores de risco comprovados para a artrite reumatóide são a idade e o sexo feminino. Outros factores de risco que tem sido sugeridos são:

- a. genéticos (história familiar de AR, antígenos de histocompatibilidade DRA e DRB1 e o epitopo partilhado dos alelos do antígeno DR4);
- b. hormonais (lactação);
- c. ambientais (transfusões sanguíneas anteriores ao início da AR, obesidade e hábito de fumar).

Todos estes factores estão mais relacionados com a pior evolução e prognóstico da AR do que com o risco de contrair a doença.

Algumas artrites reumatóides surgem comprovadamente depois de infecções por parvovírus e pela rubéola ou vacinações para a rubéola, tétano, hepatite B e influenza.

Entre os factores protectores sugeridos destacam-se o sexo masculino, a gravidez, o uso de contraceptivos orais e a ingestão moderada de álcool.

## Etiologia e Fisiopatologia

A AR é uma doença de etiologia desconhecida, sendo os factores genéticos, ambientais, imunológicos, hormonais e outros, seguramente importantes.

É uma doença imunomediada e o seu início e perpetuação são devidos a uma resposta anormal das células T activadas a um ou a vários antígenos desconhecidos.

A perspectiva actual sobre a patogénese da AR é a de que um evento promotor desconhecido activa os linfócitos auto-reactivos em indivíduos geneticamente susceptíveis. Esses linfócitos podem iniciar um ataque imunológico às articulações que, à falta de regulação adequada, leva à artrite. Esta cascata de eventos está esquematicamente representada na Figura 1.

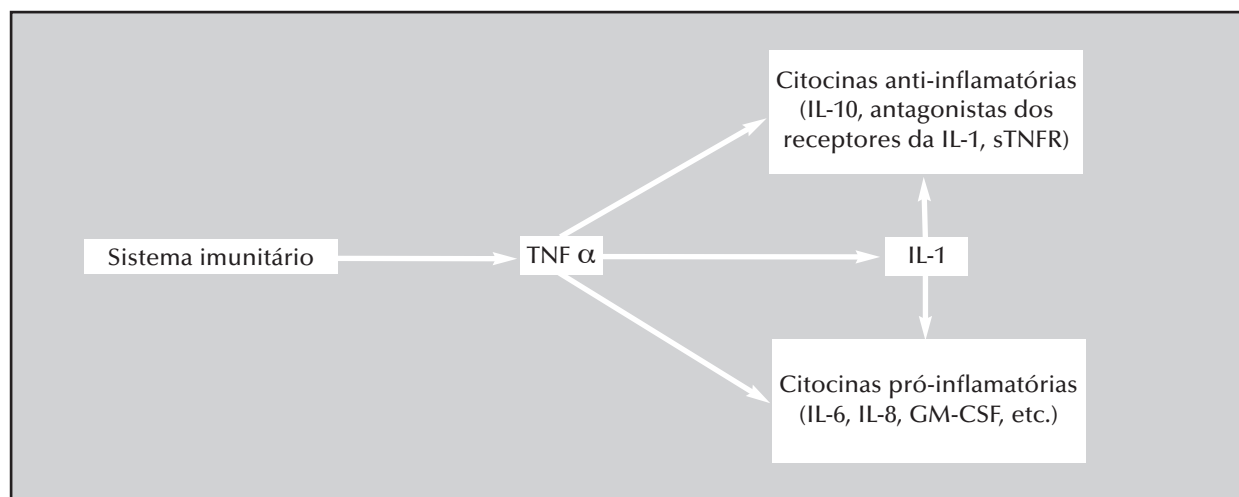
Sabe-se pouco sobre os agentes causadores da AR. Apesar de, a este respeito, terem sido estudados agentes exógenos infecciosos, substâncias endógenas como o colagénio, os proteoglicanos e imunoglobulinas alteradas, o agente promotor da doença ainda não foi identificado. Seja o que for que promova a AR, é claro que há um conjunto de células que contribui para perpetuar a fase crónica, potencialmente destruidora, da doença. (3)

## Sinovite

Os sintomas da sinovite incluem dor, tumefacção e sensibilidade articular e, por vezes, rigidez matinal, que é causada por um significativo aumento do líquido sinovial.

A tumefacção que se deve em parte a um derrame resultante da maior permeabilidade vascular, resulta de uma proliferação local de sinoviócitos, vasos sanguíneos e linfáticos, bem como da entrada de leucócitos, neutrófilos, linfócitos T e B e monócitos/macrófagos transportados pela circulação.

FIGURA 1

*Cascata das citocinas na Artrite Reumatóide*

sTNFR: Receptor solúvel do TNF

GM-CSF: Factor de crescimento das colonias de granulócitos e macrófagos

O espaço articular de um indivíduo saudável é acelular. No entanto, num doente com AR esse espaço está infiltrado por um vasto conjunto de células inflamatórias.

A gravidade e a progressão da sinovite depende da acumulação local e da activação dessas células libertadoras de citocinas, uma vez que estas podem regular o crescimento, a diferenciação e a actividade de outras células que participam na reacção inflamatória da articulação reumatóide. Grande parte das manifestações patológicas e clínicas da AR parecem derivar da produção local e sistémica de citocinas, nas quais se considera que o Factor de Necrose Tumoral (TNF) e a Interleucina-1 (IL-1) têm uma importância particular.

*Erosões dos ossos e das cartilagens*

A maioria das lesões tecidulares irreversíveis na AR ocorre na junção entre a cartilagem e o osso com a membrana sinovial. Existe uma membrana de tecido granuloso vascular chamado “pannus”, que migra sobre a cartilagem e para o interior do osso subcondral, destruindo esses tecidos.

A destruição do osso e da cartilagem é também mediada por citocinas, como a IL-1 e o TNF, que são segregadas por células activadas, especialmente os macrófagos.

*Factor de Necrose Tumoral alfa (TNF-α)*

O TNF-α é uma citocina pró-inflamatória que desempenha um papel chave na resposta inflamatória na AR (4,5). É produzida pela activação dos macrófagos e linfócitos, os quais possuem um amplo espectro de actividades biológicas.

Há dois receptores distintos do TNF-α: a proteína de 55 kilodaltons (p55) e a proteína de 75 kilodaltons (p75). Ambas existem naturalmente como moléculas monoméricas na superfície das células e em formas solúveis. Essas formas solúveis agem, ao que se julga, como reguladores naturais de actividade do TNF-α e estão aumentadas nos doentes com AR, mas, aparentemente, não o suficiente para contrabalançar os elevados níveis de TNF. O TNF-α deve ligar-se a 2 ou 3 moléculas dos receptores de superfície para que ocorra um sinal e seja produzido um efeito biológico. Da ligação a um único receptor na superfície da célula não resulta qualquer sinal.

O TNF-α realiza diversas acções:

- induz a libertação de metaloproteases neutras (colagenase), que podem degradar cartilagens, com uma diminuição dos inibidores naturais da colagenase,
- induz a libertação de óxido nítrico conduzindo à vasodilatação,



- c. induz a produção de superóxido ( $O_2^-$ ) e prostaglandinas,
- d. induz a expressão de moléculas de adesão endotelial envolvidas na migração dos leucócitos para locais extravasculares de inflamação,
- e. inibe a síntese de proteoglicanos e a formação óssea,
- f. estimula a libertação de outras citocinas pró-inflamatórias nomeadamente IL-1, IL-6, IL-8 e GM-CSF e
- g. tem um papel na génese febril, anemia e caquexia.

#### *Interleucina-1 (IL-1)*

Para além do TNF- $\alpha$ , também a IL-1 desempenha um papel importante na produção de mediadores inflamatórios como a ciclo-oxigenase-2, PGE2 e óxido nítrico.

Estudos experimentais efectuados no sangue periférico humano revelaram que o TNF- $\alpha$  induz a produção de IL-1, a IL-1 induz a produção de TNF- $\alpha$  e a IL-1 induz a produção de mais IL-1. (6)

Inicialmente, a IL-1 medeia a inflamação através do recrutamento dos neutrófilos para o espaço articular, activação dos macrófagos e estimulação da proliferação e diferenciação dos linfócitos B e T. Sob a acção da IL-1, os sinoviócitos proliferam e produzem IL-6, prostaglandinas (e.g. PGE2) e metaloproteases (e.g. collagenase). A IL-1 desempenha, deste modo, um papel chave na destruição da cartilagem e do osso e consequentemente na destruição da articulação, constituindo uma citocina fundamental envolvida na patofisiologia da AR.

#### **Sinais e Sintomas**

Os sinais e sintomas mais comuns são: a) a presença de calor e vermelhidão nas articulações, ocorrendo de forma simétrica (ambas as mãos, ambos os pés, etc.), b) a existência de dor e inflamação, geralmente, nos nós dos dedos e nas articulações mais pequenas e nas mais próximas das mãos, perto da base dos dedos, c) a dor e rigidez prolongadas com duração superior a 30 minutos, principalmente durante a manhã ou depois de longos períodos de descanso ou inactividade, d) fadiga e mal-estar, e) febre baixa, f) perda de peso e/ou

anemia, g) ao fim de dois anos, a degenerescência das articulações torna-se evidente aos raios-X e h) a presença de nódulos reumatóides que se formam sob a pele.

#### **Terapêutica**

##### *Anti-Inflamatórios não esteróides (AINE's) e Corticosteróides*

Não há evidência científica comprovando que o tratamento com AINE's e com corticosteróides seja capaz de modificar a evolução da doença tendo, pelo contrário, estas terapêuticas contribuído durante muitos anos para a introdução tardia dos disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARD'S) e, assim, prejudicado gravemente os doentes.

Os corticosteróides e os AINE's são utilizados por terem uma acção rápida na sintomatologia da AR e melhorarem a qualidade de vida dos doentes e porque há trabalhos sugerindo que os corticosteróides podem reduzir as erosões ósseas quando administrados nos primeiros dois anos da doença.

Os AINE's convencionais mais eficazes e melhor tolerados são o naproxeno e o diclofenac. Em doentes com passado de lesão gastroduodenal (gastrite, úlcera péptica, hemorragia digestiva) é preferível utilizar inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 (COX-2) como o celecoxibe ou o etoricoxibe. Os corticosteróides mais utilizados são a prednisona e a prednisolona, que são fármacos responsáveis por numerosos efeitos secundários, pelo que após um tratamento prolongado é indispensável reduzir progressivamente a posologia.

##### *DMARD's*

Na ausência de doença concomitante que os contra-indique, todos os doentes com AR devem ser tratados desde o início da doença com DMARD's, visto estes fármacos prevenirem ou retardarem o aparecimento de erosões, a incapacidade funcional e a incapacidade para o trabalho.

Os DMARD's são eficazes em todos os grupos etários e são, igualmente, eficazes na AR com longos anos de evolução, sendo indicação para o seu uso a actividade inflamatória da doença e não a sua duração.

A escolha do DMARD está influenciada por

diversos factores como a sua eficácia relativa, o modo de administração, a maneira de o monitorizar, incluindo visitas médicas e custos dos exames laboratoriais, gravidade e prognóstico da AR a tratar, doenças associadas e experiência do reumatologista com o fármaco a usar.

Os DMARD's que têm sido utilizados na AR são a azatioprina, a ciclosporina, a sulfassalazina, o metotrexato, a leflunomida, a hidroxicloroquina, os sais de ouro e a D-penicilamina.

#### *Agentes Biológicos*

O termo "biológico" é usado para distinguir as novas terapêuticas biotecnológicas dos fármacos convencionais usados no tratamento das doenças inflamatórias imunomediadas. (7)

Entre os vários tratamentos possíveis, os agentes biológicos significam principalmente dois tipos de mudança em relação ao convencional: trazem uma maior especificidade e resultados melhores, com maior rapidez de acção.

##### ● Infliximab (Remicade®)

O Infliximab é um anticorpo monoclonal quimérico homem-murino que se liga com uma elevada afinidade tanto à forma solúvel como transmembranar do TNF- $\alpha$ , mas não à linfoxina  $\alpha$  (TNF- $\beta$ ), diminuindo a IL-1 e IL-6. O infliximab inibe a actividade funcional do TNF- $\alpha$  numa vasta gama de ensaios *in vitro*.

Foram detectadas concentrações elevadas de TNF- $\alpha$  nas articulações de doentes com artrite reumatóide, as quais se correlacionavam com o aumento da actividade da doença. Na artrite reumatóide, o tratamento com infliximab reduziu a infiltração de células inflamatórias para áreas inflamadas da articulação, bem como a expressão de moléculas indutoras de adesão celular, quimiotaxia e degradação tecidual.

As indicações terapêuticas, posologia, via de administração, contra-indicações, interacções medicamentosas, efeitos indesejáveis, precauções de utilização e condições de conservação do infliximab estão representados nas Tabelas I, II, III.

##### ● Etanercept (Enbrel®)

O etanercept é uma proteína de fusão do receptor p75 Fc do factor de necrose tumoral

humano, produzida por tecnologia de DNA recombinante num sistema de expressão de mamífero, o ovário de hamster chinês. O etanercept é um receptor dimérico solúvel que se liga de forma competitiva a dois pontos das moléculas circulantes do TNF- $\alpha$ , evitando a sua interacção com os receptores do TNF- $\alpha$  da superfície celular. Assim, o etanercept impede que seja feita a sinalização que despotelaria a libertação das citocinas pró-inflamatórias, como a IL-1 e a IL-6. Deste modo, o bloqueio do TNF- $\alpha$  impede a formação da cascata pró-inflamatória das citocinas, que se verifica na AR. A ligação dimérica permite uma inibição competitiva substancialmente superior do TNF- $\alpha$  do que os receptores monoméricos solúveis. A fusão da região constante Fc da imunoglobulina IgG1 nesta construção contribui para um aumento da semi-vida sérica em comparação com os receptores solúveis monoméricos.

As indicações terapêuticas, posologia, via de administração, contra-indicações, interacções medicamentosas, efeitos indesejáveis, precauções de utilização e condições de conservação do etanercept estão representados nas Tabelas I, II, III.

##### ● Anakinra (Kineret®)

A anakinra é um antagonista do receptor humano da IL-1 produzido por tecnologia de ADN recombinante num sistema de expressão com *E.coli*.

A anakinra neutraliza a actividade biológica da interleucina-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) e da interleucina-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), inibindo por competição a sua ligação ao receptor tipo I da interleucina-1 (IL-1RI).<sup>8</sup> A IL-1 é uma citocina pró-inflamatória fundamental na mediação de muitas respostas celulares, incluindo aquelas que são importantes na inflamação sinovial. A IL-1 encontra-se no plasma e no fluído sinovial de doentes com artrite reumatóide, tendo sido reportada uma relação entre as concentrações de IL-1 no plasma e a actividade da doença.

A anakinra inibe respostas induzidas pela IL-1 *in vitro*, incluindo a indução do óxido nítrico e de PGE2 e/ou a produção de colagenase pelas células sinoviais, fibroblastos e condrócitos.

As indicações terapêuticas, posologia, via de administração, contra-indicações, interacções medicamentosas, efeitos indesejáveis,

TABELA I

*Indicações terapêuticas, posologia e via de administração dos agentes biológicos usados no tratamento da AR*

| Agentes biológicos | Indicações terapêuticas  | Posologia usual  | Via de administração | Natureza do fármaco   |
|--------------------|--|--|----------------------|---|
| Infliximab         | AR<br>Doença de Crohn<br>Espondilite anquilosante                          | Perfusão intravenosa de 3 mg/Kg durante um período de 2 h, seguida por doses adicionais de 3 mg/Kg administradas por perfusão na 2ª e 6ª semana após a 1ª perfusão e em seguida a intervalos de 8 semanas. | Intravenosa          | Anticorpo monoclonal quimérico homem-murino                             |
| Etanercept         | AR<br>AR crónica juvenil<br>Artrite psoriática<br>Espondilite anquilosante | Dose de 25 mg, duas vezes por semana   | Subcutânea           | Proteína de fusão do receptor p75Fc do factor de necrose tumoral humano |
| Anakinra           | AR   | Dose de 100 mg, uma vez dia administrada à mesma hora todos os dias da semana  | Subcutânea           | Antagonista do receptor humano da interleucina-1                        |
| Adalimumab         | AR   | Dose de 40 mg, administrado em semanas alternadas em dose única  | Subcutânea           | Anticorpo monoclonal humano recombinante                                |

precauções de utilização e condições de conservação da anakinra estão representados nas Tabelas I, II, III.

● Adalimumab (Humira®)

O adalimumab é um anticorpo monoclonal humano recombinante expresso em células de ovário do hamster chinês. (9)

O adalimumab liga-se especificamente ao TNF- $\alpha$  e neutraliza a função biológica desta citocina bloqueando a sua interação com os receptores TNF- $\alpha$  p55 e p75 da superfície celular. (9)

O adalimumab modula também as respostas biológicas induzidas ou reguladas pelo TNF- $\alpha$ , incluindo as alterações dos níveis das moléculas de adesão responsáveis pela migração leucocitária (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1).

As indicações terapêuticas, posologia, via de administração, contra-indicações, inte-

racções medicamentosas, efeitos indesejáveis, precauções de utilização e condições de conservação do adalimumab estão representados nas Tabelas I, II, III.

### Conclusões

A AR, doença inflamatória crónica auto-imune, é progressiva e incapacitante e afecta 30 a 50 mil portugueses. Destes, cerca de 10% não respondem adequadamente à terapêutica convencional e, segundo as recomendações da Sociedade Portuguesa de Reumatologia, são candidatos às terapêuticas biológicas.

Os agentes biológicos inovaram em três aspectos: numa real melhoria da qualidade de vida do doente, num controlo mais notório da doença e numa paragem da lesão radiológica. São, sobretudo, eficazes quando utilizados em conjunto com os DMARD's, nomeadamente o

TABELA II

***Contra-indicações, interacções medicamentosas, efeitos indesejáveis  
e precauções de utilização dos agentes biológicos usados  
no tratamento da AR***

| Agentes biológicos | Contra-indicações   | Interacções medicamentosas   | efeitos indesejáveis mais frequentes   | Advertências e precauções de utilização  |
|--------------------|---|--|--|--|
| Infliximab         | Doentes com tuberculose ou outras infecções graves tais como sepsis, abscessos e infecções oportunistas.<br>Doentes com hipersensibilidade ao infliximab, a outras proteínas murinas ou a qualquer dos excipientes.                             | Nos ensaios clínicos desenvolvidos não foram observadas interacções medicamentosas entre os agentes biológicos e outros fármacos nomeadamente com o metotrexato (muito utilizado conjuntamente com os agentes biológicos no tratamento da AR). (10,11) | Infecções virais, reacções tipo doença do soro, cefaleias, vertigens/tonturas, rubor, infecções do aparelho respiratório superior e inferior, dispneia, sinusite, náuseas, diarreia, dor abdominal, dispepsia, transaminases hepáticas elevadas, exantema, prurido, urticária, aumento da sudorese, pele seca, fadiga, dor torácica, reacções relacionadas com a perfusão. | Reacções alérgicas relacionadas com a perfusão. Deve ser feita a monitorização dos doentes para despiste de infecções antes, durante e após o tratamento; suspender o tratamento se um doente desenvolver uma infecção grave ou sepsis. (11,12)<br>No caso de diagnóstico de tuberculose activa não deve ser iniciada a terapêutica; na eventualidade de tuberculose "latente" deverá ser iniciada terapêutica antituberculose e avaliada a relação benefício-risco da instituição da terapêutica. (12,13) |
| Etanercept         | Septicémia ou risco de septicémia.<br>Doentes com infecções activas, incluindo infecções crónicas ou localizadas.<br>Doentes com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.  |  | Infecções (tracto respiratório superior, bronquite, cistite e infecções cutâneas), reacções alérgicas, formação de autoanticorpos, prurido, reacções no local de injeção e febre.  |  |
| Anakinra           | Doentes com hipersensibilidade à substância activa, qualquer dos excipientes ou a proteínas derivadas da E. coli.<br>Doentes com insuficiência renal grave (Clcr<30mL/min.)   |  | Reacções no local de injeção, cefaleias, neutropenia e infecções graves que requerem hospitalização.   |  |
| Adalimumab         | Doentes com hipersensibilidade à substância activa ou a qualquer dos excipientes.<br>Doentes com tuberculose ou outras infecções graves, nomeadamente, sepsis e infecções oportunistas.<br>Doentes com insuficiência cardíaca moderada o grave. |  | Descida dos níveis de hemoglobina, hiperlipidemia, cefaleias, tonturas, infecção respiratória superior, rinite, sinusite, bronquite, aumento da tosse, pneumonia, náuseas, diarreia, odinofagia, exantema, prurido, infecções urinárias, alteração nos exames laboratoriais, astenia, síndrome gripal, dor abdominal e dor no local de injeção.                            |  |

TABELA III

*Nome comercial, laboratorio produtor, forma de apresentação, condições de conservação dos agentes biológicos usados no tratamento da AR*

| Agentes biológicos | Nome comercial | Laboratorio    | Apresentação  | Condições de conservação   |
|--------------------|----------------|----------------|---|--|
| Infliximab         | Remicade®      | Centocor, Inc. | Cada frasco contém 100mg de infliximab e apresenta-se sob a forma de pólioofilizado em frascos de vidro de utilização única. O infliximab está disponível em embalagens de 1, 2 ou 3 frascos.   | Deve ser utilizado o mais cedo possível, dentro do espaço de 3 horas após a reconstituição e a diluição. Deve ser armazenado a uma temperatura entre os 2º e os 8º C. Não congelar.  |
| Etanercept         | Enbrel®        | Immunes Corp.  | O etanercept é fornecido com seringas precarregadas contendo água para injectáveis. As embalagens contém 4 frascos de etanercept com seringas pré-carregadas, 4 agulhas, 4 adaptadores para os frascos e 8 toalhetes embebidos em álcool. | Guardar no frigorífico a uma temperatura de 2 a 8º C. Não congelar. A solução reconstituída deve ser rejeitada se não for usada no prazo de 6 horas.   |
| Anakinra           | Kineret®       | Amgen, Inc.    | Solução injectável em seringa pré-carregada. As embalagens contém 1, 7 ou 28 seringas pré-carregadas.   | Deixar a seringa pré-carregada atingir a temperatura ambiente antes de injectar. Guardar no frigorífico a uma temperatura entre os 2º e 8º C. Não congelar. Conservar na embalagem de origem para proteger da luz. Deve ser feita uma inspecção visual antes da administração de modo a verificar que esta não contém partículas visíveis. |
| Adalimumab         | Humira®        | Abbott Lab.    | Apresenta-se sob a forma de solução injectável em seringa pré-carregada para dose única.  | Conservar entre os 2º e 8º C. Não congelar. Deve manter-se o frasco dentro da embalagem exterior.  |

metotrexato, suprimindo, na maior parte dos casos, a inflamação e reduzindo os sinais, sintomas e a progressão da doença (10,11). No momento actual os tratamentos biológicos têm sido posicionados para os indivíduos com doença resistente e sem resposta aos tratamentos convencionais. No entanto, de acordo com diversos reumatologistas existem evidências que mostram que os indivíduos com doença inicial podem também beneficiar.

### Bibliografia

1. Fonseca JE, Canhão H, Costa Brás, et al. Análise da gravidade da artrite reumatóide em doentes portugueses; manifestações extra-articulares e classes funcionais. Rev. Port. Reumatol. 1998; 9: 2356-61.
2. Cruz M, Branco JC, Matos AA et al. Artrite reumatóide: caracterização de uma população. Rev. Port. Reumatol. 2000; 12: 2721-2730.

3. Grossman JM, Brahn E. Rheumatoid arthritis: Current clinical and research directions. *J Women's Health* 1997; 6: 627-638.
4. Costello JC, Halverson PB. A new era in rheumatoid arthritis treatment. *WMJ* 2003; 102(7): 29-33.
5. Fox DA. Cytokine blockade as a new strategy to treat rheumatoid arthritis: inhibition of tumor necrosis factor. *Arch Intern Med* 2000; 160(4): 437-44.
6. Gabay C. IL-1 inhibitors: novel agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opinion Investig Drugs* 2000; 9: 113-127.
7. Papachristou GI, Plevy S. Novel biologics in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33(2): 251-69.
8. Bresnihan B, Cunnane G. Interleukin-1 receptor antagonist. *Rheum Dis Clin North Am* 1998; 24: 615-628.
9. Keystone E, Haraoui B. Adalimumab therapy in rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30(2): 349-64.
10. Fleischmann RM, Iqbal I, Stern RL. Considerations with the use of biological therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Drug Saf.* 2004; 3(5): 391-403.
11. Afeltra A. Treatment of rheumatoid arthritis : new therapeutic approaches with biological agents. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2001; 1(1): 45-65.
12. Bieber J, Kavanaugh A. Tuberculosis and opportunistic infections: relevance to biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 126-33.
13. Botsios C, Ostuni P, Sfriso P, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-cytokine therapy : biological mechanisms and clinical aspects. *Reumatismo* 2003; 55(4): 224-35.



# Utilización de pralidoxima en la intoxicación por organofosforados y carbamatos

Rev. O.F.I.L. 2004, 14;4:53-61

MERCADAL ORFILA G\*, PASTÓ CARDONA L\*\*, PALOM RICO FJ\*\*\*, PARAYRE BADÍA M\*\*\*\*

\*Residente de Tercer año de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

\*\*Especialista en Farmacia Hospitalaria. Adjunto Servicio de Farmacia

\*\*\* Especialista en Medicina Interna. Adjunto Servicio de Urgencias

\*\*\*\*Residente de Primer año de Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

Hospital Universitari de Bellvitge  
L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona (España)

## Resumen

La intoxicación por organofosforados y carbamatos, inhibidores de la colinesterasa, da lugar a una acumulación de acetilcolina dando como consecuencia una amplia variedad de signos y síntomas de tipo muscarínico, nicotínico y del sistema nervioso central.

Se han estudiado las características de esta intoxicación y su tratamiento, se presentan datos epidemiológicos, y finalmente se analizan 4 casos tratados en nuestro hospital afectados por estos pesticidas, durante el período septiembre de 2001-septiembre de 2003.

De los 4 casos estudiados, 3 se habían intoxicado con organofosforados y 1 con carbamato. El tratamiento incluyó el uso de atropina y pralidoxima.

Analíticamente, cabe destacar leucocitosis e hiperglucemia en 3 pacientes e hipopotasemia en todos los casos. Los valores de colinesterasa plasmática fueron muy bajos en 2 de los intoxicados con organofosforados, y se mantuvieron dentro de la normalidad en el afectado por carbamato. Éste último estuvo ingresado 24 h, mientras que el resto de intoxicados, permanecieron de 3 a 4 días en el hospital, y uno de ellos falleció.

Los carbamatos dan lugar a una intoxicación menos persistente y grave que los organofosforados y producen una inhibición de la colinesterasa que revierte más rápidamente, lo que determina que la depresión del enzima sea transitoria.

Es fundamental un diagnóstico y tratamiento rápido de este tipo de intoxicaciones, ya que si no, pueden tener un desenlace fatal especialmente en el caso de los organofosforados.

*Palabras clave:* Organofosforados, carbamatos, intoxicación, pralidoxima.

Correspondencia:

Gabriel Mercadal Orfila

Hospital Universitari de Bellvitge. Servicio de Farmacia.

C/Feixa Llarga s/n. 08907.L'Hospitalet de Llobregat(Barcelona)

E-mail:gmercadal@csb.scs.es

## *Use of pralidoxime in organophosphate and carbamate intoxication*

### *Summary*

The organophosphate and carbamate intoxications, acetylcholinesterase inhibitors, leads to the accumulation of acetylcholine causing a variety of muscarinic, nicotinic and central signs and symptoms.

We studied the characteristics of the intoxication and its treatment, we present epidemiological data, and eventually we analyzed 4 cases admitted at our hospital by poisoning of these pesticides, between september 2001 and october 2003.

Of the 4 cases studied, 3 had a organophosphate poisoning and one a carbamate poisoning. Treatment include use of atropine and pralidoxime.

Of the laboratory results, we can emphasize leukocytosis and hyperglycemia in 3 cases and hypokalemia in all cases. Plasmatic cholinesterase values were very decreased in 2 of the organophosphate intoxicated and were normal in the carbamate intoxicated. This one was 24 hours admitted, while the others intoxicated patients were 3 or 4 days in the hospital, and one of them died.

Carbamates take a less persistent and important poisoning than organophosphates, and the regeneration of the cholinesterase is more rapid, so the depression of the enzyme is temporary.

It's very important an early and correct diagnosis and treatment of this kind of intoxications, especially with organophosphates, in order to avoid a fatal outcome

*Key Words:* Organophosphate, carbamates, intoxication, pralidoxime.

### **Introducción**

Los organofosforados (OP) y carbamatos (C) se utilizan ampliamente como insecticidas en el mundo agrícola; los OP, por otra parte también se han desarrollado como armas químicas; son los denominados "agentes nerviosos" como el gas sarín. (1,2)

La exposición a estos pesticidas agrícolas es un problema grave de salud pública, con más de 3 millones de intoxicaciones y 200.000 muertes anuales a nivel mundial, según datos de la OMS (2). La intoxicación afecta sobre todo a trabajadores agrícolas y niños. Desde el punto de vista de la intencionalidad, en algunos países en vías de desarrollo como Sri

Lanka, las intoxicaciones con OP y C son una de las principales causas de suicidio y llegan a suponer el 90% de las intoxicaciones por estos insecticidas. En estos casos, debido a la gran cantidad del tóxico que entra en el organismo, suelen ser en general muy graves, con una mortalidad superior al 20%. Los países asiáticos (Sri Lanka, India, Pakistán, China) son los que comunican mayor número de intoxicaciones por estos agentes. En nuestro país las áreas con mayor número de casos notificados son las zonas agrícolas de Almería. En nuestro medio, el 56 o el 80% de las intoxicaciones, según las fuentes consultadas, son de tipo accidental, y estos casos presentan una mortalidad del 1%. (3)



Las notificaciones de intoxicación por OP y C (3781 fichas de consulta), realizadas entre 1995 y 2002 al Instituto Nacional de Toxicología, muestran que, a nivel nacional:

- La distribución por sexo fue de 30 % mujeres y 70 % hombres.
- El 70,2 % de los intoxicados eran adultos.
- Las vías de entrada principales del tóxico fueron: oral (46,2 %), inhalatoria (30,5%) y cutánea (8%).
- La etiología de la intoxicación fue: accidental (56,2%), laboral (32,6%) y voluntaria (8,5%).
- Los principales lugares de la intoxicación fueron: el domicilio (53%) y la naturaleza y centros laborales (34,9%).
- La estimación de la gravedad de la intoxicación, indica que la sintomatología fue leve o moderada en 86,7% de los casos y grave en el 6,1%.
- Los principales productos implicados fueron: OP y C de uso agrícola asociados a otros plaguicidas (48,5%), de uso doméstico asociado a otros plaguicidas (26,3%) y de uso agrícola sólo (15,4%)(4).

Tras la exposición, estos pesticidas son absorbidos rápidamente por vía respiratoria, gastrointestinal, ocular y/o dérmica, dando lugar a una intoxicación aguda o crónica. Una vez absorbidos se distribuyen y acumulan rápidamente en el tejido adiposo, hígado y riñón y son metabolizados por el hígado. Debido a su extenso almacenamiento lipídico su eliminación es lenta, especialmente para los fosforotioatos, que son los más lipofílicos (enlace P=S) (2). Por otra parte, en la formulación de estos productos se añaden disolventes como tolueno o xileno, que a su vez también pueden producir toxicidad.

Tanto los organofosforados como los carbamatos son inhibidores potentes de la colinesterasa. En el residuo 203 del enzima se forma un derivado fosforilado o carbamilado estable, con menor capacidad de hidrólisis y regeneración del enzima activo. El derivado fosforilado, entre las 24 y 48 horas de la intoxicación puede perder un grupo alquilo, lo que imposibilita su posterior regeneración tanto por hidrólisis espontánea como por la administración de oximas. Este proceso es denominado "envejecimiento", y en él radica la importan-

cia de iniciar el tratamiento lo antes posible. En el enzima carbamilado la regeneración es mucho más rápida. (2)

### Clínica de la intoxicación

Los efectos toxicológicos derivan de la inhibición tanto de la acetilcolinesterasa, presente en tejidos del sistema nervioso central (SNC) y eritrocitos, como de la pseudocolinesterasa (o butirilcolinesterasa), que se halla en el plasma. Tanto si la inhibición es irreversible (organofosforados) como reversible (carbamatos), se produce la acumulación de acetilcolina a nivel sináptico, y a consecuencia de ello, una sobreestimulación y subsiguiente disrupción de la neurotransmisión tanto a nivel central como periférico.

Las manifestaciones clínicas pueden clasificarse en muscarínicas, nicotínicas y del SNC, según el nivel de actuación del tóxico, produciéndose en general, un conjunto de ellas.

- *Muscarínicas*: salivación, lagrimeo, incontinencia urinaria, diarrea, tenesmo, distrés gastrointestinal, bradicardia, hipotensión, emesis, miosis, broncorrea, tos y sibilancias.
- *Nicotínicas*: contracción muscular involuntaria (fasciculación), debilidad, parálisis, hipertensión, taquicardia y midriasis.
- *SNC*: cefalea, confusión, inquietud, somnolencia, disartria, agitación, psicosis, ataxia, temblor, y delirio. (2,5,6)

### Diagnóstico

Se basa en la historia de la exposición y la sintomatología muscarínica, nicotínica y del SNC.

En el laboratorio, la confirmación diagnóstica se obtiene con la disminución de los niveles de pseudocolinesterasa plasmática y acetilcolinesterasa eritrocitaria. No obstante, debido a que la determinación analítica del enzima eritrocitario es complicada y lenta, en la práctica se analiza el plasmático, que también puede estar disminuido por causas genéticas, malnutrición y/o por enfermedades hepáticas. Así pues, ante una colinesterasa baja, se comprobará su origen tóxico añadiendo al suero un antídoto activador tipo PAM (piridín-2-aldoxim-metayoduro), y observando su normalización. (2,6,7)

Las alteraciones de determinados parámetros

bioquímicos (glucosa, leucocitos, potasio fundamentalmente) y del equilibrio ácido-base (saturación de oxígeno, CO<sub>2</sub>, pH) son otras características de este tipo de intoxicaciones.

### *Tratamiento*

Consiste en aplicar medidas para reducir o evitar la absorción del tóxico (descontaminación dérmica y oftálmica, lavado gástrico y/o carbón activado), el uso de antídotos específicos (atropina, oximas) y el mantenimiento de las constantes vitales (5):

- Medidas de soporte como la administración de oxígeno, la ventilación asistida y el tratamiento de las convulsiones (administración de benzodiacepinas).
- Lavado gástrico y/o carbón activado para reducir la absorción del tóxico. Para obtener el máximo beneficio se debería aplicar en los primeros 30 minutos postingesta. Hay que tener en cuenta que el carbón activado puede inducir el vómito, lo cual puede ser peligroso en caso de que los pesticidas contengan hidrocarburos.
- No es conveniente inducir el vómito por la presencia de hidrocarburos en su formulación: la emesis podría producir neumonía por aspiración, parada respiratoria abrupta y convulsiones.
- En caso de intoxicación por vía dérmica, se debe retirar la ropa contaminada, lavar el cuerpo con agua y jabón y si hay contacto ocular, irrigar con abundante agua tibia o suero fisiológico.
- Administración de Antídotos (ver tabla II)
- Antagonistas colinérgicos: actúan como antagonistas competitivos de la acetilcolina, y se utilizan para revertir los efectos muscarínicos de la intoxicación.
- Atropina: se administra hasta la reversión de los síntomas muscarínicos, especialmente si persiste la insuficiencia respiratoria. Cabe mencionar que la administración de atropina en infusión continua, se ha relacionado con una reducción en la mortalidad respecto a la terapia intermitente convencional. (5, 6, 8)
- Glicopirrolato: compuesto de amonio cuaternario que, como antídoto, aporta el control de las secreciones; este efecto se asociaría a una menor incidencia de infecciones respiratorias asociadas a la intoxicación. Presenta una elevada selectividad por los receptores

colinérgicos periféricos y un efecto mínimo sobre el SNC dado que su estructura cuaternaria, no le permite atravesar la barrera hematoencefálica. Esta propiedad le confiere algunas ventajas teóricas respecto a la atropina (menos taquicardia y efectos adversos sobre el SNC), aunque en la práctica, su eficacia es similar (9-11). Actualmente no hay comercializada ninguna especialidad en España con este principio activo.

● Oximas: regeneran la actividad de la acetilcolinesterasa, y su principal efecto terapéutico es la recuperación de la transmisión neuromuscular en las sinapsis nicotínicas, alcanzando niveles útiles en el centro respiratorio y en el diafragma, donde la atropina no llega a actuar. (5,12)

Para que alcancen la máxima eficacia, su administración se debe realizar dentro de las primeras 24-48 horas de la intoxicación, ajustando la dosis según la función renal y la gravedad del cuadro.

● Pralidoxima: Cuando se desconoce la cantidad de tóxico ingerida o si hay persistencia de los efectos nicotínicos debido a la redistribución del tóxico en la grasa del organismo, o en caso de una absorción lenta del tóxico, se utiliza una dosis en bolus, seguida de una infusión continua (tabla II). Esta pauta permitiría mantener la concentración de pralidoxima a nivel terapéutico (4 mcg/mL), si bien esta cifra puede variar dependiendo del organofosforado y la oxima utilizada (2,9,13). Se obtiene como medicamento extranjero (Contrathion®).

● Obidoxima es una alternativa a pralidoxima que parece ser más eficaz y menos tóxica en organofosforados con grupos dimetoxi (diclorvos, dimetoato...) o dietoxi (clorpirifos, parathion...) (14). Su uso a dosis altas se ha asociado a disfunción hepática moderada y transitoria (12). Se obtiene como medicamento extranjero (Toxogonin®).

### **Material y métodos**

Se estudian los casos de intoxicación por OP y C atendidos en Servicio de Urgencias del hospital durante el período septiembre de 2001 - septiembre de 2003, en los que se solicita pralidoxima, mediante receta de dispensación controlada, en la cual constan los datos del paciente y del diagnóstico.

Prospectivamente, el farmacéutico responsable revisa la pauta establecida y se pone en contacto con el prescriptor para conocer el plan terapéutico y la necesidad de antídoto, así como la evolución del intoxicado. Los datos de laboratorio se obtienen mediante el aplicativo informático del hospital.

Retrospectivamente, se han revisado las historias clínicas de algunos enfermos para completar la información.

Asimismo, se hace una búsqueda y revisión de la bibliografía más relevante relacionada con la intoxicación por OP y C de los artículos obtenidos a través de PubMed (años 1998-2004; palabras clave: carbamates, organophosphates, poisoning, toxicology), y de los libros indicados en la bibliografía.

### Descripción de casos

#### ● Caso 1:

Paciente varón de 26 años que ingresa por intento de autolisis por ingestión del organofosforado clorpirifos (Dursban®), por problemática sentimental.

En el servicio de ambulancias se le administran 2 mg de atropina y carbón activado, produciéndose el vómito del insecticida ingerido.

A su traslado a la Unidad de Reanimación el enfermo está normotenso, con frecuencia cardíaca de 65 ppm, consciente (Glasgow 15) y no presenta fasciculaciones musculares.

Se le continúa administrando carbón activado, a razón de 25 g/2 h por sonda nasogástrica, suspendiéndose la administración a las 6 horas de la ingesta del tóxico por mala tolerancia.

Al desarrollar bradicardia (40-50 ppm), recibe 4 mg de atropina en 3 dosis permaneciendo después estable, por lo que no se le administra antídoto. De los resultados de laboratorio cabe destacar leucocitosis e hipocalcemia; la colinesterasa sérica al ingreso fue de 0.7 U/mL (niveles normales: 7-19).

Finalmente, tras evolucionar favorablemente se remite al Servicio de Psiquiatría.

#### ● Caso 2:

Paciente varón de 34 años que se moja la ropa con el insecticida metomilo 20%, del grupo de los carbamatos, mientras estaba fumigando en el campo.

Tras pasar 4 horas desde el contacto, el paciente refiere mal estado general, 4-5 vómitos, y náuseas, se encuentra normotenso, con taquicardia (125 ppm); no presenta otros síntomas colinérgicos (dísnea, dolor torácico, palpitaciones, visión borrosa, contracciones musculares, incontinencia urinaria, sudoración). La auscultación cardíaca fue arritmica y sin soplos, y no presentó edemas en extremidades inferiores. En cuanto a las manifestaciones del SNC, el paciente refiere inestabilidad cefálica, debilidad generalizada y disartria, con un correcto nivel de conciencia.

Se le retira la ropa y se procede al lavado corporal con agua y jabón. Se le administran sucesivamente 4 ampollas de 1 mg atropina y se inicia perfusión de 1 g de pralidoxima, con mejoría de los síntomas.

Los datos de laboratorio muestran leucocitosis, y los niveles de colinesterasa están dentro de la normalidad (12,5 U/mL).

El paciente, asintomático, recibe el alta a las 24 h del ingreso, recomendándosele protección laboral y control por su médico de cabecera.

#### ● Caso 3:

Paciente varón de 48 años que es llevado a urgencias por un amigo tras ingesta, probablemente accidental, del organofosforado clorpirifos y de gasolina, presentando además enolismo severo.

Ingresa en reanimación de urgencias con mal estado general, hipotenso y con frecuencia cardíaca de 68 ppm. Se encuentra consciente (Glasgow 11), desorientado, y presenta sialorrea y disartria. Analíticamente destacan leucocitosis e hipopotasemia.

Se le somete a intubación orotraqueal y sedación; se le aspiran 500 mL de contenido gástrico; se le administra carbón activado a dosis de 25 g/2 h por sonda nasogástrica, y tiamina 100 mg /24 h endovenoso. Se inicia, además perfusión de atropina 10 mg en 100 mL de suero fisiológico a 5 mL/h, conjuntamente con pralidoxima 1,5 g al inicio y posteriormente, 1 g/8 h durante 48 horas (sólo recibe 2 dosis).

A las 24 horas del ingreso, el paciente presenta síndrome febril de hasta 39° C y abundantes secreciones respiratorias al mismo

tiempo que experimenta deterioro gasométrico. Recibe tratamiento empírico con amoxicilina-clavulánico; el resultado de los cultivos demuestra abundantes colonias de *Streptococcus pneumoniae* y moderada cantidad de *Haemophilus influenzae*. A las 48 horas del ingreso, se observa abdomen en tabla y progresión del deterioro gasométrico, que requiere oxigenoterapia. El TAC abdominal evidencia dilatación del intestino delgado, aire intrahepático y pieloflebitis, desestimándose cualquier actuación quirúrgica por parte de cirugía. El paciente fue éxitus al día siguiente.

#### ● Caso 4:

Paciente varón de 71 años que ingresó en urgencias tras la ingesta de forma accidental de unos 300 mL de insecticida organofosforado (clorpirifos) Dursban®.

El paciente ingresa en Cuidados Intensivos con un cuadro de malestar general, clínica colinérgica (náuseas, vómitos, vegetatismo, miosis, bradicardia sinusal...), pulso presente y simétrico, palidez en piel y mucosas. A nivel cardíaco no se ausculta rozamiento, ni soplos. No existen signos de flebitis, ni edemas en extremidades inferiores. El abdomen es normal a la exploración, con peristaltismo.

Se realiza aspirado gástrico; se le administra oxigenoterapia y carbón activado por sonda nasogástrica (50 g/6h) dentro de las primeras horas postingesta. De forma concomitante se inicia tratamiento con atropina y pralidoxima (3 mg y 1 g/6h durante 3 días, respectivamente), estabilizándose el paciente.

Presenta un nivel muy bajo de colinesterasa: 0,59 U/mL.

Tras la buena respuesta al tratamiento, con mejoría de la clínica colinérgica y estabilización hemodinámica, el paciente es dado de alta a los 4 días de hospitalización, persistiendo la tendencia a la bradicardia sinusal, sin repercusión clínica.

#### Discusión

La intoxicación por C y OP, especialmente esta última, requiere un diagnóstico y tratamiento rápido, ya que como consecuencia de la inhibición de la colinesterasa se produce una acumulación de acetilcolina, originando una sobreestimulación de los receptores mus-

carínicos, nicotínicos y a nivel de SNC, que pueden tener un desenlace fatal (1,2,5).

Tanto los pesticidas como los denominados "agentes nerviosos" actúan con el mismo mecanismo de acción pero éstos últimos, son acuosos y volátiles, iniciándose la acción antes, y actuando de forma más aguda y breve. Los carbamatos, al ser menos lipofílicos que los OP, dan lugar a una intoxicación menos persistente y menos grave; en estos compuestos, además, la inhibición de la colinesterasa revierte rápidamente, lo que determina que la depresión del enzima sea transitoria (2,15). De hecho, el intoxicado por carbamato (caso 2), estuvo ingresado 24 h, mientras que el resto de intoxicados, permanecieron de 3 a 4 días en el hospital, y uno de ellos falleció. Por otra parte, el caso 2 presenta valores de colinesterasa dentro de la normalidad, mientras que en los casos 1 y 4, de los cuales tenemos datos, la actividad de la colinesterasa plasmática presenta una inhibición superior al 40-50 %, nivel a partir del cual aparecen los efectos tóxicos derivados de la exposición. La inhibición por encima del 80% se asocia a la aparición de sintomatología neuromuscular grave (2), sin embargo, los casos 1 y 4, aún con valores muy bajos del enzima plasmático (ver tabla I) no presentaron fasciculaciones musculares.

Tal como se ha visto antes, el tratamiento incluye el uso de atropina y oximas. Sin embargo, hasta el momento no hay evidencia científica que apoye el uso de oximas: la revisión de los ensayos controlados y randomizados realizados hasta el momento, no demuestra beneficio adicional, si bien estos estudios presentan limitaciones metodológicas y en ellos no se evalúa el régimen de tratamiento recomendado por la OMS. Para poder emitir una respuesta clara sería necesario realizar un estudio que valorara el régimen recomendado por la OMS. (16)

A falta de estudios concluyentes sobre la utilidad de las oximas, su utilización sigue siendo generalizada. Asimismo en la intoxicación con los OP "agentes nerviosos", la pronta utilización de pralidoxima sería vital. (1)

En la intoxicación por carbamatos, en general, no se recomienda el uso de oximas, e incluso se relaciona con un empeoramiento de

TABLA I

**Parámetros analíticos de las 4 intoxicaciones por inhibidores de la acetilcolinesterasa**

| *Parámetros analíticos               | Caso 1: OP Clorpirifos |      |      | Caso 2: C Metomilo | Caso 3: OP Clorpirifos |      |      | Caso 4: OP Clorpirifos |      |      |      |
|--------------------------------------|------------------------|------|------|--------------------|------------------------|------|------|------------------------|------|------|------|
| Días ingreso                         | 1                      | 2    | 3    | 1                  | 1                      | 2    | 3    | 1                      | 2    | 3    | 4    |
| Glucosa (4,1-7,8 mmol/L)             | 8,9                    | 5,8  | 5,1  | 7,9                | 7,6                    | 7,6  | 8,6  | 6,3                    | 5,1  | 6,6  | 4,9  |
| Leucocitos (4-11x10 <sup>9</sup> /L) | 18,8                   | 8,12 | 7,52 | 13,69              | 15,27                  | 5,66 | 7,69 | 10,03                  | 7,11 | 6,73 | 6,98 |
| K (3,83-5,1 mmol/L)                  | 3                      | 3,8  | 3,5  | -                  | 3,3                    | 4,1  | 4,2  | 3,6                    | 4    | 3,6  | 4,27 |
| Ph (7,35-7,45)                       | 7,46                   | 7,36 | 7,42 | 7,3                | 7,39                   | 7,42 | 7,23 | 7,45                   | 7,40 | 7,37 | 7,36 |
| PO <sub>2</sub> (83-108 mmHg)        | 36                     | 38   | 70   | 31                 | 48                     | 187  | 90   | 55                     | 57   | 38   | 35   |
| PCO <sub>2</sub> (35-48 mmHg)        | 30,6                   | 48,8 | 41,4 | 61,1               | 35,3                   | 49   | 59,8 | 38,3                   | 39,9 | 48,8 | 52   |
| HCO <sub>3</sub> (21-28 mmol/L)      | 22                     | 27,9 | 27,3 | 30                 | 21,7                   | 32,1 | 25,4 | 26,8                   | 25,1 | 28,8 | 29,4 |
| Satur. O <sub>2</sub> (95-98 %)      | 73,5                   | 68,6 | 94,1 | 49,9               | 83,1                   | 99,6 | 94,9 | 89,7                   | 89,2 | 70,6 | 63,4 |
| Exceso base (-2- 2 mmol/L)           | -0,2                   | 2,2  | 3,1  | 2,4                | -2                     | 6,9  | -2,6 | 3,4                    | 0,9  | 3,2  | 3,4  |
| Colinesterasa plasmática (7-19U/mL)  | 0,7                    | -    | -    | 12,5               | -                      | -    | -    | 0,59                   | -    | -    | -    |

\*Entre parentesis los intervalos de referencia utilizados por el laboratorio en el Hospital Universitari de Bellvitge.

la evolución (17). Ciertos autores, sin embargo, apoyan su administración en síndromes colinérgicos severos (18). En el caso 2 (carbamatos), al presentar afectación del SNC recibió pralidoxima, evolucionando favorablemente. El caso 1, en cambio, no fue tratado finalmente con antídoto, ya que no presentaba síntomas severos. En los casos 3 y 4, sí hubo administración del antídoto, si bien el caso 3 fue éxitus. Los 3 casos intoxicados con OP, lo fueron con clorpirifos, fosforotioato de toxicidad moderada (LD50 >500 mg/Kg) (8), de uso restringido de acuerdo con los resultados de las pruebas de toxicidad crónica en animales recién nacidos (15). El carbamato implicado

fue metomilo al 20%, de toxicidad alta (LD50 <50 mg/Kg). (6)

En todos los casos se administró atropina para controlar las manifestaciones colinérgicas. Analíticamente, cabe destacar a nivel bioquímico leucocitosis e hiperglucemia en 3 pacientes, e hipopotasemia en todos los casos (ver tabla I). La hiperglucemia podría ser secundaria a la liberación de catecolaminas por la médula adrenal. Estas alteraciones analíticas concuerdan con las descritas en la literatura. (19,20)

En nuestra casuística, tenemos la actividad de la lactato deshidrogenasa (LDH) y aspartato aminotransferasa (AST) del caso 4, que fueron



TABLA II

***Antídotos específicos utilizados en la intoxicación por OP y C***

El esquema habitual de tratamiento se basa en la utilización concomitante, de un antagonista colinérgico con una oxima.

**1. Antagonista colinérgico.**

- a. Atropina: 0,5-2 mg por vía iv directa, pudiéndose repetir la administración con la frecuencia necesaria.
- b. Alternativamente, se ha postulado el uso de glicopirrolato.

**2. Regenerador de la colinesterasa: Oximas****a. Pralidoxima:**

1-2 g en infusión corta de 30 minutos repitiendo la administración a la hora o cada 6-8 horas durante las primeras 48 horas si persisten los signos nicotínicos. En niños, 20-40 mg/Kg hasta una dosis máxima de 1 g.

El régimen recomendado por la OMS establece una dosis de >30 mg/Kg en bolus seguida de una infusión de > 8mg/Kg/h.

**b. Obidoxima :**

3-6 mg/kg peso vía intramuscular o iv lenta. Puede repetirse a las 2 y a las 4 horas. En niños, 4mg/kg por vía iv lenta.

**En nuestro medio, se utiliza atropina con pralidoxima**

respectivamente de 5,9 mKat/L (elevadas) y de 0,25 mKat/L (normales). Los niveles elevados de LDH se asocian a la oxidación tisular producida por los OP, mientras que niveles anormales de AST podrían ser debidos a los solventes con los que se formulan estos insecticidas. (19)

En cuanto al equilibrio ácido-base, cabe destacar que todos los pacientes tenían alteraciones, destacando especialmente valores bajos de la PO<sub>2</sub> y saturación de O<sub>2</sub> en todos los casos (ver tabla I). Esto es significativo del fallo respiratorio que acontece como consecuencia de este tipo de intoxicación, y que puede deberse a aspiración del contenido gástrico, secreciones excesivas, neumonía y/o septicemia. (19)

Además de la parálisis de los músculos respiratorios, otras complicaciones de mal pronóstico son las convulsiones, arritmias ventriculares y depresión del SNC (3). El fallo respiratorio asociado a infección es una de las complicaciones graves de este tipo de intoxicaciones: el caso 3 acabó en éxitus como consecuencia del mismo.

Concluyendo, las intoxicaciones por C y OP, especialmente esta última, son de mal

pronóstico si no son rápida y correctamente diagnosticadas y tratadas.

Desde el Servicio de Farmacia se dispensan los antídotos, revisando el fármaco responsable la pauta establecida y poniéndose en contacto con el prescriptor en caso necesario; el farmacéutico debe controlar y disponer del stock suficiente de antídotos, ya que, en el caso de los OP es vital iniciar el tratamiento dentro de las primeras 24-48 horas de la intoxicación, para evitar el "envejecimiento" de las oximas.

En el caso de la pralidoxima (Contrathion®), hemos de tener en cuenta que es un medicamento extranjero lo cual dificulta su adquisición. El stock de seguridad de nuestro hospital es de 70 ampollas de 200 mg.

En el caso de la atropina se estima una cantidad mínima necesaria en el armario de antídotos de 10 ampollas de 1 mg.

***Agradecimientos:***

*Los autores agradecen la colaboración de la Dra Rosa Martínez Arrieta, del Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses por la información aportada.*

## Bibliografía

1. Kales SN, Christiani DC. Acute chemical emergencies. *N Eng J Med* 2004; 350: 800-8.
2. Kwong TC. Organophosphate pesticides: biochemistry and clinical toxicology. *Ther Drug Monit.* 2002; 24(1): 144-9.
3. Martín Rubí J.C., Yélamos Rodríguez F., Laynez Bretones F., Córdoba Escámez J. Principios de urgencias, emergencias y cuidados críticos. Capítulo 10.5: Intoxicación por organofosforados. Disponible en URL: <http://www.uninet.edu/tratado/c1005i.html>. Actualización 19 de febrero de 2004.
4. Ministerio de Justicia. Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses. Consultas recibidas entre 1995-2002 sobre intoxicaciones con algún insecticida inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa. Emitido: marzo 2004
5. Bardin PG, van Eeden SF, Moolman JA, Foden AP, Joubert JR. Organophosphate and carbamate poisoning. *Arch Intern Med.* 1994; 154(13): 1433-41.
6. Olson KR. Poisoning & drug overdose, 1st ed. Norwalk (Ca): Appleton&Lange; 1990. p.106-108 y 225-227.
7. Intoxicaciones. En: Balcells A. La clínica y el laboratorio. 19ª Ed. Barcelona: Masson; 2002. p. 684.
8. Ram JS, Kumar SS, Jayarajan A, Kuppuswamy G. Continuous infusion of high doses of atropine in the management of organophosphor compound poisoning. *J Assoc Physicians India.* 1991 Feb; 39(2): 190-3.
9. Micromedex. Healthcare Series.
10. Gallagher H, Tracey JA. Organophosphorus insecticide poisoning. *Br J Anaesth.* 1990 Aug; 65(2): 293-4.
11. Bardin PG, Van Eeden SF. Organophosphate poisoning: grading the severity and comparing treatment between atropine and glycopyrrolate. *Crit Care Med.* 1990 Sep; 18(9): 956-60.
12. Ballesteros S, Ramón F, Torrecilla JM, Sancho M. Los antidotos: el centro antitóxico como botiquín de referencia. *Inf Ter SNS* [en línea] 1999[citado 11 de Feb 2003]; 23 (3). Disponible en URL [http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional\\_farmacia.htm](http://www.msc.es/Diseno/informacionProfesional/profesional_farmacia.htm).
13. Tush GM, Anstead MI. Pralidoxime continuous infusion in the treatment of organophosphate poisoning. *Ann Pharmacother.* 1997; 31(4): 441-4.
14. Cabrera Forneiro J. Los antidotos y otros productos antitóxicos. Madrid: Editorial Libro del Año; 1994.
15. Linden CH, Burns MJ. Intoxicación y sobredosis medicamentosa. En: Harrison TR y cols. Principios de medicina Interna. 15ª ed. Madrid: Mc Graw Hill Interamericana de España; 2003. p. 3061-62.
16. Eddleston M, Szinicz L, Eyer P, Buckley N. Oximes in acute organophosphorus pesticide poisoning: a systematic review of clinical trials. *QJM.* 2002; 95(5): 275-83.
17. Harris LW, talbot BG, Lennox WJ, Anderson DR. The relationship between oxime-induced reactivation of carbamylated acetylcholinesterase and antidotal efficacy against carbamate intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989; 98: 128-133.
18. Carlton FB Jr, Simpson WM Jr, Haddad LM. The organophosphates and other insecticides. En : Haddad LM, Shannon MW, Winchester JF, eds. Clinical management of poisoning and drug overdose. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1998: 836-45.
19. Sungur M, Guven M. Intensive care management of organophosphate insecticide poisoning. *Crit Care.* 2001; 5(4): 211-5.
20. Rivera JA, Rivera M. Organophosphate poisoning. *Bol Asoc Med P R.* 1990; 82(9): 419-22. Pág 3061-62. Vol II. Ed. Taylor P. Anticolinesterasas. En: Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª ed.. México: Mc Graw Hill Interamericana. p. 183-199.





**O.F.I.L.**  
REVISTA DE LA

**Formulario de suscripción  
a la Revista de la O.F.I.L.**

Nombre ..... Apellidos .....

Dirección de trabajo .....

Teléfono de trabajo .....

Dirección particular .....

Teléfono particular .....

e-mail .....

Fecha .....

**Cupón de suscripción**

☐ Sí, deseo suscribirme a la revista O.F.I.L. durante un año (4 números), al precio de 30 dólares USA.

☐ **Forma de pago**

Transferencia bancaria a:

Banco Popular

Titular: Carmen Martí Bernal - Revista O.F.I.L.

c/c. nº: 0075 - 0475 - 19 - 0705085980

Sucursal 00475-41 Madrid, Urbana 46

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid

☐ Tarjeta VISA nº:     |     |     |

Fecha de caducidad:   |

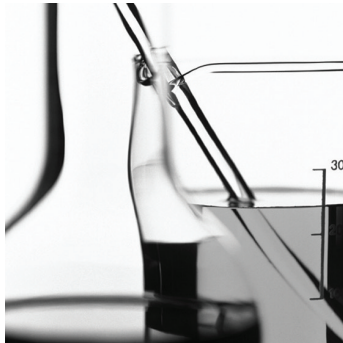
Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

Carmen Martí Bernal  
Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid (España)



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos

Fecha y firma .....



## Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria



Es nuestro compromiso  
ofrecer cada vez más  
productos de alta calidad  
terapéutica y colaborar  
en todo momento con  
programas de formación  
y gestión hospitalaria.

**ESTEVE**