

# REVISTA DE LA OFIL

**VOL. 18 - Nº 4- 2008**

## Editorial

VI Congreso Nacional de Atención Farmacéutica, Sevilla 2009:  
un puente sobre el Atlántico  
MACHUCA GONZÁLEZ M

**13**

## Originales

Avances en terapia cardiovascular: farmacología de la Trimetazidina  
FERNÁNDEZ ALZUETA A

**17**

Uso racional del medicamento: productos sanitarios, los grandes olvidados

MARTÍNEZ-BROCAL OGÁYAR I, ROJAS CORRALES MO, LÓPEZ PALOMINO J,  
RAMOS GUERRERO RM, MÁRQUEZ FERRANDO M

**23**

El rol del farmacéutico en la detección de problemas relacionados con el uso de plantas medicinales. Análisis en dos farmacias de Comodoro Rivadavia (Chubut, Argentina)

UHRICH ANALÍA V, HERNÁNDEZ DANIELA T, CÓRDOBA OSVALDO L,  
FLORES MARÍA L

**29**

Actualmente debemos modificar as fórmulas de micronutrientes para nutrição parentérica?

BENTO MARTINS CM

**37**

La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 1: la piel, su estructura y funcionamiento

RODRÍGUEZ BAYÓN AM, TRUJILLO CÁSAES S

**49**

web site: [www.revistadelaofil.org](http://www.revistadelaofil.org)

La Revista de la OFIL está incluida en el Índice Médico Español (IME)

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

La Revista de la OFIL está incluida en el Índice Médico Español (IME)

## **Director**

Ismael Escobar Rodríguez

## **Subdirector**

Pedro Amariles Muñoz

## **Secretario de Dirección**

Francisco Javier Bécares Martínez

## **Comité Editorial**

Joaquín Ochoa Valle. Honduras  
Manuel Machuca González. España  
Martha Nelly Cascavita. 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. MADRID  
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



# **VI CONGRESO NACIONAL DE ATENCION FARMACEUTICA**

**Sevilla (España), 15 – 17 de Octubre de 2009**

**Más información:**

**[www.atencionfarmaceutica2009.org](http://www.atencionfarmaceutica2009.org)**

**<http://congresoafsevilla.blogspot.com>**

**[www.pharmaceutical-care.org](http://www.pharmaceutical-care.org)**



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 "currícula" 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**

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

### **Vicepresidente**

*Manuel Machuca González  
Farmacia Dr. Manuel Machuca González  
Director Técnico  
Calle Marqués de Pickman, 13. Farmacia  
41005 Sevilla (España)  
Tel/Fax: +34 954 577 644  
Consulta: Tel: +34 954 577 869  
[www.farmacoterapiasocial.es](http://www.farmacoterapiasocial.es)  
[www.manuelmachuca.com](http://www.manuelmachuca.com)*

# Ex-Presidentes

## † Juan Robayo (Fundador de O.F.I.L.)

Colombia/EE.UU.

### *José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)*

Caixa Postal 572  
Natal (Brasil) 59022-970  
Telf.res: (84) 219 21 93  
Celular: (84) 982 89 12  
Fax: (84) 219 21 93  
E-mail: farmacia@unp.com.br

### *Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)*

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

### *Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)*

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

### *Antonio Iñesta García (1990-1992)*

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

### *Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)*

Rosembluth 1014 - Sector 7  
Santiago de Chile (Chile)  
Telf: (562) 777 94 14  
E-mail: catalinadomecq@yahoo.com

### *Ana María Menéndez (1994-1996)*

Costa Rica 4550 - 1º piso Departamento 4  
Buenos Aires (Argentina)  
Telf. y Fax: (541) 483 305 83  
E-mail: aname@datamarkets.com.ar

### *Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)*

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

### † *Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)*

México

### *Zully Moreno de Landivar (2000-2002)*

Padilla 349-Casilla 157  
Sucre (Bolivia)  
Telf: (591-46) 454-555  
Fax: (591-46) 912-580  
E-mail: landiv@cotes.net.bo

### *Yaritza Castillo (2002-2003)*

Hospital Universitario de Caracas (Venezuela)  
Telf: 58 212 606 7149  
Fax: 58 212 662 8682  
E-mail: yaritzacastillo@hotmail.com

### *Martha Nelly Cascavita (2003-2006)*

Calle 104 N. 29-60  
Bogotá (Colombia)  
Telf: 57-1-6112361  
Celular: 57-3-3005112361  
E-mail: ofilpresidencia@yahoo.com

### *Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)*

Plaza Gabriela. Colonia Mircemontes  
Tegucigalpa (Honduras)  
Telf: (504) 2354280  
E-mail: sevesa@mayanet.hn

# Delegados

## Argentina

*Cristina Corsi*

E-mail: criscorsi@sinectis.com.ar

## Bolivia

*Pendiente de renovación*

## Brasil

*Rodrigo Saar da Costa*

Chefe do Serviço de Farmácia

Hospital Universitário Clementino

Fraga Filho

Rua Professor Henrique Roxo, nº 84  
apto 101

Portuguesa, Rio de Janeiro - RJ (Brasil)

Tel: 55 21 2562-2254

Fax: 55 21 2562-2437

E-mail: saarr@yahoo.com.br

## Colombia

*Oscar Cordoba*

Jefe Departamento de Farmacia

Hospital Universitario San Ignacio

Carrera 7 # 40-62 - 1º

Bogotá (Colombia)

Tel: (571) 5946161 Ext 1045

Fax: (571) 5946149

## Costa Rica

*Luis Esteban Hernández*

E-mail: lehs11@gmail.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

*Teresa Aljaro Merino*

Jefe Unidad Farmacia

Hospital Dr Gustavo Fricke

Alvares

1532 Viña del Mar (Chile)

E-mail: aljaro55@gmail.com

## Ecuador

*Pendiente de renovación*

## España

*Mª Pilar Mas Lombarte*

Director del Servicio de Farmacia

Fundació Hospital-Asil de Granollers

Avenida Francisco Ribas s/n

Farmacia

08400 Granollers (España)

Tel: +34 93 842 50 23

Fax: +34 93 842 50 34

E-mail pmas@fhag.es

## Guatemala

*Carolina Guzmán Quilo*

Jefe Departamento de Toxicología

Facultad de Ciencias Químicas y

Farmacia

Universidad de San Carlos

de Guatemala

3a calle 6-47 zona 1

01001 Ciudad de Guatemala

(Guatemala)

Tel: (502) 22513560

Celular: (502) 55272292

Fax: (502) 22300776

## Honduras

*Ana Guillermina Castellanos de Valladares*

Cátedra de Tecnología Farmacéutica

Facultad de Química y Farmacia

Delegada OFIL Honduras

2008-2010 Tegucigalpa (Honduras)

Tel: 2326732

E-mail: buenho1945@yahoo.com

## México

*Victor Raziél Castro Ramírez*

Facultad de Química

Universidad Autónoma de Yucatán

Calle 41 N° 421 x 26 y 28

Col. Ex Terrenos del Fénix

C.P. 97150 Mérida Yucatán (México)

Tel: +52 (999) 922-57-11

922-57-16; extensión 129

E-mail: razielc@hotmail.com

razielcr@quimica.uady.mx

## Nicaragua

*Pendiente de renovación*

## Panamá

*Pendiente de renovación*

## Paraguay

*Zully Vera*

E-mail: coordcim@qui.una.py

## Perú

*Amelia Villar López*

Universidad Nacional de Trujillo

Coordinadora de la Sección de

Farmacología

Pedro Urraca N° 382 - San Andrés

Trujillo (Perú)

Casilla Postal N° 334

Tel: (51)-44-203833

Celular: (51)-976-969588

E-mail: amevil@gmail.com

## Portugal

*Nadina de Jesús Pinto Ribeiro*

## República Dominicana

*Vilma Guerrero*

E-mail: vil05@yahoo.es

## El Salvador

*Francisco Remberto Mixco*

E-mail: franciscomixco@yahoo.com

## Uruguay

*Pendiente de renovación*

## Venezuela

*Pendiente de renovación*

## Director de la Revista

*Ismael Escobar Rodríguez*

Servicio de Farmacia

Hospital Infanta Leonor

Avda. Gran Vía del Este, 80

28031 Madrid (España)

Tel: 34 91 191 84 03

Fax: 34 91 191 80 82

E-mail: ismael.escobar@salud.

madrid.org



# 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 ptos.
  - b) Espaciado interlineal: Doble.
  - c) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
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 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

**Ismael Escobar Rodríguez**

Servicio de Farmacia  
Hospital Infanta Leonor  
Avda. Gran Vía del Este, nº 40  
28031 Madrid (España)

Teléfono: +34 911 918 403

E-mail: [ismael.escobar@salud.madrid.org](mailto:ismael.escobar@salud.madrid.org)

*Web site:*

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

*Edita:*

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

*Diseño y maquetación:*

Concha García García

*Coordinación editorial y preimpresión:*

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Tel: +34 915 537 462

Fax: +34 915 532 762

E-mail: [ofil@ibanezyplaza.com](mailto:ofil@ibanezyplaza.com)

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

*Impresión:*

Imprenta Narcea



#### EDITORIAL

- 13 VI Congreso Nacional de Atención Farmacéutica,  
Sevilla 2009: un puente sobre el Atlántico  
MACHUCA GONZÁLEZ M

#### ORIGINALES

- 17 Avances en terapia cardiovascular: farmacología de  
la Trimetazidina  
FERNÁNDEZ ALZUETA A
- 23 Uso racional del medicamento: productos sanita-  
rios, los grandes olvidados  
MARTÍNEZ-BROCAL OGÁYAR I, ROJAS CORRALES MO,  
LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM, MÁRQUEZ  
FERRANDO M
- 29 El rol del farmacéutico en la detección de proble-  
mas relacionados con el uso de plantas medica-  
les. Análisis en dos farmacias de Comodoro  
Rivadavia (Chubut, Argentina)  
UHRICH ANALÍA V, HERNÁNDEZ DANIELA T, CÓRDOBA  
OSVALDO L, FLORES MARÍA L
- 37 Actualmente debemos modificar as fórmulas de  
micronutrientes para nutrição parentérica?  
BENTO MARTINS CM
- 49 La piel como vía de administración de fármacos for-  
mulados en parches transdérmicos. Parte 1: la piel,  
su estructura y funcionamiento  
RODRÍGUEZ BAYÓN AM, TRUJILLO CÁSARES S

#### EDITORIAL

- 13 VI National Congress on Pharmaceutical Care,  
Seville 2009: a bridge over the Atlantic  
MACHUCA GONZÁLEZ M

#### ORIGINALS

- 17 Advances in cardiovascular therapy:  
the pharmacology of Trimetazidine  
FERNÁNDEZ ALZUETA A
- 23 Rational drug use: sanitary products, the great  
unknown  
MARTÍNEZ-BROCAL OGÁYAR I, ROJAS CORRALES MO,  
LÓPEZ PALOMINO J, RAMOS GUERRERO RM, MÁRQUEZ  
FERRANDO M
- 29 The role of the pharmacist in identifying problems  
associated with the use of medicinal plants. Analysis  
in two pharmacies in Comodoro Rivadavia (Chubut,  
Argentina)  
UHRICH ANALÍA V, HERNÁNDEZ DANIELA T, CÓRDOBA  
OSVALDO L, FLORES MARÍA L
- 37 Must we currently modify the formula of  
micronutrients in parenteral nutrition?  
BENTO MARTINS CM
- 49 The skin as a route of administration of drugs  
formulated in transdermal patches. Part 1: the skin,  
its structure and operation  
RODRÍGUEZ BAYÓN AM, TRUJILLO CÁSARES S

# editorial

## VI Congreso Nacional de Atención Farmacéutica, Sevilla 2009: un puente sobre el Atlántico

**A** lo largo de nuestra compleja historia común, la ciudad de Sevilla ha tenido una especial importancia, porque durante varios siglos fue puerto de salida y también puerto de entrada, de todo y de todos lo que iban o venían de ambos lados del Atlántico. Sevilla fue receptora de muchas riquezas traídas a Europa, pero también entregó a muchas personas que luego han formado parte de lo que hoy es la esencia multiétnica, y multicultural del mundo ibero-latinoamericano.

Por esto, no es de extrañar que un Congreso de Atención Farmacéutica que se va a celebrar en Sevilla, mire al continente del que en realidad, formó parte durante siglos, por mucha distancia kilométrica que a ambos les separase.

Los que organizamos el Congreso y diseñamos su programa científico, tuvimos muy claro desde el principio, que hacerlo en Sevilla nos brindaba la oportunidad de tender un nuevo puente entre las tierras amadas en el siglo XXI. Por eso mismo, la Fundación Pharmaceutical Care España no dudó en unir sus fuerzas con la OFIL y abrió las puertas del probablemente mejor Congreso de Atención Farmacéutica que se celebra en Europa en estos momentos, a los farmacéuticos ibero-latinoamericanos.

Este Congreso no sólo tendrá una importante participación de miembros de OFIL, y de colegas de Brasil, Chile, Estados Unidos y Puerto Rico, sino que además ha hecho un esfuerzo singular y sin precedentes, para facilitar la presencia de colegas de América Latina. No en vano, siendo conscientes de los costes que la asistencia supone, la Fundación Pharmaceutical Care España ha aceptado la sugerencia de OFIL de que la cuota de Congresista tenga más de un 50% de reducción de precio para los farmacéuticos ibero-latinoamericanos sobre la tarifa profesional. Además, ha puesto a disposición de los mismos, en

**DR. MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ**  
VICEPRESIDENTE DE OFIL  
PRESIDENTE DEL COMITÉ CIENTÍFICO DEL  
VI CONGRESO NACIONAL  
DE ATENCIÓN FARMACÉUTICA  
(SEVILLA, 15-17 DE OCTUBRE DE 2009)

exclusiva, un hotel frente al lugar de celebración del Congreso, con precios muy bajos. Toda esta información la pueden encontrar en la página web del Congreso [www.atencionfarmaceutica2009.org](http://www.atencionfarmaceutica2009.org)

Pero además, hemos diseñado un programa científico novedoso y participativo, que estamos convencidos que va a marcar un hito en la historia de estos Congresos. El lema que hemos elegido es "El paciente y su entorno", porque vamos a reflexionar sobre las claves no farmacoterapéuticas que llevan al éxito de la farmacoterapia. Vamos a deliberar sobre la perspectiva del paciente. Para ello, tendremos una conferencia inaugural, a cargo de la profesora Linda Strand, de la Universidad de Minnesota, y traeremos a pacientes como ponentes a las mesas del Congreso, para que nos expliquen y nos muestren, desde su lado, cómo nos ven y cómo ven sus enfermedades y medicamentos. Una visión pues, muy diferente de la nuestra tradicional de profesionales de la salud. También dedicaremos dos talleres específicos dirigidos a pacientes, a los que invitaremos a participar en el Congreso. Un taller se dedicará al problema de los anticoagulantes, y otro a la deshabitación tabáquica.

Las otras líneas importantes serán la discusión sobre cómo debe ser la formación del profesional que ejerza la Atención Farmacéutica, y también se dedicará un espacio al tema de la remuneración por este trabajo. En referencia a la formación, habrá dos mesas, una en la que se tratará la formación en el grado de Farmacia, y otra sobre si es necesaria una especialización de forma paralela a la de los médicos.

En todas las líneas maestras del Congreso no pretendemos hacer cantos de autobombo, ni de defensa gremialista. Antes al contrario, queremos presentar experiencias de éxito en las que poderemos reflejar, y otras de fracaso, para no volver a realizar el camino errado ya por otros.

Especial importancia tendrá también la mesa de clausura, en la que las principales sociedades científicas y asociaciones profesionales de España, tendrán siete minutos cada uno para decir lo que han hecho en pro de la Atención Farmacéutica, cómo ven el momento actual y lo que piensan hacer en el futuro.

Pero si no hemos dejado de lado a pacientes o asociaciones, en modo alguno lo haríamos con los otros actores importantes del Congreso: los profesionales. Por ello, hemos diseñado hasta siete talleres prácticos, en los que los principales protagonistas serán los participantes. Todos se basarán en casos prácticos, y discutirán a fondo temas específicos. Así, tendremos uno dedicado a la evidencia científica aplicada a la Atención Farmacéutica, otro a manejo de casos complejos, y también a evaluación de novedades terapéuticas, las vivencias y experiencias de los pacientes, y otro sobre actitudes personales para asumir cambios. También habrá uno específico sobre aplicaciones informáticas orientadas a la Atención Farmacéutica.

Especial interés tendrá la realización de un grupo focal, con participación de asistentes al Congreso que voluntariamente quieran hacerlo y sean seleccionados. En ese grupo focal se discutirá sobre la perspectiva de los farmacéuticos sobre su futuro profesional en Atención Farmacéutica. Todos los colectivos farmacéuticos tendrán su espacio, porque entendimos desde el principio que la Atención Farmacéutica es de todos los ámbitos: hospitalario, comunitario y de atención primaria. Somos conscientes de que el reto científico que nos hemos marcado es ambicioso, algo que nos infunde una gran responsabilidad. Lo asumimos con gusto. Pero también tenemos la ilusión de poder ofrecer un programa acorde con el momento actual de la Atención Farmacéutica; y cómo no, también tenemos el sueño de sentir que desde Sevilla se tiende un puente de hermandad, para hacer crecer la profesión a ambos lados del Atlántico. Es decir, ni más ni menos que contribuir a la misión que OFIL se marcó desde sus inicios.

Más información:

[www.atencionfarmaceutica2009.org](http://www.atencionfarmaceutica2009.org)

<http://congresoafsevilla.blogspot.com>

[www.pharmaceutical-care.org](http://www.pharmaceutical-care.org)

# Avances en terapia cardiovascular: farmacología de la Trimetazidina

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:17-22

Fernández Alzueta A

Farmacéutico Comunitario y Doctor en Farmacia

Farmacia Bernardo. Moreda de Aller, Asturias (España)

## Resumen

Trimetazidina es un fármaco utilizado ampliamente en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y más concretamente de la angina de pecho estable crónica. En el presente artículo se hace una revisión actualizada de sus propiedades farmacológicas centrada fundamentalmente en el estudio de su mecanismo de acción en el cardiomiocito.

Palabras Clave: **TMZ (trimetazidina), angina de pecho estable crónica, efecto anti-isquémico.**

## *Advances in cardiovascular therapy: the pharmacology of Trimetazidine*

### *Summary*

Trimetazidine is a drug widely used in the treatment of ischaemic cardiopathy and more precisely of chronic stable angina pectoris. In this article an updated review of its pharmacological properties (mainly aimed at the study of its mechanism of action in the cardiomyocyte) is done.

Key Words: **TMZ (trimetazidine), chronic stable angina pectoris, anti-ischaemic effect.**

---

Correspondencia:

Dr. A. Fernández Alzueta

Farmacia Bernardo. Calle Marqués de Casa Quijano, 16-bajo  
33670 Moreda de Aller. Asturias (España)

e-mail: alejandroalzueta@terra.es

## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (disfunción ventricular izquierda, arteriosclerosis, infarto agudo de miocardio, enfermedad arterial coronaria, etc.) suponen la primera causa de muerte y discapacidad en el mundo industrializado y aproximadamente un tercio de ellas se deben a la cardiopatía isquémica, de ahí su importancia clínica, demográfica y social. La isquemia miocárdica surge (en un 95% de los casos) como consecuencia de un desequilibrio entre las demandas de oxígeno del músculo cardíaco y el aporte que recibe el mismo a través de las arterias epicárdicas, siendo la manifestación clínica característica la angina de pecho (1).

La angina típica suele describirse como un dolor opresivo que se localiza en la región retroesternal o precordial y que con frecuencia irradia la cara medial del brazo izquierdo o ambos brazos así como el cuello, la mandíbula y/o la región interescapular.

Los pacientes afectados pertenecen a dos grandes grupos:

1.- los que presentan angina de pecho estable crónica a causa de arteriopatía coronaria crónica. Se caracteriza por la aparición de síntomas a un umbral de esfuerzo (de ahí el nombre de angina de esfuerzo), los cuales no suelen durar más de 15 minutos y que ceden con el reposo o la nitroglicerina sublingual. El sustrato fisiopatológico de la angina estable es la placa de ateroma que produce una obstrucción significativa en la luz de la arteria coronaria epicárdica impidiendo un aumento adecuado del flujo coronario cuando aumentan las demandas de oxígeno miocárdico (ejercicio, estrés, etc.) (2).

2.- los que tienen síndromes coronarios agudos. Surgen en individuos que presentan infarto agudo de miocardio o angina inestable pudiendo finalizar en muerte súbita. Se producen por la ruptura de una placa de ateroma coronaria, hecho que desencadena fenómenos trombóticos, inflamatorios y de vasoconstricción local que conducen a la obstrucción total o subtotal de la arteria. La angina inestable se caracteriza porque se presenta durante el reposo o con ejercicio mínimo (de ahí el nombre de angina de reposo) y porque su perfil es de

intensificación constante (3).

Los fármacos tradicionalmente utilizados para el tratamiento de la angina estable crónica son los antianginosos clásicos siguientes: a) los nitratos, bien de acción rápida como la nitroglicerina o de acción prolongada como el mono- y di-nitrato de isosorbide, b) los beta-bloqueantes, fundamentalmente beta-1 selectivos (atenolol, metoprolol, etc.) y c) los antagonistas del  $Ca^{2+}$ : DHP de acción prolongada (amlodipino, nicardipino, nimodipino...), diltiazem y verapamilo. Todos ellos actúan incrementando el flujo sanguíneo coronario como consecuencia de sus efectos vasodilatadores. Además disminuyen el valor de los siguientes parámetros hemodinámicos: la Frecuencia Cardíaca (FC), la Presión Arterial (PA), el producto FCxPA, el retorno venoso y el cociente aporte/demanda de oxígeno lo cual implica que en ocasiones sean desaconsejables para determinados pacientes (4).

En este sentido podemos comentar que la trimetazidina (en adelante TMZ), un derivado piperazínico, es un fármaco de interés en enfermedades relacionadas con la isquemia ya que tiene la ventaja de que su actividad antianginosa está desprovista de los efectos hemodinámicos indeseables anteriormente comentados. Tiene aplicación en las especialidades de Cardiología, Otorrinolaringología y Oftalmología ya que actúa a nivel de las células del corazón, el oído interno y la retina en las situaciones en las que se produce una falta de oxígeno debido a un menor riego sanguíneo.

Es un agente metabólico que se corresponde químicamente con la fórmula dihidrocloruro de 1[2,3,4-trimetoxi-bencil]-piperacina, siendo soluble en agua, ligeramente soluble en etanol y prácticamente insoluble en éter (5).

Es actualmente utilizado en diversos países europeos para el tratamiento de: 1.- la angina de pecho estable crónica o de la cardiopatía isquémica con disfunción sistólica 2.- los síntomas vestibulares (vértigo, enfermedad de Menière, problemas de equilibrio, tinnitus y acúfenos) y 3.- ciertas retinopatías.

TMZ ha abierto un nuevo y original enfoque para el abordaje terapéutico de la enfermedad cardíaca isquémica ya que los agentes metabólicos (entre los que también se encuentra la ralonazina, cuyo uso ha sido aprobado recién



temente por la FDA para el tratamiento de la angina estable en EE.UU.) tienen la ventaja de ofrecer una excelente tolerabilidad y ser fácilmente combinados con otros antianginosos (6). (Figura 1)

El mecanismo de acción de TMZ a nivel cócleo-vestibular y de la retina es diferente al ejercido sobre la célula cardíaca, tal y como se comenta a continuación.

En neuronas vestibulares (oído interno) se ha demostrado una clara acción inhibitoria de esta molécula en los receptores AMPA/kainato (AMPA: alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolopropionato) bloqueando la entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  por estimulación con agonistas de los receptores no-NMDA (N-metil-D-aspartato), entre los que se puede citar el neurotransmisor excitatorio glutamato (7). De esta manera se evita la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  intracelular y la destrucción de terminaciones aferentes vestibulo-cocleares durante la liberación excesiva de glutamato por las células del oído interno. La descripción de este efecto antagonista de la TMZ en los receptores AMPA/kainato supone un nuevo mecanismo de acción el cual explicaría su papel protector en los receptores sensoriales del oído interno.

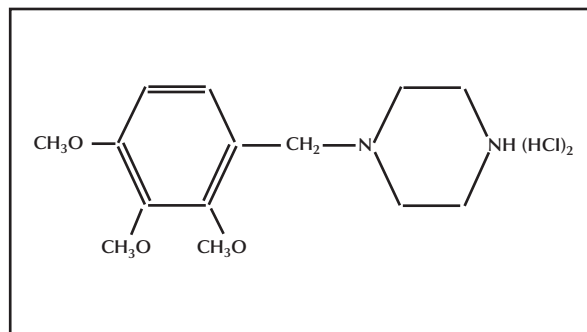
Además, este resultado se correlaciona con el descrito para este medicamento en la retina y según el cual inhibiría la acumulación extracelular de glutamato al actuar en las células de la glía (8).

#### Actividad farmacológica en el sistema cardiovascular

En pacientes con cardiopatía isquémica se observa un aumento en el uso de sustratos no glucídicos (ácidos grasos fundamentalmente) como fuente energética. Sin embargo, en aquellos sometidos a tratamiento con TMZ se produce un desplazamiento del sustrato energético hacia una utilización preferente de glucosa atribuido al bloqueo de la ruta metabólica de la beta-oxidación de los ácidos grasos (por inhibición selectiva de la enzima 3-cetoacil-CoA-tiolasa de cadena larga mitocondrial o 3-CAT) con lo que se activa la glucólisis incrementándose la oxidación de piruvato. Ello lleva consigo que:

1.- disminuya la producción de lactato y aumente el pH y la síntesis de ATP con lo que

FIGURA 1  
*Fórmula química de la Trimetazidina*



mejora la eficacia cardíaca (una alta concentración de ácido láctico altera el equilibrio iónico de membrana y los procesos de transporte activo) (6).

2.- se potencie la contractilidad y la función vascular atenuando los efectos negativos de la isquemia.

3.- se requiera menos  $\text{O}_2$  para realizar la misma cantidad de trabajo ya que se producen más moléculas de ATP por mol de  $\text{O}_2$  consumido cuando el glucógeno (o la glucosa) es el sustrato.

4.- se potencie la función ventricular izquierda lo cual refuerza la hipótesis de que la disfunción (medida por cambios ecográficos en el valor de la FEVI o fracción de eyección ventricular izquierda y asociada a un cierto grado de remodelado ventricular) es debida a alteraciones en el metabolismo de la glucosa.

En este aumento en el consumo de glucosa reside precisamente su especial relevancia para ser utilizada en pacientes con cardiopatía diabética. Además el uso de la TMZ provoca un descenso de los niveles séricos de endotelina-1 (potente péptido vasoconstrictor de 21 aminoácidos) por un mecanismo que todavía permanece desconocido (9).

Por otra parte, esta mejora de la función ventricular izquierda va acompañada de una acción citoprotectora lo cual sugiere que la TMZ puede presentar otros mecanismos de acción adicionales en el cardiomiocito como:



a) mantener la integridad de la membrana plasmática y mitocondrial interna y b) estimular su función mitocondrial. Ello contribuye a reducir los efectos nocivos de la isquemia (muerte celular) causados durante la reperfusión (etapa de muerte celular secundaria a la isquemia miocárdica) (1).

Con respecto al aspecto farmacocinético se puede comentar que se administra en el tratamiento profiláctico a largo plazo de episodios de angina de pecho de esfuerzo a dosis diarias de 20 mg/8 horas usualmente asociada con otros antianginosos. Se absorbe correctamente tras la administración oral con una biodisponibilidad del 85-90% y se une en escasa proporción a las proteínas plasmáticas. Más del 60% del fármaco absorbido se excreta por orina en forma no modificada siendo la semi-vida plasmática de eliminación de 6 horas aproximadamente. No interacciona con la teofilina, la digoxina o la ciclosporina y es un fármaco bien tolerado siendo los efectos adversos más frecuentes la pirosis, las náuseas, los vómitos y otras manifestaciones de irritación gastrointestinal (10).

#### Mecanismo de acción en el cardiomiocito

La TMZ ejerce su función en tejidos isquémicos evitando las alteraciones bioquímicas derivadas de la anoxia. A diferencia de lo que ocurre con los antianginosos convencionales, no actúa como vasodilatador por lo que no afecta al consumo de  $O_2$  miocárdico ni al aporte de sangre, es decir, su efecto anti-isquémico es independiente de los cambios en la demanda de  $O_2$ .

Durante un proceso isquémico disminuye el aporte de  $O_2$  y, por lo tanto, el metabolismo oxidativo mitocondrial, la glucólisis y la [ATP]. Así, en un primer momento las células miocárdicas responden aumentando la captación de glucosa para generar suficiente ATP que permita mantener los gradientes iónicos de  $Na^+$  y de  $Ca^{2+}$ . De todas formas, esta captación resulta insuficiente lo que conduce a la depleción de ATP, a la acumulación de  $H^+$  (provoca acidosis intracelular) y de radicales libres tóxicos en el citoplasma del cardiomiocito hipóxico ( $Na^+$ , por activación del intercambiador  $Na^+/H^+$  y, consecuentemente, de  $Ca^{2+}$  por activación del intercambiador  $Na^+/Ca^{2+}$ ) que pueden provocar

la muerte celular por la rotura de la membrana plasmática. En este proceso interviene la calpaína, cuya estimulación enzimática tiene lugar por alteración en la homeostasis del  $Ca^{2+}$  debido a la sobrecarga de sodio (11).

Si bien todavía no ha sido completamente dilucidado su mecanismo de acción, el efecto anti-isquémico de la TMZ se puede atribuir a nivel celular a:

1.- Un desplazamiento del sustrato de energía: la TMZ inhibe selectivamente la 3-cetoacil-CoA-tiolasa de cadena larga mitocondrial, el último enzima implicado en la ruta metabólica de la beta-oxidación de los ácidos grasos con lo que se produce un aumento de la glucólisis y de la oxidación del pirúvico. Por ello, este fármaco potencia la actividad de la ATP-asa  $Na^+-K^+$ -dependiente y de la bomba de captación de  $Ca^{2+}$  en el retículo sarcoplásmico que son respectivamente responsables de la despolarización sistólica ventricular izquierda y de la relajación diastólica (12).

2.- Un aumento de la estabilidad de la membrana plasmática y mitocondrial interna del cardiomiocito. La TMZ incrementa: a) la tasa de recambio de glicerol y la incorporación de ácidos grasos de cadena larga procedentes del citosol en los fosfolípidos de la membrana plasmática y b) la síntesis de cardiolipina en la membrana mitocondrial interna (un fosfolípido muy rico en ácidos grasos insaturados -90% de ácido linoleico- que ancla el citocromo C, lo cual mejora la tolerancia isquémica) (13).

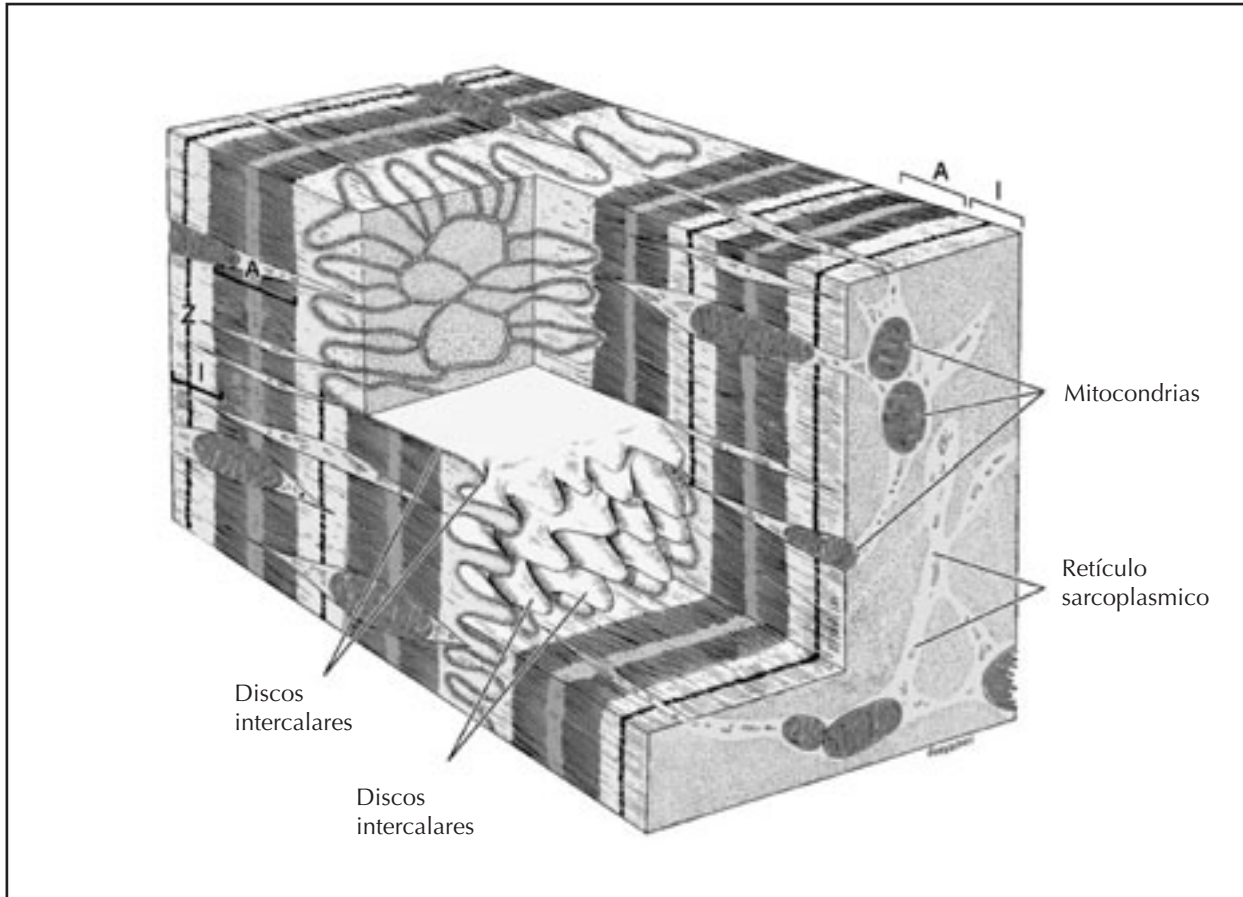
3.- Una activación de la función mitocondrial durante la isquemia o reperfusión, previniendo el daño letal o muerte del cardiomiocito por fijación del fármaco a un sitio específico de la membrana mitocondrial interna (tal y como demostraron Morin y colaboradores en estudios de fijación de radioligandos o binding en mitocondrias de hígado y cerebro de rata utilizando  $[^3H]$ -TMZ) pudiendo:

3.1.- estimular la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial.

3.2.- inhibir la apertura del poro de transición de permeabilidad mitocondrial (PTPm), un megacanal de gran conductancia no específico en la membrana mitocondrial interna (14).

El PTPm juega un proceso crucial en el cardiomiocito durante la isquemia aguda y/o la

FIGURA 2  
*Estructura de una fibra muscular cardíaca (cardiomiocito)*



reperusión prolongada ya que su apertura (inducida por el  $\text{Ca}^{2+}$ ) provoca un colapso del potencial de la membrana mitocondrial interna, un desacople de la cadena respiratoria y la salida del citocromo C y ROS (especies reactivas al oxígeno) al citosol. Ello conduce al fracaso energético por las bajas [ATP] que ocasiona la génesis de la necrosis aguda (15). (Figura 2)

4.- Un posible efecto anti-inflamatorio: estudios recientes han analizado el impacto de la TMZ en marcadores biológicos de la inflamación como la proteína C reactiva, ampliamente utilizada para determinar los procesos inflamatorios sistémicos, tal y como ocurre durante el infarto de miocardio.

El efecto de la TMZ en el proceso inflamatorio se evaluó determinando las concentraciones

en plasma de la proteína C reactiva en pacientes infartados (ya que el pico obtenido durante un infarto es un indicador de la mortalidad durante el siguiente año) y se observó que en pacientes tratados los niveles de esta proteína permanecían estables, lo cual sugiere una actividad adicional anti-inflamatoria (13).

#### Aplicación terapéutica y conclusiones

De lo anteriormente expuesto podemos concluir que la actividad farmacológica de la TMZ, un fármaco antianginoso con un efecto anti-isquémico eficaz en pacientes con angina estable crónica, se puede atribuir a que:

1.- desplaza, a nivel celular, el sustrato de energía optimizando el metabolismo energético de la célula isquémica.

2.- mantiene la integridad de la membrana plasmática y mitocondrial interna del cardiomiocito.

3.- activa la función mitocondrial en el cardiomiocito.

Ello se traduce en una mejora de la función ventricular izquierda y en un efecto cardioprotector durante la isquemia miocárdica (previniendo la necrosis, la apoptosis y el daño celular en el músculo cardíaco) restaurando el metabolismo miocárdico, evitando la depleción de ATP y protegiendo los miocitos frente a la acidosis intracelular, la acumulación citoplasmática de iones  $\text{Na}^+$  y la sobrecarga de  $\text{Ca}^{2+}$  (3).

Esta actividad supone un restablecimiento de la eficacia mecánica del miocardio y, en consecuencia, de la tolerancia al ejercicio físico lo que conduce a incrementar la tasa de supervivencia y la calidad de vida del paciente (16).

### Bibliografía

1. Fuster V. Manual de cardiología: el corazón 11ª ed. Barcelona: McGraw-Hill Interamericana de España, 2006: 227-239.
2. Verheugt FW. Fase precoz del infarto agudo de miocardio. En: Crawford MH, di Marco JP, eds. Cardiología. Madrid: Ediciones Harcourt, 2002: 14.
3. Guyton AC. Fisiología humana 6º ed. Méjico: McGraw-Hill Interamericana, 1987: 303-319.
4. Baeyens JM. Fármacos antianginosos. En: Flórez J, ed. Farmacología humana, 4ª ed. Barcelona: Ed. Masson, 2003: 709-720.
5. Fragasso G, Palloshi A, Puccetti P et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 992-998.
6. Danchin N. Clinical benefits of a metabolic approach with trimetazidine in revascularized patients with angina. *Am J Cardiol* 2006; 98: 8J-13J.
7. Dayanithi G, Desmadryl G, Travo C, Chabbert C, Sans A. Trimetazidine modulates AMPA/kainate receptors in rat vestibular ganglion neurons. *Eur J Pharmacol* 2007; 574: 8-14.
8. Alacio J, Ortega P. Efectividad de trimetazidina en pacientes con alteraciones del equilibrio. Estudio prospectivo multicéntrico. *ORL-DIPS* 2003; 30: 184-192.
9. Bertomeu-González V, Bouzas-Mosquera A y Kaski JC. Role of trimetazidine in management of ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 19J-24J.
10. Stockley IH. Interacciones farmacológicas. Barcelona: Pharma Editores S.L., 2004: 787.
11. Ruiz-Meana M. Trimetazidina, estrés oxidativo y daño celular durante la reperfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 895-897.
12. Rosano G, Vitale C, Sposato B, Mercurio G, Fini M. Trimetazidine improves left ventricular function in diabetic patients with coronary artery disease: a double-blind placebo-controlled study. *Cardiovasc Diabetol* 2003; 2: 16-23.
13. Napoli P, Taccardi AA, Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2005; 91: 161-165.
14. Morin D, Sapena R, Elimadi A et al. [3H]-Trimetazidine mitochondrial binding sites: regulation by cations, effect of trimetazidine derivatives and other agents and interaction with an endogenous substance. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 655-663.
15. Argaud L, Gómez L, Gateau-Roesch O et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005; 39: 893-899.16. Martí JF. Parkinsonismo por trimetazidina. *Neurología* 2004; 19: 392-395.

# Uso racional del medicamento: productos sanitarios, los grandes olvidados

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:23-28

MARTÍNEZ-BROCAL OGÁYAR I\*, ROJAS CORRALES MO\*\*, LÓPEZ PALOMINO J\*\*\*, RAMOS GUERRERO RM\*\*\*, MÁRQUEZ FERRANDO M\*\*\*\*

\*Farmacéutica Residente de cuarto año en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Puerto Real Cádiz (España)

\*\*Licenciada en Farmacia. Doctora en Medicina y Cirugía. Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda (España)

\*\*\* Farmacéutico/a de Atención Primaria. Doctor en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda (España)

\*\*\*\* Farmacéutica de Atención Primaria. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda (España)

## Resumen

A pesar de las innumerables medidas puestas en marcha en el ámbito del Uso Racional del Medicamento (URM), el aumento del gasto farmacéutico sigue siendo una de las cuestiones que más preocupa a los sistemas de salud públicos. En este sentido, los medicamentos tienen un especial seguimiento mediante indicadores indirectos de la calidad de la prescripción, pero son pocas las actividades llevadas a cabo sobre el conjunto de los productos sanitarios. El objetivo del trabajo es dimensionar el impacto que ha supuesto este grupo sobre la factura farmacéutica del Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda en el periodo 2002-2007. Debido a la gran heterogeneidad de estos productos, el estudio se ha centrado en tres grupos: tiras para el control de la glucemia, absorbentes de orina y apósitos estériles. Estos productos sanitarios han representado el 5,52% del total de gasto farmacéutico, con un incremento acumulado de aproximadamente el 60%. Los grupos que han supuesto un mayor gasto han sido los absorbentes y las tiras (48% y 40% respectivamente). Los apósitos comprendieron el 12%, pero es de destacar que su incremento acumulado ha alcanzado un 219%, muy superior al del resto (67,3% para tiras y 31,66% para absorbentes). La medida adoptada en Andalucía en el año 2007 consistente en la introducción de un indicador para impulsar la prescripción de productos sanitarios sin indicar la marca comercial, no ha reducido, en el Distrito Bahía de Cádiz-La Janda, ni el gasto ni el incremento del mismo originado por estos productos en ese año.

**Palabras Clave:** Uso racional del medicamento. Productos sanitarios, apósitos estériles, absorbentes de orina, tiras para el control de la glucosa.

Correspondencia:

Dr. Jesús López Palomino

Avda. Ramón de Carranza 19

11006 Cádiz (España)

e-mail: [jesus.lopez.palomino.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:jesus.lopez.palomino.sspa@juntadeandalucia.es)

# Rational drug use: sanitary products, the great unknown

## Summary

Despite innumerable measures promoting Rational Drug Use, the steady increase in pharmaceutical expenditure continues to constitute one of the greatest causes for concern amongst public healthcare providers. Close monitoring of prescription drugs is possible using indirect quality indicators to evaluate prescription choice, but in the case of sanitary products, few schemes have been devised to evaluate and monitor their use in general. In this paper we measured the impact of these sanitary products on the overall pharmaceutical expenditure of the Bahía de Cádiz-La Janda Primary Healthcare District for the period 2002-2007. Given the diversity of these products, we focussed our attention on three groups in particular: glucose test strips, incontinence pads and sterile gauze pads. Over the five-year period in question these products have represented 5.52% of overall pharmaceutical costs, with an accumulated increase of approximately 60%. Incontinence pads and glucose test strips account for the greater part of this expense, representing 48% and 40%, respectively, with sterile gauze pads accounting for the remaining 12%. However, in terms of accumulated increase, the 219% increase in respect of sterile gauze pads was far higher than that of the other two groups, calculated at 67.3% for glucose test strips and 31.66% for incontinence pads. The introduction in Andalusia in 2007 of a scheme to encourage the prescription of non-branded sanitary products has so far failed to curtail the cost or to contain the increase in prescription of these products in the Bahía de Cádiz-La Janda Primary Healthcare District.

**Key Words:** Rational drug use. Sanitary products, sterile gauze pads, incontinence pads, glucose test strips.

## Introducción

El aumento de la factura correspondiente a las recetas con cargo a los sistemas públicos de salud es uno de los principales problemas que amenazan la sostenibilidad de los mismos (1). En los últimos años España ha asistido a un aumento imparable del gasto farmacéutico, a pesar de las medidas emprendidas por las autoridades sanitarias para su contención (precios de referencia, bajada de márgenes comerciales en las farmacias comunitarias, impulso de fármacos genéricos, bajada de los precios de los medicamentos...).

A pesar de todo ello, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo (2), el incre-

mento nacional interanual del gasto farmacéutico en recetas oficiales fue de un 5,22% en el año 2007.

Aunque tradicionalmente Andalucía venía desmarcándose de estos valores (creciendo interanualmente a mitad de ritmo que la media nacional), no ha sucedido lo mismo con los datos obtenidos en este último año en el que el incremento interanual del gasto farmacéutico ha sido de un 5,26%, muy acorde con los valores nacionales. Los buenos resultados de los años anteriores en esta comunidad han sido posibles gracias a un paquete de medidas pioneras para impulsar el Uso Racional del Medicamento (3,4), fundamentalmente la apuesta decidida por la prescripción



por principio activo (5), así como el seguimiento presupuestario y el desarrollo de indicadores indirectos de calidad de prescripción (6) para los principales grupos terapéuticos utilizados en atención primaria (antihipertensivos, antiulcerosos, antiinflamatorios, hipolipemiantes...).

Sin embargo, a pesar del estrecho seguimiento que se hace a la prescripción de los medicamentos, a los productos sanitarios no se les concede una especial atención (7) y hasta el momento apenas hay descritos en la bibliografía estudios sobre la repercusión que supone este grupo en Atención Primaria. Como medida pionera en este sentido, en Andalucía se introdujo en el año 2007 un nuevo indicador de prescripción, que trata de potenciar las recetas de productos sanitarios sin especificar la marca comercial, del mismo modo que se viene potenciando desde el año 2001 la prescripción por principio activo de los medicamentos. De esta forma, la prescripción de los productos sanitarios ha quedado sometida desde entonces a la política de precios máximos acordada entre el Consejo Andaluz de Colegios Oficiales de Farmacéuticos y el Servicio Andaluz de Salud (SAS).

## Objetivos

- Cuantificar el impacto que suponen los productos sanitarios sobre el total del gasto farmacéutico en un Distrito de Atención Primaria.

- Identificar qué productos sanitarios son los responsables y en qué medida, del gasto sanitario del grupo y conocer como ha evolucionado el incremento de su importe en el periodo de estudio.

- Evaluar el impacto de la introducción del indicador que fomenta la prescripción de productos sanitarios sin marca comercial (sometida su dispensación a la política de precios máximos) sobre la evolución de su gasto tras un año de su implantación.

## Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en el Distrito de Atención Primaria de Salud

Bahía de Cádiz-La Janda (Cádiz), que da cobertura a una población aproximada de medio millón de habitantes.

A partir del Catálogo de Parafarmacia del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos se seleccionaron, en primer lugar, los productos sanitarios financiados por el Sistema Sanitario Público de Andalucía (SSPA). De todo el grupo y para simplificar cálculos, se eliminaron aquellos que, bien por su bajo coste, o bien por su baja prescripción, su impacto resultaba irrelevante en el importe total del gasto farmacéutico correspondiente a este grupo. Por ello el trabajo se centró finalmente en:

- a) Tiras reactivas para el control de la glucosa en sangre.

- b) Apósitos estériles para curas.

- c) Absorbentes de incontinencia urinaria.

A continuación, de la base de datos Microstrategy® del SAS, que contiene toda la información referente a la facturación de medicamentos y productos sanitarios dispensados a través de recetas oficiales, se obtuvieron, para el periodo de estudio 2002-2007:

- a) Importe anual en euros de medicamentos y productos sanitarios facturados en el distrito.

- b) Importe total anual en euros de tiras reactivas, apósitos estériles y absorbentes facturados en el distrito.

Finalmente, se realizaron los cálculos necesarios con ayuda del programa Excel® para obtener el incremento acumulado de la factura total farmacéutica, del consumo total de los productos sanitarios y de cada uno de estos tres grupos a lo largo del periodo de estudio.

## Resultados

Como se detalla en la tabla 1, el importe total de la factura farmacéutica (medicamentos y productos sanitarios) en el periodo 2002-2007, fue de 527.652.763 euros, de los cuales, los productos sanitarios representaron el 5,52%, en concreto 29.172.083 euros.

El gasto farmacéutico total, y el de productos sanitarios en particular, ha ido aumentando a lo largo del periodo de estudio (figura 1). Aunque inicialmente ambos mostraron incrementos acumulados bien distintos (en año

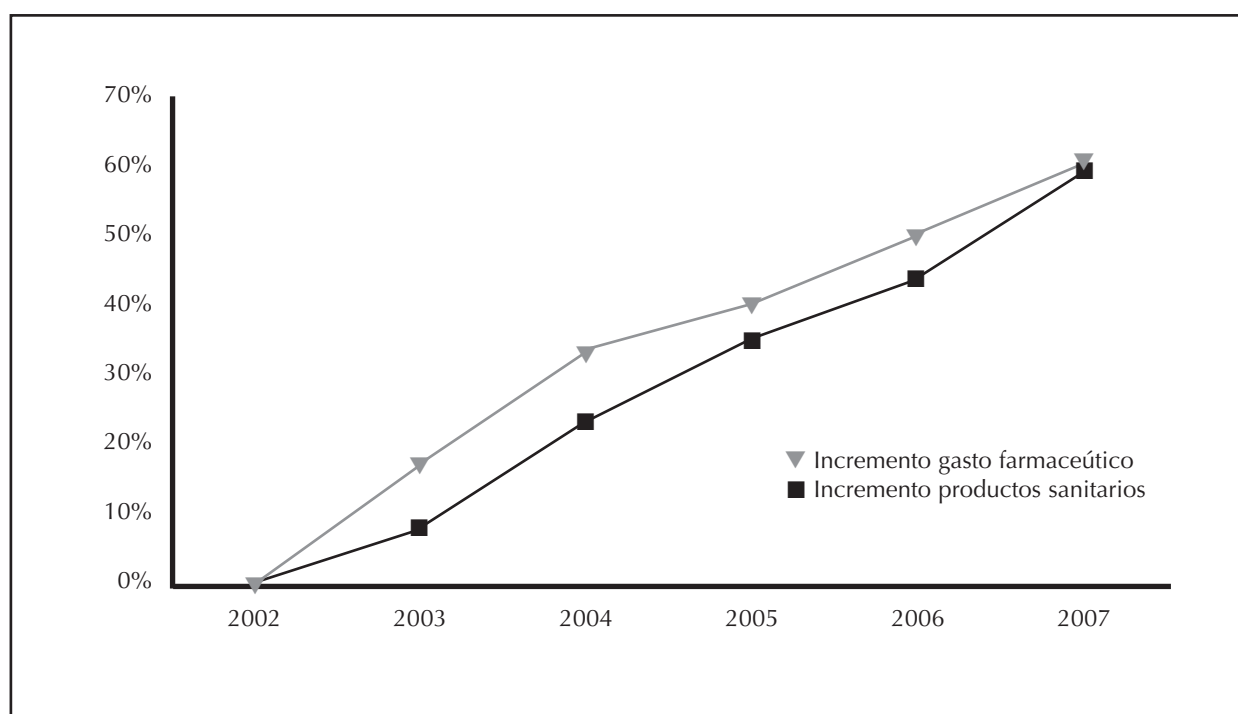
TABLA 1

*Importes e incrementos acumulados del importe total en farmacia y en productos sanitarios*

	Importe total farmacia (euros)	Incremento acumulado del importe total farmacia	Importe total grupo productos sanitarios (euros)	Incremento acumulado del importe total productos sanitarios
2002	65.646.266	0,00%	3.782.990	0,00%
2003	77.470.415	18,01%	4.097.067	8,30%
2004	87.956.459	33,99%	4.688.213	23,93%
2005	92.228.451	40,49%	5.122.864	35,42%
2006	98.793.535	50,49%	5.448.591	44,03%
2007	105.557.637	60,80%	6.032.357	59,46%
TOTAL	527.652.763		29.172.083	

FIGURA 1

*Incremento acumulado experimentado por el gasto farmacéutico total y en el grupo de los productos sanitarios*

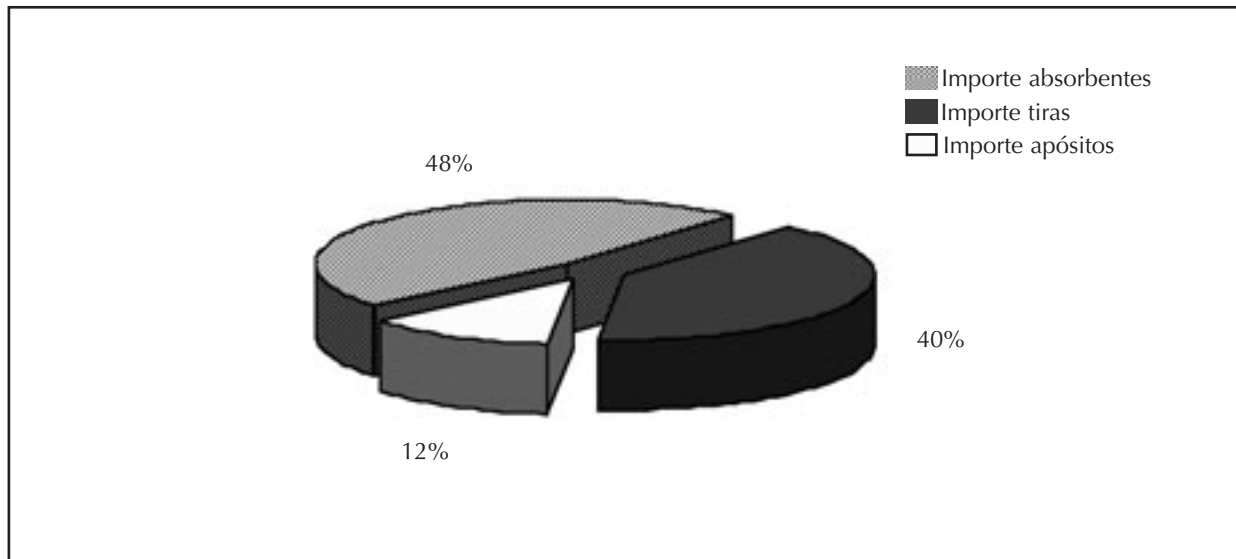


2003 el incremento acumulado del gasto farmacéutico era del 18% y de un 8,3% el de productos sanitarios), al final del periodo de estudio, en ambos casos se alcanzó un incremento similar, cercano al 60%. Sin embargo, el creci-

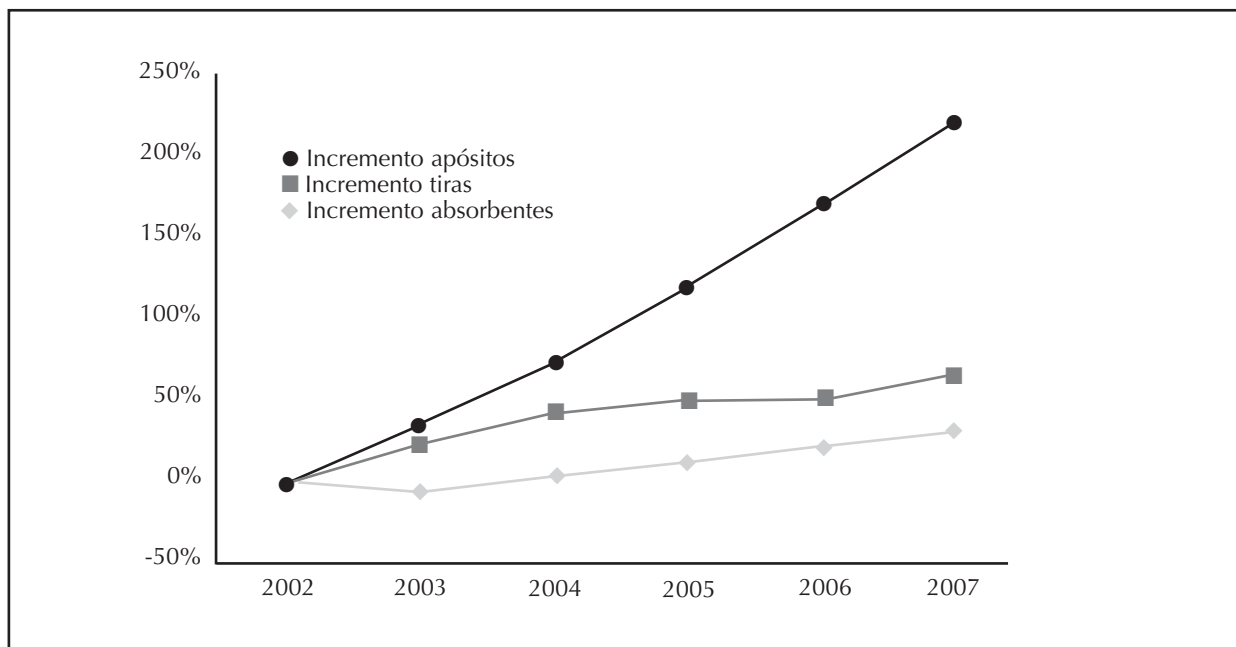
miento acumulado del importe total en farmacia parece estabilizarse en torno al 10% anual en los últimos años, mientras que el de productos sanitarios parece aumentar ligeramente en el último año.



**FIGURA 2**  
*Importe porcentual del gasto de cada uno de los subgrupos de productos sanitarios*



**FIGURA 3**  
*Incremento acumulado del importe facturado de cada uno de los subgrupos de productos sanitarios*



De los tres grupos de productos sanitarios, son los absorbentes y las tiras reactivas los que contribuyeron a la mayor parte del gasto (figura 2), representando el 48% y 40% respectivamente del consumo total en este periodo, mientras

que los apósitos estériles tan solo supusieron el 12%.

A pesar de que los apósitos han sido el grupo minoritario en consumo, el incremento acumulado de su importe al final del estudio fue de

219,62% (figura 3), alejándose en gran medida del ritmo de crecimiento del resto (67,33% en el caso de las tiras reactivas y 31,66% en los absorbentes) así como de los totales de gasto farmacéutico y productos sanitarios.

En la figura 3 también se aprecia que la medida adoptada en Andalucía consistente en la introducción de un indicador para impulsar la prescripción de productos sanitarios sin indicar marca comercial en 2007, no ha reducido, en el Distrito Bahía de Cádiz-La Janda, ni el gasto ni el incremento del mismo originado por estos productos en ese año.

### Conclusiones

En el conjunto del gasto farmacéutico, los productos sanitarios representan un bajo porcentaje. Sin embargo, su incremento acumulado continua aumentando a ritmo de crecimiento similar al del total de la factura farmacéutica.

Entre los productos sanitarios, los que suponen un mayor porcentaje en el gasto son los absorbentes y las tiras reactivas. Los apósitos estériles, a pesar de ser el grupo con menos impacto en el importe total, han sufrido un fuerte incremento en los últimos años. Por tanto, ya que el incremento del gasto de productos sanitarios sigue una tendencia similar a la del gasto farmacéutico, es necesario impulsar actividades encaminadas a alcanzar un uso racional más eficiente de estos recursos, similares a las emprendidas con el resto de medicamentos.

En este sentido, la evolución del gasto originado por estos productos en el Distrito Bahía de Cádiz-La Janda, tras el primer año de la implantación del indicador que fomenta la prescripción sin marca de los productos sanitarios analizados, no ha variado su tendencia al alza. En este punto es preciso recordar que la prescripción por principio activo de medicamentos no fue muy elevada en sus comienzos,

alcanzando sin embargo, según datos del sistema sanitario público andaluz a septiembre de 2008, el 76,2% del total de recetas prescritas. Por lo tanto, será necesario valorar la repercusión de esta medida en años venideros y potenciar cualquier otra medida adicional encaminada a fomentar el uso eficiente de estos recursos.

### Bibliografía

1. Gómez Martínez ME, Ruiz Romero JA, Martínez Olmos J. Políticas de uso racional del medicamento en Europa. *Revista de Administración Sanitaria* 1999; 3(9): 93-1007.
2. Ministerio de Sanidad y Consumo. <http://www.msc.es/profesionales/farmacia/datos/home.htm> (en línea 8/07/2008).
3. Utilización Racional de Medicamentos. Series divulgativas, documento nº1, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEAP); 1996.
4. Utilización Racional de Medicamentos. Series divulgativas, documento nº2, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEAP); 1997.
5. López Palomino J, Ramos Guerrero RM. Bajada de precios máximos: Estimación del impacto sobre el gasto en recetas en un distrito sanitario. *Revista O.F.I.L.* 2006; 16(3):15-19.
6. Forja Pajares F, López Palomino J, Márquez Ferrando M, Ramos Guerrero RM. Estrategia multifactorial realizada en un distrito de atención primaria dirigida a la mejora de los perfiles de prescripción. *Farmacia de Atención Primaria* 2006; 4(4):100-108.
7. Gutiérrez Pérez I, Sangrador Rasero A, Pérez Hernández F. Diseño de indicadores cualitativos de prescripción y utilización de apósitos estériles. *Farmacia de Atención Primaria* 2004; 2(3): 89-93.

# El rol del farmacéutico en la detección de problemas relacionados con el uso de plantas medicinales. Análisis en dos farmacias de Comodoro Rivadavia (Chubut, Argentina)

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:29-36

Uhrich Analía V\*, Hernández Daniela T\*\*, Córdoba Osvaldo L\*\*\*, Flores María L\*\*\*\*

\*Farmacéutica D.T. y Docente de Farmacología II

\*\*Farmacéutica D.T. y Docente de Farmacognosia

\*\*\*Dr. en Bioquímica y Prof. Ord. de Química Biológica II

\*\*\*\*Dra. en Farmacia, Dir. Ord. de la Carrera de Doctorado en Farmacia y Prof. Ord. de Farmacognosia

Facultad de Ciencias Naturales. Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco  
Comodoro Rivadavia. Chubut (Argentina)

## Resumen

El objetivo de este trabajo fue detectar y resolver problemas relacionados con plantas medicinales. El estudio se realizó durante tres meses, en dos farmacias comunitarias de Comodoro Rivadavia (Chubut, Argentina), sobre veinte pacientes bajo tratamiento farmacológico que además utilizaban plantas medicinales según la Metodología Dáder. Se detectó un alto porcentaje de problemas relacionados con las plantas medicinales y se logró resolver positivamente muchos de ellos a través de la oportuna intervención farmacéutica.

**Palabras clave:** Farmacia comunitaria, intervención farmacéutica, problemas relacionados con las plantas medicinales.

---

Correspondencia:  
Uhrich Analía V.  
Facultad de Ciencias Naturales  
Universidad Nacional de la Patagonia San Juan Bosco  
Km 4, 9000  
Comodoro Rivadavia, Chubut (Argentina)  
E-mail: fargnosi@unpata.edu.ar

## *The role of the pharmacist in identifying problems associated with the use of medicinal plants. Analysis in two pharmacies in Comodoro Rivadavia (Chubut, Argentina)*

### *Summary*

The aim of this work was to detect and to solve problems related with medicinal plants. The study was carried out during three months, in two community pharmacies of Comodoro Rivadavia (Chubut, Argentina), on twenty patients who were under drug therapy that also used medicinal plants, according to the Dader Methodology. A high percentage of problems related with the medicinal plants were detected and it was possible to solve many of them positively through the opportune pharmaceutical intervention.

**Key Words:** Community pharmacy, pharmaceutical intervention, problems related with the medicinal plants.

### **Introducción**

La demanda y el uso de plantas medicinales con fines terapéuticos determinados, tanto en sus presentaciones como drogas organizadas unitarias o en mezclas (tisanas), como sus preparados sencillos (infusiones, decocciones, tinturas) y como medicamentos fitoterápicos, ha crecido de manera significativa en los últimos años. Es así que las plantas, que constituyeron la base de la atención de la salud en todo el mundo desde los primeros días de la humanidad, continúan utilizándose ampliamente, generando un incremento gradual en el reconocimiento de sus valores clínicos, farmacéuticos y económicos, con variaciones amplias entre un país y otro. No obstante y a pesar de su utilización ancestral a través del tiempo, solo una cantidad relativamente pequeña de especies vegetales se ha estudiado en forma integral con el fin de emplearlas racionalmente en medicina. Respecto de la seguridad y la eficacia, se dispone aún de menos datos (1).

En años recientes, tanto en países desarrollados como en desarrollo, existe un estímulo para evaluar y racionalizar el empleo de plantas medicinales, así como para controlar la explotación comercial de fitoterápicos que en muchos casos involucra ventas sin prescripción y rotulados tales como "naturales" (2).

Si bien las plantas medicinales validadas poseen efectos terapéuticos importantes que respaldan los usos descriptos popularmente para muchas de ellas, existen reacciones adversas o efectos secundarios que pueden resultar contraproducentes para quienes las utilizan (3). Tal como ocurre con los medicamentos, es razonable esperar que ocurran interacciones entre las plantas medicinales y los medicamentos, como así también con alimentos y alcohol. Todo esto resulta aún más importante en aquellos casos en que los pacientes sufren alguna patología crónica y se hallan sometidos a tratamientos con especialidades medicinales o se encuentran en etapas de la vida consideradas de mayor riesgo (infantes, ancianos).

**FIGURA 1**  
**Planilla diseñada para efectuar la encuesta a los pacientes**

Farmacia: .....				
Farmacéutico: .....		M.P. N°: .....		
Fecha: .....				
PACIENTE N°: .....				
1) DATOS DEL PACIENTE:				
Nombre y apellidos: .....				
Edad: .....		Sexo: .....	Peso: .....	
Teléfono: .....				
2) DATOS DE LAS PLANTAS MEDICINALES Y/O PRODUCTOS FITO TERÁPICOS:				
a) ¿Consume plantas medicinales y/o productos fitoterápicos? .....				
b) ¿Cuáles? .....				
c) ¿Para qué afecciones los utiliza? .....				
d) ¿Cómo las prepara y cuánto toma por vez? .....				
e) ¿A qué hora las toma? .....				
f) ¿Nota algo extraño cuando las toma? .....				
g) ¿Quién se las prescribió y/o recomendó? .....				
h) ¿Menciona a su médico el uso de estos productos? .....				
i) ¿Considera que estos productos son medicamentos? .....				
3) DATOS DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONSUME EL PACIENTE:				
Inicio	Medicamentos	Principio Activo	Posología	Cumple/Conoce
4) DATOS DE LOS PROBLEMAS DE SALUD DEL PACIENTE:				
Desde	Problema de salud	Controlado?	Preocupa	
5) OTROS DATOS:				
a) Consume té, café y/o mate? .....				
b) Consume frutas o jugos naturales? .....				
c) Consume alcohol? Cuánto? .....				
d) Fuma? Cuántos cigarrillos al día? .....				
e) Realiza ejercicio regularmente? .....				
6) OBSERVACIONES:				
.....				

Por otra parte, es notable la falta de información que existe en gran parte de la población respecto de la forma adecuada de utilizar las plantas medicinales y sobre todo de que el ámbito de adquisición debe ser la Farmacia. Esto lleva a que las reacciones adversas y/o los efectos tóxicos que puedan presentarse, sean ignorados o pasen desapercibidos.

Una de las funciones del Farmacéutico como

agente de atención primaria de la salud, es velar por el correcto uso de las plantas medicinales y fitoterápicos a través de su adecuada dispensación y a la vez, concientizar a los pacientes sobre los beneficios, pero también acerca de los riesgos que acompañan su utilización sin un control adecuado (4).

Teniendo en cuenta los antecedentes expuestos y en el marco de la investigación que estamos

desarrollando, los objetivos planteados para el presente estudio fueron la búsqueda, identificación, prevención y resolución de problemas relacionados con el uso de plantas medicinales y fitoterápicos, a través del rol del farmacéutico en su dispensación.

### Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo en dos farmacias comunitarias de la ciudad de Comodoro Rivadavia (provincia de Chubut, Argentina).

Con el fin de estudiar el consumo de plantas medicinales por parte de pacientes que concurrían a dichas farmacias y que se encontraban bajo tratamiento farmacológico para distintas patologías, se diseñó la planilla que se presenta como Figura 1.

La toma de datos se efectuó durante un período de tres meses, desde marzo hasta mayo. La planilla incluyó datos de la Farmacia, del Farmacéutico responsable, del paciente, de las plantas medicinales, algas y/o productos fitoterápicos empleados, de los medicamentos utilizados por el paciente, de los problemas de salud que manifestaban y otros datos de interés (consumo de jugos naturales, infusiones usuales, alcohol, tabaco, hábitos de vida). También se incluyeron preguntas relacionadas con las consideraciones del paciente respecto de si las plantas medicinales eran medicamentos, quien se las había prescripto o recomendado y si le mencionaban a los profesionales médicos su uso. Los datos fueron codificados e introducidos en una base de datos (Microsoft Access®, Office 2003). Para su tratamiento estadístico se utilizó una hoja de cálculo (Microsoft Access®, Office 2003).

Para llevar a cabo el análisis de las situaciones de los pacientes en estudio, se siguió la Metodología de Seguimiento Farmacoterapéutico Dáder (5).

Además se efectuaron consultas bibliográficas exhaustivas de las plantas medicinales y algas utilizadas por los pacientes, considerando aspectos farmacognósticos y farmacológicos (1,6,7).

### Resultados y discusión

La ciudad de Comodoro Rivadavia, ubicada en el Distrito Golfo San Jorge de la Patagonia Central Argentina, comprende una población heterogé-

nea debido a los movimientos migratorios originados a raíz de que la mayor fuente laboral ha sido y es, la explotación petrolera. Una proporción importante de los habitantes son originarios del norte del país y de países vecinos, destacándose un fuerte arraigo cultural hacia el uso de plantas medicinales.

Al analizar la dispensación de plantas medicinales y productos fitoterápicos en las dos farmacias motivo del estudio, en primer lugar se detectó que, sobre un total de 20 pacientes analizados, un 85% correspondían al sexo femenino.

La edad promedio de los pacientes fue de 61 años. Discriminada por sexo, la media de la edad de las mujeres y de los varones resultó de 60 y 68 años, respectivamente. Al considerarlos por grupos etarios, la mayor utilización de plantas o productos derivados se observó entre los 60 y los 70 años.

Otro resultado interesante fue que el promedio de plantas utilizadas por paciente era de 3, al igual que el promedio de medicamentos. Además, de los 20 pacientes, 2 de ellos utilizaban medicamentos fitoterápicos y 6, consumían tisanas (Figura 2).

Entre los datos que fueron investigados, se revisaron también las plantas más usadas y los problemas de salud para los cuales eran utilizadas. Las especies de mayor uso eran cedrón, manzanilla, boldo, poleo, peperina, menta, tilo, mucus, té verde e hisopo. Dichas plantas concuerdan con los problemas de salud para los que eran usadas (inconvenientes del sistema digestivo, ansiedad, insomnio, obesidad). En la Tabla 1 se presentan las características farmacognósticas de todas ellas. Resulta destacable mencionar que no todas las especies están codificadas por Farmacopea Nacional Argentina, no siendo oficiales por lo tanto el fucus, hisopo, té verde y cedrón. Además, varias de ellas biosintetizan metabolitos que pueden resultar generadores de reacciones adversas o efectos secundarios perjudiciales para quienes las utilizan, especialmente si se usan en mezclas y/o con medicamentos que el paciente estuviera utilizando.

Otras patologías declaradas por los pacientes, fueron hipertensión, diabetes, artrosis, problemas circulatorios y dolores óseos.

Nuestra investigación nos llevó también a indagar sobre el origen de la prescripción y/o recomendación de uso de las plantas o derivados, observándose un predominio de consejos familia-



res y ausencia en todos los casos de una prescripción por parte de un profesional de la salud (Figura 3).

También se valoró la comunicación paciente-médico en cuanto al uso de plantas medicinales y/o fitoterápicos, detectándose que el 80% de los pacientes no le comunicaba a su médico que utiliza estos productos y solo el 20% le mencionaba y/o consultaba sobre su utilización conjunta con la medicación habitual prescrita que utiliza.

Finalmente, cuando se interrogó a los pacientes si consideraban a estos productos como medicamentos, el 56% respondió de manera afirmativa (Figura 4).

Del análisis del conjunto de datos obtenidos, se detectó una alta proporción de problemas relacionados con el uso de plantas medicinales y algas (Tabla 2). Un alto porcentaje de los pacientes utilizaban innecesariamente plantas medicinales, con riesgo de posibles interacciones con medicamentos prescritos para las patologías crónicas que padecían. Además se detectaron efectos adversos por el uso de plantas medicinales y algas (Tabla 2). En esos casos se aplicó la metodología de seguimiento farmacoterapéutico y se logró resolver en 5 casos con la intervención farmacéutica.

Respecto de la adquisición de las plantas, en general los pacientes indicaron que eran adquiridas en ámbitos ajenos a las Farmacias, destacando las llamadas "herboristerías" que comprenden en realidad establecimientos comerciales bajo el rubro Dietética, Todo Natural, Santerías, entre otras.

Por otra parte, las plantas en general eran utilizadas mediante preparaciones inadecuadas y según los consejos de terceros no profesionales de la Salud.

FIGURA 2

**Distribución del consumo de acuerdo a las distintas presentaciones de las drogas vegetales y productos derivados**

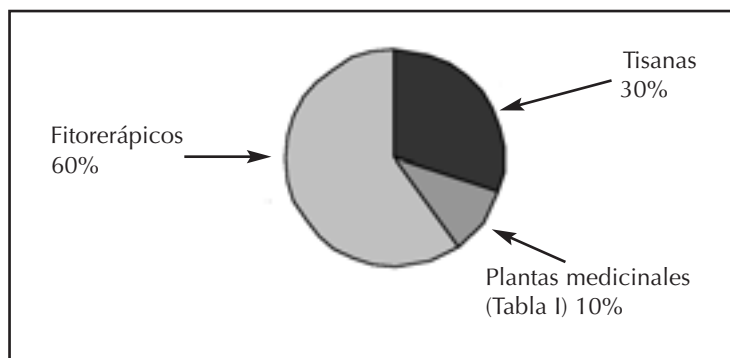


FIGURA 3

**Origen de la prescripción o de la recomendación de usar las plantas medicinales, algas y/o productos derivados**

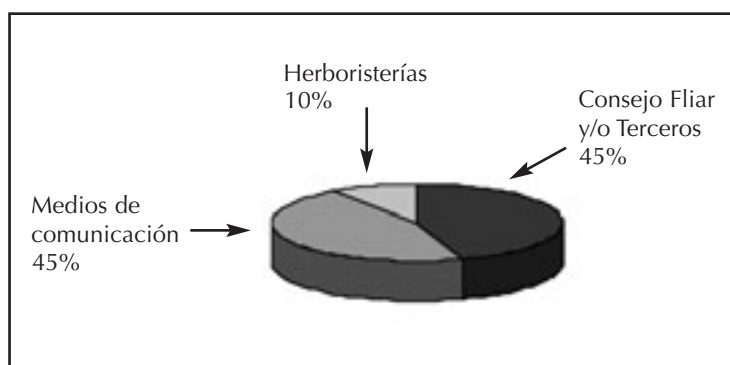


FIGURA 4

**Consideración de las plantas medicinales, algas y/o productos derivados empleados, como medicamentos**

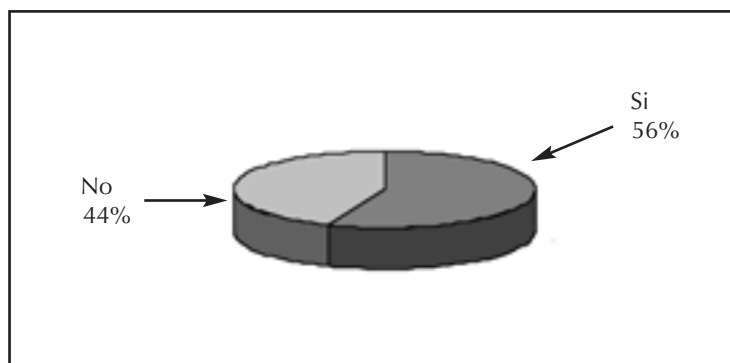




TABLA 1

*Aspectos farmacognósticos de las plantas medicinales y algas de mayor uso por los pacientes analizados*

Nombres comunes	Nombre científico	Parte usada	Grupos químicos principales	Usos principales
Cedrón, hierba luisa, verbena olorosa	<i>Aloysia triphylla</i> (L'Heritier) Brito. [= <i>Lippia citriodora</i> (Ort. et Palau) H.B.K.] (Verbenaceae)	Hojas	- aceite volátil - flavonoides	Digestivo, antiespasmódico, carminativo
Manzanilla, manzanilla alemana, matricaria	<i>Matricaria chamomilla</i> L. [= <i>Matricaria recutita</i> L.; <i>C. recutita</i> (L.) Raushert] (Asteraceae)	Inflorescencias	- aceite volátil - flavonoides - mucílago - cumarinas	Digestivo, antiespasmódico, antiséptico, cicatrizante, antiinflamatorio
Boldo	<i>Boldea boldus</i> (Molina) Looser [= <i>Pneumus boldus</i> Molina] (Monimiaceae)	Hojas	- alcaloides aporfinicos - aceite volátil - flavonoides	Colagogo, colerético, antihepatotóxico, diurético
Poleo, té del país, té criollo	<i>Lippia turbinata</i> Griseb. [= <i>Lippia fissionaly</i> Troncoso] (Verbenaceae)	Hojas y/o sumidades floridas	- aceite volátil - flavonoides	Digestivo, colagogo, emenagogo, tópico
Peperina, peperita	<i>Minthostachys mollis</i> (Kunth) Griseb. [= <i>M.eupatorioides</i> Epling] (Lamiaceae)	hojas, tallos tiernos y sumidades floridas	- aceite volátil - fenoles	Digestivo, antidiarreico, carminativo
Menta	<i>Mentha piperita</i> L. (Lamiaceae)	Hojas y sumidades floridas	- aceite volátil - terpenos - flavonoides	Digestivo, carminativo, antiespasmódico
Tilo	<i>Tilia platyphyllos</i> Scapulis, <i>T. cordata</i> Miller (Tiliaceae)	Inflorescencias	- ácidos fenólicos - taninos - flavonoides - aceite volátil - mucílago	Sedante, en tratamientos de trastornos menores del sueño
Fucus, varec	<i>Fucus vesiculosus</i> L.; <i>F. serratus</i> L. (Fucaceae)	Fronδας, talo o alga entera	- oligoelementos y sales minerales - polifenoles - alginatos	Tratamiento de la obesidad, diabetes e hipotiroidismo. Laxante mecánico suave y protector gástrico. Uso externo en tratamientos de celulitis
Té verde	<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze [= <i>Thea sinensis</i> L., <i>C. thea</i> Link] (Theaceae)	Hojas no fermentadas	- polifenoles - flavonoides - bases xánticas - vitaminas A, B <sub>1</sub> , B <sub>2</sub> y C. - minerales: Al, Fe, Mn, Cu, F, N. - carbohidratos	Tónico, hipolipemiente, diurético. En el tratamiento de la osteoporosis
Hisopo	<i>Hyssopus officinalis</i> L. (Lamiaceae)	Sumidades floridas	- ácidos orgánicos (ác. rosmarínico) - flavonoides - di y triterpenos - aceite volátil	Digestivo, sedante. Por vía oral en afecciones bronquiales agudas (expectorante y mucolítico). Por vía tópica en obstrucción nasal y resfrío

TABLA 2

*Problemas relacionados con el uso de plantas medicinales y algas, detectados en los pacientes estudiados*

Problemas relacionados con el uso de Plantas/Algas Medicinales	Planta/Alga Medicinal	Nº de pacientes	Consejo y/o Intervención Farmacéutica
Toma innecesaria con peligro de interacción con medicamentos para otra patología	pezuña de vaca	1	Se recomendó evitar su uso excesivo ya que puede interactuar con los tratamientos para la diabetes, hipertensión o hipotensión
	ortiga	3	
Efectos adversos: molestias abdominales y cólicos. Uso prolongado	sen	1	Se explicaron a los pacientes los inconvenientes que pueden surgir al utilizar estas plantas de forma prolongada. Entrega de un folleto informativo sobre pautas para modificar el estreñimiento
	cáscara sagrada	1	
Efecto adverso: agravamiento del acné	fucus	1	Se indicó suspender el uso de fucus dado a que su contenido en yodo empeora el cuadro de acné
Efecto adverso: insomnio	té verde	2	Se recomendó no consumir infusiones de té verde antes de acostarse
Forma de preparación incorrecta: todos los pacientes utilizaban estas plantas en forma de decocción	peperina	2	En todos los casos, se recomendó y explicó que la forma apropiada de utilizar estas plantas es la infusión y se indicó como efectuar la preparación. También se enfatizó en el peligro que conlleva preparar decocciones debido al contenido de aceites esenciales en las plantas, los que por degradación pueden originar sustancias tóxicas
	manzanilla	2	
	poleo	2	
	té de burro	2	
	yerba del pollo	2	
	cedrón	2	

El farmacéutico juega un rol muy importante monitoreando a los pacientes usuarios de plantas medicinales, ya que su formación farmacognóstica y farmacológica lo convierten en un profesional altamente calificado para la dispensación, control de consumo y corrección de ideas erróneas en la población respecto de las plantas medicinales, como lo es el asociar plantas medicinales a natural, sano y por lo tanto inocuo (1,8,9).

Las plantas y algas medicinales si bien son productos naturales, pueden causar distintos efectos adversos tales como alergias, disfunción hepática, renal, problemas cardíacos, hasta cáncer. Respecto de esta última patología, por ejemplo, el potencial tóxico de algunas es semejante al de sustancias químicas de síntesis.

Estos resultados constituyen un primer avance en la investigación que estamos desarrollando en nuestro grupo de trabajo que involucra académicos, que además ejercen su profesión en farmacia comunitaria, con el fin de integrar la Fitofarmacia y su interacción con la Terapia Medicamentosa, a la Atención Farmacéutica.

#### **Agradecimientos**

*Este trabajo se realiza con el aporte de la UNPSJB a los proyectos de investigación en curso.*

#### **Bibliografía**

1. Castillo García E, Martínez Solís I. Manual de Fitoterapia. Elsevier Masson 2007; 506 pp.
2. OMS/TRM/98.1. Situación reglamentaria

- de los medicamentos herbarios. Reseña mundial Organización Mundial de la Salud 2000; 60 pp.
3. Desmet PAGM. Herbal Remedies. N Engl J Med 2002; 347 (25):2046-2056.
  4. Navarro Moll MC. Uso racional de plantas medicinales. Pharm Care España 2000; 2:9-19.
  5. Martínez Romero F, Fernández Llimós F, Gastelurrutia MA, Parras M, Faus MJ. Programa Dáder del Seguimiento del Tratamiento Farmacológico. Resultados de la fase piloto. Ars Pharmaceutica 2001; 42 (1-2):53-65.
  6. Bruneton J. Farmacognosia. Fitoquímica. Plantas Medicinales. 2ª Edición. Editorial Acribia 2001; 1099 pp.
  7. Amorín JL. Guía taxonómica con plantas de interés farmacéutico. Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal. Buenos Aires Argentina 1988; 80 pp.
  8. Aschwanden C. Herbs for health, but how safe are they?. Bulletin of the World Health Organization 2001; 79 (7):691-692.
  9. WHO. WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. Geneva 2004; 82 pp.

# Actualmente devemos modificar as fórmulas de micronutrientes para nutrição parentérica?

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:37-48

Bento Martins CM\*

\*Assessor Superior. Especialista em Farmácia Hospitalar. Membro do Grupo de Nutrição Artificial do Hospital de Faro, E.P.E. Serviços Farmacêuticos. Hospital de Faro, E.P.E (Portugal)

## Resumo

Os micronutrientes classificados com relevância clínica são as vitaminas ou os oligoelementos que sendo necessários em pequenas quantidades, quando excluídos da dieta, originam situações de deficiência, a qual é revertida quando os nutrientes são novamente fornecidos.

As vitaminas e os oligoelementos são nutrientes essenciais que actuam como coenzimas e cofactores envolvidos no metabolismo.

De forma sucinta referem-se as principais funções bioquímicas das diferentes vitaminas, salientando-se alguns aspectos particulares relacionados com deficiências e suplementação em doentes com suporte nutricional por via parentérica.

As recomendações sobre os aportes de vitaminas variam consoante a bibliografia consultada, pelo que se apresentam os aportes de multivitaminas propostos por diferentes entidades, nomeadamente: NAG-AMA guidelines; recomendações da FDA e recomendações da ASPEN 2005.

Descrevem-se de forma sucintas as principais funções dos principais oligoelementos dando especial ênfase ao selénio e ao zinco, pela controvérsia existente.

Descrevem-se os aportes diários de oligoelementos para adultos recomendados pela ASPEN, efectuando-se uma análise comparativa com as soluções disponíveis no mercado nacional.

Verificou-se a importância da vitamina K na manutenção da homeostasia e saúde do osso e as novas descobertas do seu papel na proliferação de células.

Como regra, todos os doentes devem receber adequados aportes de micronutrientes (vitaminas e oligoelementos) desde o início do suporte nutricional.

São necessários mais estudos que nos permitam caracterizar com mais rigor os efeitos metabólicos e antioxidantes dos micronutrientes, permitindo identificar os doentes que podem beneficiar com a adequação dos aportes à situação clínica particular.

Com base nos actuais conhecimentos, as formulações de micronutrientes disponibilizadas estão bem balanceadas, fornecendo os aportes basais para doentes com NPT de curta a média duração, devendo proceder-se a uma análise mais rigorosa quando vão ser administrados a doentes com deficits documentados ou candidatos a suporte nutricional de longa duração.

Palabras Clave: **Micronutrientes; nutrición parenteral; vitaminas; oligoelementos.**

---

Correspondencia:  
Dra. C. Bento Martins  
carmindamartins@hcfaro.min-saude.pt  
carminda.bento@gmail.com

## *Must we currently modify the formula of micronutrients in parenteral nutrition?*

### *Summary*

The micronutrients classified with clinical relevance are the vitamins and trace elements that are needed in small quantities, when excluded from the diet, causes of disability cases, which is reversed when nutrients are supplied again.

Vitamins and trace elements are essential nutrients that act as coenzymes and cofactors involved in metabolism.

From briefly refer to the main biochemical functions of different vitamins, stressing are some particular aspects related to disability and supplementation in patients with nutritional support through parenteral.

The recommendations on dietary intakes of vitamins vary depending on the available literature, so they are the contributions of multivitamins proposed by various entities, including: NAG-AMA guidelines, and recommendations of the FDA's recommendations ASPEN 2005. This is way short of the main functions of the main elements with particular emphasis on selenium and zinc, the controversy exists.

This is the daily intakes of trace elements recommended for adults by ASPEN, making it a comparative analysis with the solutions available in the domestic market.

There was the importance of vitamin K in the maintenance of homeostasis and health of the bone and new discoveries of their role in the proliferation of cells.

As a rule, all patients should receive adequate intakes of micronutrients (vitamins and trace elements) since the beginning of nutritional support.

Further studies are required to enable us to more accurately characterize the metabolic effects of antioxidants and micronutrients, to identify patients who may benefit from the adequacy of contributions to the private clinic.

Based on current knowledge, the formulations of micronutrients available are well balanced, providing the contributions baseline for patients with NPT for short to medium term, should proceed to a more rigorous analysis will be when administered to patients deficits with documented or candidates for nutritional support for long term.

**Key Words:** Micronutrients; parenteral nutrition; vitamins; trace elements.

### **Introducción**

Os micronutrientes classificados com relevância clínica são as vitaminas ou os oligoelementos que sendo necessários em pequenas quantidades, quando excluídos da dieta, originam situações de deficiência, a qual é revertida quando os nutrientes são novamente fornecidos.

O estudo bioquímico dos oligoelementos e das vitaminas nos últimos 50 anos conduziram-nos a um bom entendimento sobre o seu

modo de acção, bem como os motivos pelos quais são essenciais na dieta.

As necessidades de cada nutriente podem variar com o estado nutricional, a doença, a função dos órgãos, a condição metabólica, o uso de medicamentos e a duração do suporte nutricional.

As limitações na aplicação das recomendações de aportes dietéticos propostos (Dietary Reference Intakes (DRIs)), nomeadamente as RDA/AI (Recommended Dietary Allowance / Adequate Intake), são devido a que estas foram

concebidas de modo a fornecer através de uma dieta equilibrada os aportes necessários para prevenir o aparecimento de deficiências em indivíduos saudáveis, bem como para minimizar o risco de desenvolvimento de alterações nutricionais em estados nutricionais relacionados com doenças crónicas.

Apesar de serem consideradas variabilidades individuais, não estão adaptadas a serem usadas em doentes com doenças agudas ou crónicas.

Os aportes sugeridos pela RDA/AI, podem ser usados como guia de modo a planear os aportes individuais de nutrientes.

### **Vitaminas**

As vitaminas e os oligoelementos são nutrientes essenciais que actuam como coenzimas e cofactores envolvidos no metabolismo.

As vitaminas podem definir-se como substâncias orgânicas presentes nos alimentos naturais, dado que à excepção da vitamina K e a biotina, o organismo não as sintetiza, pelo que integram em pequenas quantidades os alimentos para possibilitar a síntese de cofactores que são essenciais a diversas reacções metabólicas.

As vitaminas lipossolúveis acumulam-se intensamente e podem produzir quadros de hipervitaminose, o que não sucede com a hidrossolúveis.

A ingestão inadequada de vitaminas, um transtorno na absorção das mesmas (diarreia, síndrome de malabsorção de gorduras, síndrome de intestino curto, anemia perniciosa, tratamento antibiótico), são situações que podem conduzir a uma deficiência vitamínica.

As reservas de vitaminas são rapidamente esgotadas, principalmente as correspondentes às vitaminas hidrossolúveis; estima-se que em uma a duas semanas de aporte insuficiente pode originar alterações funcionais importantes com dano clínico no doente. Para as vitaminas lipossolúveis seriam necessários meses de supressão na sua ingestão para esgotar as reservas corporais; no entanto, o estado nutricional de um doente em NPT tem um papel preponderante neste sentido. Portanto, as vitaminas em geral devem ser fornecidas em NPT em quantidades adequadas; o problema é quantificar o seu aporte, principalmente das

vitaminas lipossolúveis, devido à possibilidade de acumulação se são administradas em quantidades excessivas.

Principais funções bioquímicas:

#### **Tiamina (B<sub>1</sub>)**

Função: descarboxilação dos alfa-cetoácidos no metabolismo dos hidratos de carbono. Intervêm na conversão do ácido pirúvico em Acetil-CoA. O alcoolismo é a principal causa de deficiência.

Necessidades: são maiores em estados metabólicos; traumatismos importantes e grandes queimados podem apresentar deficits agudos em 7-9 dias. Dado que as suas necessidades estão aumentadas quando se ingerem elevadas quantidades de hidratos de carbono o uso de NP e o uso de NP com elevado conteúdo em HC aumenta as suas necessidades.

Esta vitamina pode degradar-se quando a concentração de bissulfito, presente em muitas soluções de aminoácidos, é superior a 0,1%.

#### **Riboflavina (B<sub>2</sub>)**

As suas necessidades estão relacionadas com o gasto energético e o balanço azotado, actuam catalizando reacções de oxidação para a glucose, na desaminação de aminoácidos e na ruptura de ácidos gordos. As suas necessidades são maiores em períodos de stress. Durante a hemodiálise perde-se grandes quantidades desta vitamina, ainda que não tenha sido descrito deficit com as doses recomendadas.

#### **Niacina (B<sub>3</sub>)**

Importante componente das coenzimas: NAD (Nicotinamida Adenina Dinucleotido); NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleotido Fosfato).

Estas duas coenzimas são importantes nas reacções de óxido-redução essenciais para o processo de respiração tecidual.

A niacina (ácido nicotínico) pode ser transformada no organismo em niacinamida (nicotinamida), sendo ambas formas utilizadas pelo organismo.

Pode causar hepatotoxicidade reversível. Em NP é fornecida na forma de nicotinamida.

#### **Piridoxina (B<sub>6</sub>)**

Pertence ao grupo de compostos conhecido como piridinas (piridoxina, piridoxal e piridoxamina). Estas são transformadas na forma activa, fosfato de piridoxal, no tracto digestivo.



O fosfato de piridoxal é uma coenzima que intervém no metabolismo das proteínas; descarboxilação de aa (aminoácidos) para transformá-los nas correspondentes aminas biogénicas, adrenalina, dopamina, GABA; intervém na conversão do triptofano a niacina e serotonina. A piridoxina também intervém no metabolismo de gorduras e no dos HC (fornecendo metabolitos ao ciclo de Krebs)

As suas necessidades aumentam durante a hemodiálise e durante o tratamento concomitante com certos fármacos (hidralazina, isoniazida, cicloserina e estrogéneos).

#### **Cianocobalamina (B<sub>12</sub>)**

Caracteriza-se por conter uma molécula orgânica complexa e vestígios de um elemento essencial, o cobalto. Participa como coenzima na síntese de ADN, formação de eritrocitos e na funcionalidade do tecido nervoso. Também é necessário para a incorporação do ácido fólico nas células.

No estômago secreta-se o factor intrínseco, componente necessário para a correcta absorção no íleo da vitamina B<sub>12</sub>. A recessão cirúrgica do estômago ou do íleo ou a capacidade para secretar o factor intrínseco (destruição da mucosa gástrica, a anemia perniciosa), são situações que produzem deficiência nesta vitamina.

#### **Biotina (B<sub>7</sub>)**

Com a administração de NP descreveram-se vários casos de deficit de biotina, principalmente em NP prolongada, recessão intestinal incluindo cólon, fistulas intestinais de alto débito, bem como a ausência de aporte de biotina.

#### **Ácido fólico**

O ácido fólico por si não tem actividade como coenzima, no entanto é reduzido enzimaticamente a tetrahidrofólico (FH<sub>4</sub>), que é a forma coenzimática activa. O FH<sub>4</sub> é essencial na biossíntese do ácido timidílico. A deficiência em ácido fólico produz anemia.

A principal reserva corporal de ácido fólico é o fígado, sendo suficientes os seus depósitos para cobrir as necessidades durante um longo período de tempo. As perdas aumentam em doentes em hemodiálise, doentes com doença inflamatória intestinal, cirurgia, grandes queimados, insuficiência hepática e alcoolismo crónico.

#### **Ácido ascórbico (Vit C)**

Intervém na síntese peptídica, hidroxilação de prolina e lisina para a formação de colagénio. Facilita também a absorção de ferro.

As suas necessidades estão muito aumentadas em estados metabólicos, sendo muito importantes em doentes cirúrgicos para uma correcta cicatrização, uma vês que os depósitos são espoliados em 24 a 48 horas. Nos doentes críticos onde é utilizada com frequência heparina deve recordar-se que 2 mg de ácido ascórbico neutralizam 1 unidade de heparina.

#### **Vitamina A**

Tal como a vitamina D comportam-se como hormonas, interagindo com receptores intracelulares específicos nos órgãos Diana.

É essencial para a visão, para o desenvolvimento dental e para o crescimento e a reprodução. Também é necessário para a síntese de hidrocortisona e para a regulação e diferenciação do tecido epitelial. A vitamina A é necessária para a produção de muco, mantendo tanto a integridade da membrana mucosa dos olhos, pele, boca, tracto gastrointestinal e genitourinário.

A deficiência em vitamina A pode produzir uma menor resistência às infecções devido à ruptura da membrana mucosa.

O stress, tanto por traumatismo, infecção ou desnutrição proteica, bem como a doença hepática diminui a síntese de RPB (Proteína transportadora de retinol), limitando a passagem de vitamina A para a circulação, podendo ocasionar o seu deficit.

Os sintomas de toxicidade aparecem após a ingestão prolongada de quantidades 10 vezes superior às recomendadas.

#### **Vitamina D**

A vitamina D<sub>3</sub> ou colecalciferol sintetiza-se normalmente na pele a partir de um precursor inactivo o 7-deshidrocolesterol, por exposição ao componente ultravioleta da luz solar. Os indivíduos não necessitam de suplementos de vitamina D desde que haja uma exposição suficiente ao sol. A vitamina D<sub>3</sub> hidroxila-se em duas etapas, primeiro no fígado e depois no rim, para transformar-se na forma activa, 1,25-dihidroxicolecalciferol.

A forma activa regula o metabolismo do cálcio e do fósforo, pois promove a absorção



de cálcio no intestino e intervém também na libertação de cálcio desde o osso. A deficiência em vitamina D produz uma inadequada absorção de cálcio e fósforo desde o intestino, o que provoca uma deficiente mineralização dos ossos e dentes, resultando num raquitismo em crianças e osteomalacia em adultos.

Na doença renal crónica não se produz a forma activa da vitamina D, produzindo-se um hiperparatiroidismo que desmineraliza o osso. Nestes doentes deve fornecer-se calcitriol para evitar a desmineralização e as posteriores consequências.

Em adultos com NP prolongada descreveu-se hipercalcémia, hipercalcúria e hiperfosfatémia que melhoraram após a interrupção da administração da vitamina D ou da NP. Portanto, é importante monitorizar os níveis plasmáticos de cálcio para detectar hipercalcémia, primeiro sinal de sobredose de vit D.

Foi sugerido que a quantidade de vitamina D fornecida nas multivitaminas administradas na NP pode ser tóxica para o osso. A supressão de vitamina D da NP foi associado a uma melhoria clínica e bioquímica nos índices de desmineralização óssea em doentes com NP. Apesar da toxicidade da vitamina D ser sugerida como causa de doença metabólica óssea, a deficiência nesta vitamina resulta em perda óssea.

De modo a prevenir a doença metabólica óssea em doentes com NP, é essencial fornecer aportes suficientes de cálcio e fósforo de modo a melhorar a mineralização óssea. Apesar da remoção da vitamina D das soluções de NP ter sido sugerida para doentes seleccionados, o papel da vitamina D no desenvolvimento de doença óssea nas doses de 200 UI/dia não é conclusiva. Assim, recomenda-se a monitorização dos valores séricos da vitamina D, cálcio e fósforo.

### **Vitamina E**

Muitas das suas acções são devidas às suas propriedades antioxidantes. Estabiliza a porção lipídica da membrana celular ao evitar a sua oxidação, mantendo assim a integridade da membrana celular. Actua sinergicamente com o selénio protegendo a integridade da membrana.

### **Vitamina K**

É necessária para a síntese hepática de protrombina, proteína do plasma sanguíneo que é

o precursor inactivo da trombina, enzima que transforma o fibrinogéneo em fibrina que é a proteína que mantém reunidos os coágulos de sangue. Não existem recomendações dietéticas para a vitamina K, pois enquanto não ocorram alterações na flora microbiana intestinal não se produzem deficiências. A sua deficiência provoca hemorragias. A alteração da flora intestinal por parestesia após agressão ou administração de antibióticos de amplo espectro, pode conduzir a uma depleção dos seus níveis plasmáticos.

As recomendações sobre os aportes de vitaminas variam consoante a bibliografia consultada. (Tabela1).

De acordo com as novas recomendações da ASPEN (2005) e da FDA os valores propostos são apresentados na tabela 2.

Na tabela 3 apresentam-se os valores das soluções de vitaminas disponíveis em Portugal.

As novas recomendações incluíram um aumento nos aportes de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, C e ácido fólico, sendo proposta pela primeira vez a inclusão de vitamina K.

A associação entre deficiência em vitamina K e aparecimento de hemorragia está bem estabelecido, particularmente em doentes malnutridos recebendo terapêutica antibiótica que interfere com a microflora intestinal e a produção de menaquinona.

Mais recentemente, foi reconhecida a importância da vitamina K na síntese de diversos grupos de proteínas envolvidas na homeostasia do cálcio. A osteocalcina uma proteína dependente da vitamina K, foi encontrada na matriz extracelular do osso sendo importante quer no desenvolvimento precoce do esqueleto, quer na manutenção do tecido ósseo.

A suplementação de vitamina K em doentes com NP pode ser particularmente crítica porque as alterações metabólicas a nível ósseo são comuns neste grupo de doentes. Alguns estudos mostraram que uma alta percentagem (42-100%) de doentes com NP de longa duração apresentaram quer características histológicas compatíveis com doença óssea, quer diminuição da densidade óssea. Verificou-se que as alterações do metabolismo ósseo estão directamente relacionadas com a duração da NP.

A vitamina K também está envolvida em

TABELA 1

*Aportes de multivitaminas de administração por via parentérica*

Vitaminas	NAG-AMA guidelines*	FDA necessidades
Vitamina A	3300 UI (1 mg)	3300 UI (1 mg)
Vitamina D	200 UI (5 µg)	200 UI (5 µg)
Vitamina E	10 UI (10 mg)	10 UI (10 mg)
Ácido Ascórbico	100 mg	200 mg
Ácido Fólico	400 µg	600 µg
Niacina (B <sub>3</sub> )	40 mg	40 mg
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	3,6 mg	3,6 mg
Tiamina (B <sub>1</sub> )	3 mg	6 mg
Piridoxina (B <sub>6</sub> )	4 mg	6 mg
Vitamina (B <sub>12</sub> )	5 µg	5 µg
Ácido Pantoténico (B <sub>5</sub> )	15 mg	15 mg
Biotina	60 µg	60 mg
Vitamina C (ácido ascórbico)	100 mg	200 mg
Vitamina K		150 µg

\* *Nutritional Advisory Group of the AMA (American Medical Association). Adaptado de: Helphingstine CJ, Bistran BR, New Food and drug administration requirements for inclusion of vitamin K in adult parenteral multivitamins. JPEN 2003, 27(3); 220-4*

diversas actividades fisiológicas como a regulação do metabolismo da glucose, antiarteriosclerose e indução da diferenciação celular.

A vitamina K concentra-se primariamente no fígado, mas também se encontra nas glândulas adrenais, pulmões, medula óssea, rins, pâncreas, baço e nódulos linfáticos. O transporte de vitamina K no plasma é mediado por triglicéridos ricos em lipoproteínas. Dado que a vitamina K não se encontra armazenada no organismo em grandes quantidades, é necessária uma suplementação regular.

As emulsões lipídicas obtidas a partir do óleo de soja contém quantidades significativas de vitamina K, com aproximadamente 0,3 µg/ml nas emulsões a 10% e 0,6 mg/ml nas emulsões a 20% e metade destas quantidades nas misturas 50:50 de óleo de soja: cártamo. Estes valores traduzem-se em aproximadamente 30 µg de vitamina K em 10 g de óleo de soja.

De salientar os aportes de vitamina K que podem ser fornecidos pela emulsão lipídica utilizada como veículo do propofol.

A nutrição parentérica pode causar uma deficiência em vitamina K. Se os doentes com NP estão em tratamento com antibióticos que inibem o ciclo hepático da vitamina K (ex. certas cefalosporinas), podem ser desencadeadas hemorragias severas ou fatais. Deste modo, recomenda-se a suplementação regular de vitamina K em doentes com NP.

Doentes com NPT apresentam aumentos nas necessidades de vitamina K devido às alterações hepáticas, aumento do consumo de factores de coagulação, e falta de aporte dietético. Se não houver suplementação de vitamina K, os doentes com NP apresentam aumento no tempo de protrombina. A AMA inicialmente recomendava a dose semanal de 2-4 mg de vitamina K em doentes com NP sem terapêutica anticoagulante.

As soluções de vitaminas para infusão reformuladas pela FDA contém 150 µg de vitamina K, um valor muito próximo do valor estabelecido AI (Adequate Intake para vitamina K – 90 µg para mulher e 120 µg para homem, ou cerca de 30-40 g de emulsão de óleo de soja

TABELA 2

### Recomendações de aportes diários de vitaminas para adultos\*

Vitaminas	Dose diária
Vitamina A	3300 UI
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	10 UI
Vitamina K	150 µg
Tiamina (B <sub>1</sub> )	6 mg
Piridoxina (B <sub>6</sub> )	6 mg
Cianocobalamina (B <sub>12</sub> )	5 µg
Ácido Pantoténico	15 mg
Biotina	60 µg
Ácido Ascórbico	200 mg
Ácido Fólico	600 µg
Niacina (B <sub>3</sub> )	40 mg
Riboflavina (B <sub>2</sub> )	3,6 mg

\* The A.S.P.E.N Nutrition Support Practice Manual, 2nd edition, Pocket Guide, 2005

TABELA 3

### Valores das soluções de vitaminas disponíveis em Portugal

Designação comercial	Solvit N
Tiamina	2,5 mg
Riboflavina	3,6 mg
Nicotinamida	40,0 mg
Piridoxina	4,0 mg
Ácido Pantoténico	15,0 mg
Ácido Ascorbico	100,0 mg
Biotina	60,0 µg
Ácido Fólico	400 µg
Cianocobalamina	5 µg

Designação comercial	Vitalipid N Adulto
Vitamina A	990 µg (3300 UI)
Vitamina D <sub>2</sub>	5 µg (200 UI)
Vitamina E	9,1 µg (10 UI)
Vitamina K <sub>1</sub>	150 µg

Designação comercial	Cernevit
Vitamina A	3500 U.I.
Vitamina D <sub>3</sub>	220 U.I.
Vitamina E	11,2 U.I.
Tiamina	3,51 mg
Riboflavina	4,14 mg
Niacina	46 mg
Piridoxina	4,53 mg
Ácido Pantoténico	17,25 mg
Ácido Ascorbico	125 mg
Biotina	69 µg
Ácido Fólico	414 µg
Vitamina B <sub>12</sub>	6 µg

por dia). Estas necessidades de vitamina K só estão relacionadas com a sua função na coagulação. São necessários mais estudos que nos permitam compreender melhor o papel desta vitamina no metabolismo ósseo e na diferenciação de células de modo a permitir redefinir os aportes adequados da mesma em indivíduos saudáveis ou tratados com NPT.

Estudos de compatibilidade por HPLC (cromatografia líquida de alta pressão) confirmaram a compatibilidade da vitamina K nas misturas nutritivas, tendo-se verificado que a inclusão desta vitamina na NPT não está associada a reacções adversas. Reacções adversas de maior gravidade foram descritas em doentes que receberam 5 a 10 mg de vitamina K via IV em curtos períodos de tempo (10 a 45 minutos); no entanto quando administrado por longos períodos de tempo, a via IV é tão segura como a via IM.

A administração continua de vitamina K com a NP apresenta algumas vantagens:

-O fornecimento constante de vitamina K não afecta a eficácia da terapêutica anticoagulante.

-Os baixos níveis de vitamina K fornecidos com as vitaminas de administração parentérica permite obter doses mais fisiológicas. Com doses semanais, a biodisponibilidade da vitamina K pode variar grandemente dependendo da situação clínica do doente e da quantidade de gordura corporal.

-A administração diária de vitamina K resulta em baixas flutuações nos níveis séricos e numa melhoria na síntese dos factores de coagulação.

-Um benefício prático é a possibilidade de se eliminar a necessidade de ser feita uma injeção de vitamina K semanal.

De acordo com a FDA existem mais vantagens do que desvantagens na inclusão de vitamina K nas soluções de multivitaminas de administração parenteral.

#### Oligoelementos

Apesar de terem sido identificados vários oligoelementos como tendo importância biológica no organismo humano, nem todos foram classificados como realmente essenciais.

Muitos dos oligoelementos estão envolvidos no metabolismo ou função como metaloenzimas que ajudam a maximizar a actividade enzimática.

As deficiências de oligoelementos podem ocorrer quando há um insuficiente aporte ou quando aumenta a utilização ou a excreção dos mesmos. Igualmente, o stock total pode estar praticamente normal mas o elemento pode estar redistribuído no organismo em locais que não permitam a sua utilização.

Durante a NP produz-se uma descida nos níveis plasmáticos de oligoelementos, devido ao anabolismo proteico que favorece a sua passagem ao interior das células. De igual modo, em situações de traumatismos, queimados, sépsis ou inflamação importante, produz-se uma perda importante por catabolismo não só de macronutrientes, mas também de micronutrientes, incluindo os oligoelementos.

Quando são avaliados os doentes para a detecção de deficiências em oligoelementos, deve atender-se ao facto de que os sintomas apresentados normalmente estão associados a um conjunto de insuficientes aportes de micronutrientes e não unicamente relacionados com um único micronutriente ou oligoelemento.

#### **Alumínio**

Não apresenta nenhuma função biológica conhecida.

A toxicidade por alumínio desencadeia osteomalacia em doentes com NPT prolongada. Excesso de alumínio é frequentemente encontrado como um contaminante de soluções de multivitaminas, oligoelementos e sais de cálcio e fosfato.

Dado o rim ser a principal via de eliminação, prematuros e doentes com insuficiência renal apresentam risco elevado de desencadarem toxicidade ao alumínio.

Em quantidades tóxicas, o alumínio pode ter efeitos hematopoiéticos, bem como a nível do osso e funções neurológicas.

Dado que os efeitos tóxicos do alumínio manifestam-se a valores da ordem do micrograma, a FDA definiu como seguro um limite máximo de alumínio a administrar por via parenteral <4-5 µg/Kg/dia.

#### **Cobre**

Oligoelemento essencial envolvido na acção de muitas enzimas oxidativas. Componente de metaloenzimas. Indispensável, junto com o ferro, para a eritropoiese normal.

A aspiração do conteúdo gástrico em doen-

tes com NP foi associado a perdas excessivas de cobre.

O cobre é fornecido através das soluções standard de oligoelementos.

De salientar que 80% do cobre é eliminado na bÍlis. Assim, doentes com doença hepática, os níveis de cobre devem ser monitorizados e a suplementação deve ser ajustada ou mesmo suspensa.

#### **Crómio**

Influencia o metabolismo dos hidratos de carbono, lípidos e proteínas pela potenciação da acção da insulina. No entanto, o exacto mecanismo através do qual o crómio facilita a acção da insulina não foi elucidado

A acção do crómio na interacção da insulina com os receptores foi confirmada pela observação de que a administração de crómio a doentes com diabetes e intolerância à glucose recebendo NPT, eliminou a necessidade de administrar insulina de forma exógena melhorando os sintomas da diabetes.

Devido à contaminação das soluções de aminoácidos com crómio, a sua suplementação em NP de curta duração provavelmente não é necessária, no entanto esta é habitualmente realizada pela utilização das misturas standard de oligoelementos.

A monitorização dos níveis séricos de crómio não tem indicação por rotina, no entanto doentes seleccionados que apresentam intolerância à glucose sem outra causa evidente podem ser sérios candidatos a esta monitorização.

#### **Cobalto**

Componente essencial da vitamina B<sub>12</sub>, favorecendo a hematopoiese e o crescimento. Não há evidências para o papel do cobalto na nutrição humana.

#### **Flúor**

Não é considerado um elemento essencial.

Reduz a susceptibilidade a cáries dentária e osteoporose

#### **Iodo**

Componente essencial das hormonas tiroideias.

Não há recomendações para a sua suplementação em doentes com NPT. Considera-se suficiente os aportes fornecidos pela contaminação de algumas soluções ou pelo uso de antissépticos de iodopovidona.



## Ferro

Componente essencial das moléculas de hemoglobina, mioglobina e constituinte de citocromos e proteínas transportadoras.

Doentes recebendo NPT de longa duração a administração parentérica de ferro pode estar indicada quando se verifica depleção das reservas de ferro que não podem ser repostas por administração oral.

Alguns estudos referem a possibilidade de usar a NP como veículo de doses baixas de ferro (1 a 10 mg/dia) sem significativa morbidade. No entanto, esta mistura deve ser evitada principalmente quando se trata de misturas nutritivas contendo emulsões lipídicas.

## Manganésio

É um constituinte de várias metaloenzimas e está envolvido na activação enzimática.

Importante para a síntese e activação de protrombina na presença de vitamina K, e das enzimas glicosiltransferase.

Apesar de não estarem descritas deficiências clínicas de manganésio recomenda-se inclui-lo como oligoelemento no suporte nutricional parentérico, sendo fornecido através das soluções standard de oligoelementos bem como contaminante de outras soluções.

Baseado em dados recentes recomenda-se a monitorização do manganésio em doentes com NPT por mais do que 30 dias, especialmente se apresentam doença hepática limitando-se os aportes ao valor de 100 µg/dia de manganésio.

As recomendações da ASPEN variam entre 60-100 µg/dia de manganésio.

Dado que o manganésio é eliminado principalmente por via biliar, doentes com obstrução biliar ou colestase podem acumular manganésio resultando na obtenção de níveis tóxicos. A acumulação de manganésio provoca neurotoxicidade, especialmente em doentes com colestase recebendo NPT. A possível associação entre a acumulação de manganésio e a toxicidade hepática também foi sugerida.

Os sinais e sintomas neurológicos reverteram após a remoção do manganésio das soluções de NP. No entanto, apesar da relação encontrada entre as elevadas concentrações sanguíneas de manganésio e o aumento das enzimas hepáticas, não há evidencia clara de que a hipermanganesiemia é causa de colestase.

Os níveis de manganésio e de bilirrubina diminuem após a redução ou descontinuação da suplementação de manganésio.

É de extrema importância a restrição do manganésio em doentes com NP que apresentem colestase de modo a prevenir a sua acumulação.

## Molibdénio

Cofactor essencial de enzimas envolvidas em reacções de oxidação e redução.

Situações de deficiência são difíceis de identificar, dado que as necessidades diárias são aparentemente muito baixas.

A NPT prolongada poderá ser uma causa de deficiência de molibdénio, a qual se manifesta com aumento da metionina, hipouricémia e diminuição da excreção de sulfato inorgânico.

## Selénio

O selénio é um oligoelemento algo controverso do qual se pode destacar:

-A evidência bioquímica da deficiência de selénio pode encontrar-se em doentes com NPT sem aporte de Se.

-Componente da enzima glutatião peroxidase. Impede lesões ocasionadas pelos peróxidos provenientes da oxidação dos lipídios.

-Antioxidante poupador de vitamina E em muitas reacções metabólicas.

-Doentes com perdas significativas por diarreia ou fístulas, doença de Crohn's, síndrome de imunodeficiência adquirida, alcoólicos, ou que recebem NPT de longa duração são susceptíveis a deficiências de Se.

-Descreverem-se deficits sintomáticos durante NPT prolongada, manifestando-se com dor muscular e miocardiopatia que regrediu após aporte.

As recomendações da ASPEN para aportes diários de Se variam entre 20-60 µg.

Daren Heyland et al, numa revisão de estudos (meta-análise) avaliaram os efeitos antioxidantes de oligoelementos e vitaminas em doentes críticos.

A associação entre o stress oxidativo e os resultados negativos no doente crítico estão bem documentados. A suplementação com oligoelementos e vitaminas demonstrou uma melhoria na capacidade oxidativa do doente crítico (como demonstrado pelo aumento da actividade da enzima glutatião peroxidase).

Alguns estudos usaram doses de Se 5-20

TABELA 4

### Recomendações de aportes diários de oligoelementos para adultos\*

Oligoelemento	Aporte diário
Crómio	10-15 µg
Cobre	0.3-0.5 mg
Manganésio	60-100 µg
Selénio	20-60 µg
Zinco	2,5-5 mg

\* The A.S.P.E.N Nutrition Support Practice Manual, 2nd edition, Pocket Guide, 2005

TABELA 5

### Valores em oligoelementos das soluções comercializadas em Portugal

Designação comercial	Addamel N	Tracutil	Decan
	ampola 10 ml	ampola 10 ml	frasco 40 ml
Crómio (Cr)	0,2 micmol	0,2 micmol	0,289 micmol
Cobre (Cu)	20 micmol	12 micmol	7,55 micmol
Ferro (Fe)	20 micmol	35 micmol	17,9 micmol
Fluor (F)	50 micmol	30 micmol	76,3 micmol
Iodo (I)		1 micmol	0,012 micmol
Molibdénio (Mo)	0,2 micmol	0,1 micmol	0,261 micmol
Manganésio (Mn)	5 micmol	10 micmol	3,64 micmol
Selénio (Se)		0,3 micmol	0,887 micmol
Zinco (Zn)	100 micmol	50 micmol	153 micmol
Cobalto (Co)			0,025 micmol

Zinco (gluconato) injectável 1 mg/ml	1 mg/ml Zn 15 µmol/ml Zn 0,03 mEq/ml Zn
---	---

Selénio injectável 10 mg/ml	10 mg/ml Se 10 µg/ml Se
-----------------------------	----------------------------

vezes superiores às recomendadas em NP (300-1000 µg por dia), com benefícios nos índices de mortalidade. No sub grupo de análise depreendeu-se que estudos em que eram utilizadas altas doses estavam associados com resultados superiores relativamente aos estudos em que eram utilizadas doses inferiores.

Considera-se necessário mais estudos que nos permitam definir não só a combinação óptima de oligoelementos, mas também a dose óptima de cada micronutriente.

O selénio, glutatião, vitamina E e vitamina C funcionam sinergicamente na regeneração de antioxidantes hidro e lipossolúveis.

Conclusões: a meta-análise mostrou que os

oligoelementos e as vitaminas com funções antioxidantes, particularmente o Se, isolado ou em associação com outros antioxidantes são seguros e podem ser associados com redução da mortalidade em doentes críticos.

O Se tem uma estreita margem terapêutica, aportes > 350 µg/dia está associado com o aparecimento de náuseas, vômitos, queda de cabelo, irritabilidade, fadiga e neuropatia periférica.

#### Zinco

Está incluído em 120 coenzimas sendo especialmente importante na síntese proteica (é essencial para obter um correcto balanço azotado) e no metabolismo dos hidratos de carbono; assim por exemplo situações de deficit de Zn foram relacionadas com balanços azotados negativos. O Zn também é necessário para uma adequada cicatrização de feridas.

O excesso de aporte de zinco pode produzir interferências no metabolismo do cobre.

Na Tabela 4 descrevem-se as recomendações de aportes diários de oligoelementos para adultos.

Na tabela 5 são apresentados os valores em oligoelementos das soluções comercializadas em Portugal.

Lyn Howard et al determinaram através da autópsia de tecidos de 8 doentes com síndrome de intestino curto que receberam NPT de longa duração, os níveis de ferro, zinco, cobre, manganésio, crómio e selénio, tendo sido utilizadas as soluções de oligoelementos aprovadas pela FDA. Os resultados demonstraram valores normais de Fe e SE, elevação moderada de Zn, e valores superiores de Cu, Mn e Cr.

Ferro: estava presente em concentrações normais em todos os órgãos estudados.

Zinco: estava presente em concentrações normais no coração e músculo, ocasionalmente elevadas no rim, e frequentemente elevadas nos tecidos do fígado (5 de 8 doentes).

Cobre: estava presente em concentrações



TABELA 6

### *Aportes destes oligoelementos para doentes com NPT de longa duração*

Elemento	Aporte diário
Zinco	3-6 mg
Cobre	0.3-0.5 mg
Manganésio	30-60 mg
Crómio	5-10 mg
Selénio	60-100 mg

*Adaptado de: Howard L, et al. Autopsy tissue trace elements in 8 long-term parenteral nutrition patients who received the current U.S. food and drug administration formulation. JPEN 2007, 31(5); 388-96f*

normais no coração, músculo esquelético em todos os doentes, mas muito elevadas no fígado e rim, principalmente nos doentes que morreram com insuficiência hepática.

Manganésio: com concentrações elevadas, especialmente nos tecidos do fígado e rim de doentes com doença renal ou hepática.

Crómio: com concentrações 10 a 100 vezes superior ao normal em quase todos os tecidos estudados.

Selénio: estava presente em concentrações normais em todos os tecidos estudados.

Da avaliação dos resultados o grupo propõe aportes destes oligoelementos para doentes com NPT de longa duração, descritos na tabela 6.

### Conclusões

Verificou-se a importância da vitamina K na manutenção da homeostasia e saúde do osso e as novas descobertas do seu papel na proliferação de células. A inclusão de vitamina K em soluções de vitaminas de administração parentérica, como proposto pela FDA, é seguro e efectivo e assegura que os doentes com NPT recebem níveis constantes de vitamina.

Doentes com NPT e com terapêutica anti-coagulante (varfarina), inicialmente, necessitam da determinação periódica de tempo de protrombina de modo a assegurar que recebem a dose de fármaco adequada.

Fisiologicamente os micronutrientes devem ser perfundidos num período o mais longo possível. No entanto, o problema é as potenciais interacções que ocorrem na bolsa. Os oligoele-

mentos são estáveis, mas algumas das vitaminas hidrossolúveis não o são. Principalmente o ácido ascórbico é extremamente lábil e interage com o cobre, pelo que o ácido ascórbico praticamente desaparece. Neste contexto, Alan Shenkin propõe que a perfusão dos oligoelementos seja feita num período de 12 horas, sendo as vitaminas perfundidas no seguinte período de 12 horas, sendo feita a administração diária de todos os micronutrientes.

É evidente o importante papel desempenhado pelos micronutrientes no metabolismo e na manutenção das funções dos tecidos. No entanto, não podemos esperar benefícios na suplementação dos mesmos quando se pretende prevenir ou tratar patologias que não estão associadas à deficiência de micronutrientes.

Ou seja é importante o fornecimento dos aportes adequados sem se correr os riscos que podem advir de fornecer aportes excessivos.

Como regra, todos os doentes devem receber adequados aportes de micronutrientes (vitaminas e oligoelementos) desde o início do suporte nutricional.

São necessários mais estudos que nos permitam caracterizar com mais rigor os efeitos metabólicos e antioxidantes dos micronutrientes, permitindo identificar os doentes que podem beneficiar com a adequação dos aportes à situação clínica particular.

De um modo geral, e com base nos actuais conhecimentos, as formulações de micronutrientes disponibilizadas estão bem balanceadas, fornecendo os aportes basais para doentes com NPT de curta a média duração, devendo proceder-se a uma análise mais rigorosa quando vão ser administrados a doentes com déficits documentados ou candidatos a suporte nutricional de longa duração.

### Bibliografia

1. Shenkin A. The role of micronutrients. *Clinical Nutrition* (2006) 25; 1-13
2. Berger MM, Shenkin A. Vitamins and trace elements: practical aspects of supplementation. *Nutrition* 2006; 22: 952-55.
3. Guidelines for use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN suppl* 2002; 26(1): 22SA-32SA.
4. Leyba CO, Gómez-Tello V, Arbeloa S.

- Requerimientos de macronutrients y micronutrientes. *Nutr Hosp* 2005; XX (sup2): 13-7.
5. Heyland DK, et al. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2005; 31:327-37.
  6. Misra S, Kirby DF. Micronutrient and trace element monitoring in adult nutrition support. *Nutrition in Clinical Practice* 2000; 15: 120-126.
  7. Howard L, et al. Autopsy tissue trace elements in 8 long-term parenteral nutrition patients who received the current U.S. Food and Drug Administration formulation. *JPEN* 2007; 31(5): 388-396.
  8. Papageorgiou Th, et al. Determination of trace elements (Cu, Zn, Mn, Pb) and magnesium by atomic absorption in patients receiving total parenteral nutrition. *Nutrition* 2002; 18: 32-34.
  9. Kelly DG. Guidelines and available products for parenteral vitamins and trace elements. *JPEN* 2002; 26(5): S34-S36.
  10. Chambrier C, et al. Is vitamin K1 supplementation necessary in long-term parenteral nutrition? *JPEN* 1998; 22(2): 87-90.
  11. Bern M. Observations on possible effects of daily vitamin K replacement, especially upon warfarin therapy. *JPEN* 2004; 28(6): 388-398.
  12. Helphingstine C, Bristian BR. New food and drug administration requirements for inclusion of vitamin K in adult parenteral multivitamins. *JPEN* 2003; 27(3): 220-224.
  13. Singh H, Duerksen DR. Vitamin K and nutrition support. *Nutrition in Clinical Practice* 2003; 18: 359-365.
  14. Dupertuis YM, et al. Assessment of ascorbic acid stability in different multilayered parenteral nutrition bags: critical influence of the bag wall material. *JPEN* 2005; 29(2): 125-130.
  15. Hardy G, Allwood M. Aspectos farmacéuticos na suplementação de micronutrientes para nutrição parenteral. Cap 56 En: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed. São Paulo 2000: 897-914
  16. Ferrini MT, et al. Vitaminas. Cap 6 En: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed. São Paulo 2000: 95-115
  17. Borges VC, et al. Minerais. Cap 7 En: Waitzberg DL. *Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica*. 3ª ed. São Paulo 2000:117-148.
  18. Btaiche IF, Khalidi N. Metabolic complications of parenteral nutrition in adults, part 2. *Am J Health-Syst Pharm* 2004; 61: 2050-2059.

# La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 1: la piel, su estructura y funcionamiento

Rev. O.F.I.L. 2008, 18;4:49-53

RODRÍGUEZ BAYÓN AM\*, TRUJILLO CÁSAES S\*\*

\*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Grupo de Biotransformaciones. Parque Científico de Madrid (España)

\*\*Departamento de Tecnología Farmacéutica. Universidad Central de Venezuela. Estudiante de Doctorado. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid (España)

## Resumen

La piel, como órgano más extenso del cuerpo, ha sido objeto de múltiples investigaciones, por ser una "barrera" atípica, ya que permite el paso de sustancias exógenas al interior de nuestro organismo.

Hoy día se sabe que la piel interviene activamente en la síntesis, procesamiento y metabolismo de proteínas, glicanos y moléculas de señalización, además de formar parte del sistema inmune.

En esta revisión se describe su estructura y funcionamiento, haciendo énfasis en las vías de absorción cutánea.

En esta somera revisión se concluye que, actualmente, la piel es una vía alternativa para la administración de fármacos con el objetivo de obtener un efecto terapéutico a nivel tópico y/o sistémico.

**Palabras Clave:** Piel, estructura y funciones de la piel, absorción cutánea.

---

Correspondencia:

Dra. A. Rodríguez Bayón

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid (España).

Avda. Complutense s/n. Ciudad Universitaria.

28040 Madrid (España)

e-mail: amalia@farm.ucm.es

# *The skin as a route of administration of drugs formulated in transdermal patches.*

## *Part 1: the skin, its structure and operation*

### *Summary*

The skin, the most important organ of the body, has been the subject of multiple investigations as an atypical "barrier" since it allows the passage of exogenous substances.

Today it is recognized to be actively involved in the synthesis, processing and metabolism of proteins, glicans, signals molecules, in addition to being part of the immune system.

This review describes its structure and functions, emphasizing the dermal routes.

In conclusion, in order to obtain topical or/and systemic therapeutic effect the skin remains as an alternative to the administration of drugs

**Key Words:** Skin, structure and function of the skin, skin absorption.

### **Introducción**

La piel, es el órgano del cuerpo humano que presenta mayor tamaño, tanto en superficie, como en peso (representa el 16% del peso corporal) y, que lo recubre en su totalidad.

Las funciones convencionales de la piel, son conocidas desde la antigüedad y se pueden resumir en: 1) protección frente a la abrasión física, la invasión bacteriana, la deshidratación y las radiaciones ultravioletas; 2) regulación de la temperatura corporal; 3) detección de estímulos, por poseer abundantes terminaciones nerviosas y receptoras permite percibir estímulos relacionados con la temperatura, el tacto, la presión y el calor; 4) participación en el sistema inmunológico y en la síntesis de vitamina D.

Hoy en día se conoce que la piel, además de cumplir las funciones descritas anteriormente, participa activamente en la síntesis, utilización y metabolismo de proteínas, lípidos, glicanos y moléculas de señalización celular, además de ser parte integral de los sistemas: inmune, nervioso y endocrino (Choung et al. 2002).

Todas estas funciones, más allá de la clásica

imagen de la piel como una simple barrera mecánica y sensorial, han hecho de la misma, un objetivo, claramente definido, para la administración de fármacos con la intención de lograr un efecto tópico o sistémico.

### **Anatomía de la piel**

La piel es un sistema heterogéneo constituido por dos tejidos, uno epitelial denominado Epidermis, y otro conjuntivo, especializado, que recibe el nombre de Dermis. Por debajo de éstos dos tejidos, se encuentra la hipodermis, también llamada fascia superficial, donde predominan los adipocitos. A continuación describiremos dichos tejidos:

**Epidermis:** posee una superficie de 1,8 m<sup>2</sup> y está constituida por el estrato córneo, con un espesor de 10 a 10 µm y la epidermis viable que tiene un espesor de 50 a 100 µm; ésta última, a su vez, está formada por estratos, claramente definidos que, desde la parte más profunda a la más próxima a la capa córnea, reciben el nombre de estrato basal, espinoso, granuloso y lúcido. La epidermis, además, contiene cuatro tipos de células:

- Queratinocitos: se encuentran presentes desde el estrato basal al granular y, al llegar al estrato córneo, se transforman en corneocitos;

los queratinocitos permiten la síntesis de queratina y otras proteínas estructurales.

- Melanocitos: son las células responsables de la pigmentación de la piel; se encuentran en la capa basal y producen gránulos llamados melanosomas que contienen melanina. Esos gránulos se transfieren desde los melanocitos hasta los queratinocitos, y proporcionan protección al núcleo celular frente a las radiaciones ultravioleta. Además, confieren la pigmentación característica de la piel (McGrath, 2004, Randall, 2006).

- Células de Langerhans: son células inmunes con forma dendrítica que participan en las respuestas de barrera frente a alergias de contacto. Están ubicadas en toda la epidermis, pero sobre todo en las células del estrato espinoso superior. Son de naturaleza histiocítica y contienen unas inclusiones, llamadas gránulos de Birbeck, que tienen forma abastionada (por esta razón también se llaman gránulos vermiculados). Su producción es estimulada por la langerina, una proteína de membrana con actividad de receptor (McGrath, 2004, Randall, 2006). Las células de Langerhans participan en las respuestas inmunes cutáneas y migran desde la piel hasta los ganglios linfáticos. Poseen receptores de membrana para la inmunoglobulina Fc y el complemento C3. Después de unas horas, las células de Langerhans, procesadoras de antígenos, aumentan de tamaño, abandonan la epidermis, atraviesan la dermis y entran en los vasos linfáticos dérmicos y, desde allí, migran hacia las áreas paracorticales de los ganglios linfáticos de drenaje, en donde presentan el antígeno a las células T dando lugar a una respuesta específica y productiva en estas células (McGrath, 2004, Randall, 2006).

- Células de Merkel: representan un tipo de células intraepiteliales de la piel y de la mucosa oral que han sido calificadas de paraneuronas. Se encuentran, sobre todo, en las proximidades del estrato basal, concentradas cerca de los folículos pilosos (McGrath, 2004). Son células mecanoreceptoras, ya que poseen unas microvellosidades que responden a la distorsión mecánica, produciendo la liberación de neurotransmisores por parte de la célula. Se ha sugerido que la célula de Merkel liberaría un sustancia similar al factor de crecimiento neu-

ronal que estimularía el crecimiento de las fibras nerviosas o que suministraría un factor que bloquearía las señales a las mismas (McGrath, 2004).

Unión Dermoe epidérmica: está ubicada entre la dermis y la epidermis, y se encuentra formada por tres láminas: la lúcida (así llamada por aparecer transparente en las microfotografías electrónicas), la densa y una capa fibroreticular más o menos definida (Menon, 2002, McGrath, 2004).

Dermis: Es un estrato grueso, conjuntivo, que contiene colágeno y fibras elásticas. Este tejido es rico en vasos, nervios y músculo liso, donde se ubican, además, las porciones profundas de los anejos cutáneos: complejos pilosebáceos, uñas y glándulas sudoríparas. Generalmente, se distingue una zona en contacto con la epidermis, denominada cuerpo papilar, y otra más profunda, llamada reticular, en contacto con la hipodermis.

- La papilar o dermis superior: es una zona superficial de tejido conectivo laxo, que contacta con la membrana basal, cuyas fibras colágenas y elásticas se disponen en forma perpendicular al epitelio, determinando la formación de papilas que contactan con la parte basal de la epidermis. En este nivel encontramos receptores de presión superficial o receptores táctiles denominados corpúsculos de Meissner (McGrath, 2004).

- La dermis reticular, o profunda: contiene la mayoría de los anexos de la piel. Está constituida por tejido conectivo con fibras elásticas que se disponen en todas las direcciones y se ordenan en forma compacta, dando resistencia y elasticidad a la piel. Posee fibras musculares lisas, que corresponden a los músculos erectores de los pelos (McGrath, 2004).

Las células propias de la dermis son los "fibroblastos" y los "mastocitos". Los primeros se encargan de la elaboración de las fibrillas de procolágeno y, los segundos, de la modulación de respuestas celulares, gracias a la liberación de su contenido en histamina, heparina y otros mediadores (McGrath, 2004).

En la dermis se pueden encontrar también tres tipos de fibras: las colágenas, constituidas por escleroproteínas, que discurren paralelas a la superficie cutánea; las elásticas, que son menos abundantes, están compuestas de elas-



tina, y las reticulares, compuestas por un tipo de colágeno, forman una malla alrededor de los vasos y los adipocitos. Por último, la sustancia fundamental, está formada por proteoglicanos hidrófilos, de elevado peso molecular (McGrath, 2004).

Hipodermis: Llamada también tejido adiposo subcutáneo, forma el límite anatómico de la piel con los tejidos subyacentes. Está constituido por adipocitos que producen y almacenan grasa y cuyo desarrollo varía según las zonas anatómicas.

En conexión con estos datos morfológicos, también es oportuno considerar el riego sanguíneo cutáneo, el cual se realiza a través de tres plexos: el hipodérmico, el dermo-hipodérmico y el subpapilar. En las regiones distales, además, se encuentran múltiples comunicaciones arteriovenosas de gran importancia para la termorregulación.

Por último, la inervación cutánea es compleja y está constituida por terminaciones libres, procedentes de fibras amielínicas, que se encuentran en la epidermis, dermis superficial y alrededor de los folículos pilosebáceos. También existen terminaciones corpusculares capsuladas y no capsuladas: células de Merkel, corpúsculos de Vater-Pacini (lamelares), de Golgi-Mazzoni, de Meissner, de Krause y de Ruffini. Asimismo, se encuentran fibras pertenecientes al sistema nervioso vegetativo, adrenérgicas y colinérgicas. Los músculos cutáneos conocidos como "erector Pili", son de fibra lisa y se contraen por estímulos adrenérgicos, dando lugar a la "carne de gallina" y a la excreción de sebo (McGrath, 2004).

### Absorción cutánea

Mucho se ha debatido sobre las vías de penetración de los fármacos a través de la piel, pero las evidencias sugieren que, bajo condiciones normales, la vía predominante es a través de los espacios intercelulares, es decir, la vía intercelular.

Scheuplein y Blank (1971), señalaron que las rutas para el transporte de fármacos, desde la superficie de la piel hasta la red vascular, son: difusión a través de lípidos intercelulares (vía intercelular); difusión transcelular o intracelular a través de los queratinocitos y lípidos (vía intracelular o transcelular) y, difusión a tra-

vés de los anexos cutáneos, folículos pilosos y glándulas sudoríparas (vía transapendicular) (Hadgraft, 200; Denin, 2006).

- Vía transcelular: Dependiendo de la naturaleza de la molécula (polaridad) la difusión puede ocurrir, bien sea, por disolución en los lípidos de la matriz lipídica, en el caso de los fármacos lipófilos, o por disolución en el agua que se acumula en el estrato córneo (Zats, 1993).

- Vía intercelular: El paso del p.a. puede ocurrir a través de los canales lipídicos que hay entre los queratinocitos; esta es la ruta principal de paso de fármacos lipófilos a las capas más profundas de la epidermis (Zats, 1993).

- Vía transapendicular: esta vía de acceso a través de los anexos cutáneos (glándulas sudoríparas y el sistema pilosebáceo), representa una escasa contribución en la penetración transdérmica, ya que éstos solo representan el 1% del área total de la piel; de aquí que, aún cuando el ingreso por esta ruta sea más rápido, su contribución en la absorción de fármacos sea poco considerable (Zats, 1993).

Por otra parte, las etapas que se producen en la liberación de un fármaco, contenido en una formulación aplicada sobre la piel, y su transporte hasta la circulación sistémica son: 1.- Disolución del fármaco y su liberación de la formulación. 2.- Reparto del fármaco en el estrato córneo. 3.- Difusión a través del estrato córneo, principalmente por vía intercelular. 4.- Reparto del fármaco entre el estrato córneo y la epidermis viva. 5.- Difusión, a través de la epidermis, hasta la dermis y 6.- Paso a la red capilar local, a través de la pared del vaso sanguíneo y, eventualmente, paso a la circulación sistémica (Kalia, 2001) (figura 1).

De aquí que, el fármaco ideal debe tener, en una primera fase, suficiente lipofilia para distribuirse en el estrato córneo, pero también debe tener cierta hidrofilia para poder acceder a la circulación sistémica.

Para muchos fármacos, con la excepción de aquellos que poseen un elevado coeficiente de reparto ( $\log K_{O/A} > 5$ ), el paso limitante para su absorción es su tránsito a lo largo del estrato córneo. Sin embargo, desde un punto de vista de la liberación del fármaco, es mejor que el control de la velocidad de liberación del p.a. resida en la liberación de éste desde la for-



mulación, con objeto de obtener velocidades de absorción uniformes y reducir así las variaciones interindividuales (Kalia, 2001).

Una de las características más importantes del estrato córneo es la naturaleza compleja de sus lípidos. A diferencia de lo que ocurre en la mayoría de las membranas biológicas, aquí no hay fosfolípidos. Las ceramidas, el colesterol, el sulfato de colesterol, y los ácidos grasos, libres o combinados, están unidos en capas estructurales. Los grupos metilenos de las cadenas alquílicas, inmediatamente adyacentes a los grupos de las cabezas polares, no son muy flexibles y crean una microviscosidad, donde la difusión de las sustancias es lenta. La rigidez de esta región es, probablemente, el resultado de las fuertes interacciones que se producen entre las cabezas polares de las ceramidas adyacentes (Bowstra, 2003).

Las ceramidas se sintetizan, en forma de glucosilceramidas, dentro de los corpúsculos de Odland. Su exocitosis al espacio intercelular, a causa de su estructura química de carácter anfifílico, permite la formación de múltiples y continuas bicapas lipídicas; estas bicapas constituyen la sustancia cementante en el estrato córneo, de forma similar al cemento entre los ladrillos de una pared, constituyendo una barrera lipídica entre las células de la capa córnea (Marín, 2004).

Esa barrera tiene una importancia esencial, ya que regula el intercambio de líquidos, entre el interior y el exterior de la piel. En este sentido, las ceramidas intervienen en la estabilidad y en la capacidad funcional de esta barrera de permeabilidad (regulación del balance hidrolipídico cutáneo), que a su vez depende de un abastecimiento suficiente de ácidos grasos esenciales a la piel (Marín, 2004).

Los fármacos pasan a través del estrato córneo, principalmente, por la vía intercelular. Algunas moléculas lipofílicas pueden penetrar en principio a través de los folículos pilosos, porque los poros de éstos, contienen sebo; sin embargo, por ocupar un área menor al 1% de la superficie total de la piel, su contribución a la penetración de los p.a. a través de la piel, es escasa; no obstante, su contribución es más importante cuando se busca la acción tópica del fármaco. La penetración de fármacos a través de las glándulas ecrinas, puede ser útil

para la aplicación de fármacos hidrófilos, pero al igual que en el caso anterior, su contribución es pequeña; sin embargo, no debería descartarse esta vía de penetración (vía transapendicular) cuando se administran fármacos por iontoforesis.

### Conclusión

La piel es un órgano que, además de ser el más extenso del cuerpo, es muy complejo, es de naturaleza dinámica, capaz de autorepararse y reaccionar frente a estímulos externos. Su estructura no es la de una barrera como tal, ya que, permite el paso de sustancias por vía intercelular, principalmente, aunque también es posible el paso de éstas, por vía intercelular o transapendicular (transfolicular y ecrina) pero esta última vía supone una mínima contribución en el paso de fármacos a través de la piel, cuando se compara con el total. Por lo tanto, se puede concluir que la piel es útil para la administración de medicamentos con el objeto de lograr efectos tópicos o sistémicos.

### Bibliografía

1. Bouwstra J, Honeywell-N P, Gooris G, Ponc M. Structure of the skin barrier and its modulation by vesicular formulations. *Progress in Lipid Research* 2003; 42:1-36.
2. Chuong C, Nickoloff B, Elias P. What is the 'true' function of skin? *Exp. Derm.* 2002;11: 159-187.
3. Hadgraft J. Skin, the final frontier. *Int. J. Pharm.* 2001; 224:1-18.
4. Kalia YN, Guy RH. Modeling transdermal drug release. *Adv. Drug Del. Rev.* 2001; 48:159-172.
5. Marín D, Del Pozo A. Ceramidas (I). Conceptos generales. *OFFARM.* 2004;23(4): 1173-174.
6. McGrath J, Eady R, Pope F. *Anatomy and Organization of Human Skin.* Cap. 3 2004. Disponible en: [http://www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content\\_store/Sample\\_chapter/9780632064298/DermChap3.pdf](http://www.blackwellpublishing.com/content/BPL/Images/Content_store/Sample_chapter/9780632064298/DermChap3.pdf).
7. Menon G. New insights into skin structure: scratching the surface. *Adv. Drug Del. Rev.* 2002;Rev. 54 Suppl. 1:S3-S17.

8. Randall W, Visscher M. Structure and function of the epidermal barrier. *Am J Infect Control*. 2006; 34:S98-110.
9. Tuncer D. New tools and approaches for predicting skin permeability. *Drug Discovery Today*. 2006;11:11-12
10. Zats J. Cap. 1: Scratching the surface: rationale approaches to skin permeation. En: Zats J. *Skin Permeation. Fundamentals and application*. Allured Publishing Corporation. New York 1993:11-31.

**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:

CAJA MADRID  
Titular: Ismael Escobar Rodríguez  
c/c. nº: 2038 1844 58 3000534520  
Sucursal 1844 Madrid, Hospital 12 de Octubre  
Avda. Córdoba, s/n  
28041 Madrid

Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:  
**Dr. Ismael Escobar Rodríguez**  
Servicio de Farmacia  
Hospital Infanta Leonor  
Avda. Gran Vía del Este, 80  
28031 Madrid (España)  
Teléfono: 34 91 191 84 03  
Fax: 34 91 191 80 82  
E-mail: ismael.escobar@salud.madrid.org

Fecha y firma .....



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos