

OFIL

REVISTA DE LA

VOL. 19 - N° 2- 2009

Editorial

Un rincón de OFIL

GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA JM^a

9

Originales

Tuberculosis extensivamente resistente (TB-XDR) na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

CHAMBEL P, ABREU AP, VILLAR M

11

Revisión de evidencias sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del acné

MONTOYA VARGAS W

17

Efectos farmacológicos de diversos antagonistas α_1 -adrenérgicos en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

FERNÁNDEZ ALZUETA A

23

Evaluación de las propiedades cicatrizantes de *Buddleja globosa* Hope

MIRANDA D, FERNÁNDEZ M, BACKHOUSE N

31

Artículo Especial

Modelo de Gestión de la Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador en la red asistencial

ELENA SEPÚLVEDA ME

40

Carta al Director

Consultas farmacoterapéuticas en plantas con dosis unitaria

CORDERO-CRUZ AM, AGUILELLA-VIZCAÍNO MJ, FERRARI-PIQUERO JM,

JIMÉNEZ-CEREZO MJ, HERREROS DE TEJADA AE

46

web site: 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^a 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^a. González de la Riva Lamana. PAMPLONA
F.M. García Sánchez. SEGOVIA



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
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)
Telfs: (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)
Telf: +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)
Telf: (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)
Telf: 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)
Telfs: +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
Telf: (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)
Telf: 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 pts.
 - 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.

Aceptación y publicación

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

summary

EDITORIAL

- 9 A corner of OFIL
GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA JM^a

ORIGINALS

- 11 Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Lisbon Health Region and Tagus Valley
CHAMBEL P, ABREU AP, VILLAR M
- 17 Review of evidences on physiopathology, diagnosis and treatment of acne
MONTROYA VARGAS W
- 23 Pharmacological effects of diverse α_1 -adrenoceptor antagonists in the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia
FERNÁNDEZ ALZUETA A
- 31 Evaluation of the healing properties of *Buddleia globosa* Hope
MIRANDA D, FERNÁNDEZ M, BACKHOUSE N

SPECIAL ARTICLE

- 40 Model of management of the Unit of Pharmacy of the Hospital Salvador in the welfare network
ELENA SEPÚLVEDA ME

LETTER TO THE EDITOR

- 46 Pharmacotherapeutics consults in floor with unitary dose
CORDERO-CRUZ AM, AGUILELLA-VIZCAÍNO MJ, FERRARI-PIQUERO JM, JIMÉNEZ-CEREZO MJ, HERREROS DE TEJADA A

sumario

EDITORIAL

- 9 Un rincón de OFIL
GONZÁLEZ DE LA RIVA LAMANA JM^a

ORIGINALES

- 11 Tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo
CHAMBEL P, ABREU AP, VILLAR M
- 17 Revisión de evidencias sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del acné
MONTROYA VARGAS W
- 23 Efectos farmacológicos de diversos antagonistas α_1 -adrenérgicos en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata
FERNÁNDEZ ALZUETA A
- 31 Evaluación de las propiedades cicatrizantes de *Buddleja globosa* Hope
MIRANDA D, FERNÁNDEZ M, BACKHOUSE N

ARTÍCULO ESPECIAL

- 40 Modelo de Gestión de la Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador en la red asistencial
ELENA SEPÚLVEDA ME

CARTA AL DIRECTOR

- 46 Consultas farmacoterapéuticas en plantas con dosis unitaria
CORDERO-CRUZ AM, AGUILELLA-VIZCAÍNO MJ, FERRARI-PIQUERO JM, JIMÉNEZ-CEREZO MJ, HERREROS DE TEJADA A

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

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.

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D) - 28003 Madrid (España)

Tel./Fax: +34 915 537 462

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

Impresión:

Imprenta Narcea

editorial

Un rincón de OFIL

Como siempre, a lo largo del tiempo, se suceden eventos de OFIL en muy diversos puntos del mundo, que detectan su vitalidad y actualidad, así como su diversidad en los ejercicios y conceptos de la profesión farmacéutica a uno y otro lado del Atlántico, en enfoques por personas muy diversas de actividades y conceptos, y que poniendo sus conocimientos en común comparten e intercambian sus ideas.

Las formas son muy diversas como lo es la concepción, y pueden encontrarse en congresos, cursos, conferencias, jornadas y un sinfín de tipos de reuniones, todas válidas, positivas y constructivas.

Pues bien, unas de estas son las Jornadas que con una periodicidad anual se celebran tanto en España como en Portugal y de las que se han realizado las XIV en el Algarbe, al sur de Portugal, en un remanso de paz y con un espacio de albergue rural, sólo para los asistentes.

La técnica de desarrollo es sencilla, a la vez que compleja. Un grupo reducido de profesionales farmacéuticos de muy diversas procedencias de ambos países, no muy numerosos, exponen cada uno un tema concertado con la organización durante un tiempo medido, una media hora, desarrollándose después un coloquio sobre el mismo. No se trata de quedar por encima de nadie, sino de clarificar ideas y conceptos, siempre con moderador previamente nominado.

En las XIV Jornadas de OFIL Portugal-España de este año ha sido fundamental el apoyo y coordinación de la Dra. Lourdes Miranda por Portugal y Alberto Herreros de Tejada por España, así como los delegados de ambos países, Nadine Ribero y Pilar Mas, los dos primeros llevan siendo el alma mater de las Jornadas desde hace años. En total, sólo 16 profesionales de ambos países que trabajan en Facultades de Farmacia, Farmacia Hospitalaria, Farmacia Comunitaria, Asistencia Farmacéutica, con sus sociedades correspondientes, Investigación y Docencia y como broche, el Vicepresidente Internacional OFIL.

Su contemplación resume la diversidad de temas, expositores y riqueza de debates conseguidos, en un maravilloso ambiente de afecto profesional, clima de fraternidad y sensación final de satisfacción. Es una forma especial de compartir y crear lazos personales y farmacéuticos entre dos países tan cercanos, y no tanto.

Pero para conseguirlo se necesita un esfuerzo de todos, organizadores, y participantes, simplemente con buena voluntad, empapados de ese espíritu de OFIL tan sentido y a la vez tan difícil de definir y concretar. Gracias a todos en nombre de OFIL. Es un grano de arena, pero es algo más. La constatación de la vitalidad, diversidad y riqueza de esta Organización.

Tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:11-16

Chambel P*, Abreu AP **, Villar M***

*Estagiária da Carreira dos Técnicos Superiores de Saúde. Ramo de Farmácia do Hospital Egas Moniz

**Assessora Superior. Directora Técnica dos Serviços Farmacêuticos da ARS de Lisboa e Vale do Tejo

***Assistente Graduado de Pneumologia. Coordenador Regional do Programa Nacional de Tuberculose na ARSLVT

Resumo

Define-se tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) como aquela que, para além de ser simultaneamente resistente à isoniazida (H) e à rifampicina (R), é também resistente às fluoroquinolonas e a um dos seguintes injectáveis: canamicina, amicacina ou capreomicina. Neste trabalho pretendeu-se fazer um levantamento e caracterização do número de casos notificados de TB-XDR na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (RSLVT) entre 2000 e 2007. Utilizou-se o Programa do Sistema de Vigilância da Tuberculose a nível nacional (SVIG-TB), para recolher e caracterizar o número de casos notificados de TB-XDR na RSLVT durante esse período.

Palavras-chave: Tuberculose multirresistente (TB-MDR), tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), antibacilares.

Correspondencia:

E-mail:

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) in Lisbon Health Region and Tagus Valley

Summary

Extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB) is defined as the one resistant to isoniazid (H) and rifampicin (R), as well as to fluoroquinolones and at least one of the three injectable anti-tuberculosis drugs: kanamycin, amikacin or capreomycin. In this work we did a survey and characterization of XDR-TB reported cases in Lisbon Health Region and Tagus Valley (RSLVT) during 2000-2007. We used the National Program System for Monitoring Tuberculosis (TB-SVIG) to collect and characterize the number of XDR-TB reported cases in RSLVT during that period.

Key Words: Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB), extensively drug-resistant tuberculosis (XDR-TB), anti-tuberculosis drugs.

Introdução

A tuberculose (TB) é uma das doenças mais antigas da humanidade. Apesar dos avanços médicos, esta patologia continua a ser um problema de saúde pública a nível mundial. Como consequência do seu tratamento inadequado, desenvolveu-se a maior ameaça desta patologia na viragem do século: a resistência do *M. tuberculosis* aos antibacilares, a qual atinge todos os países, com especial incidência no Leste Europeu e na África Subariana¹. Define-se **tuberculose multirresistente (TB-MDR)** como aquela em que se verifica uma resistência simultânea, pelo menos, à isoniazida (H) e à rifampicina (R). Entre os casos de **TB-MDR**, tem vindo a surgir a **tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR)**, isto é, além de ser resistente aos dois fármacos anteriormente mencionados, é também resistente às fluoroquinolonas e a um dos seguintes injectáveis: canamicina, amicacina ou capreomicina. Ambas representam, actualmente, a maior ameaça da tuberculose a nível da Saúde Pública e o maior obstáculo para o controle eficaz desta patologia²⁻⁵.

Neste trabalho pretendeu-se fazer um levantamento e caracterização do número de casos notificados de TB-XDR na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (RSLVT) durante o período de 2000-2007. Utilizou-se o Programa do Sistema de Vigilância da Tuberculose a nível nacional (SVIG-TB), para recolher e caracterizar o número de casos notificados de TB-XDR na RSLVT durante esse período. As variáveis analisadas a partir do número de casos notificados foram: distribuição de casos de TB-XDR por ano, tipo, formas de apresentação, dados demográficos (sexo e grupo etário), migrações, meios de detecção, co-infecções (ex: VIH) e co-morbilidades (ex: diabetes), perfil de resistência aos antibacilares, resultados do tratamento, duração do tratamento e razão TB-XDR/TB-MDR.

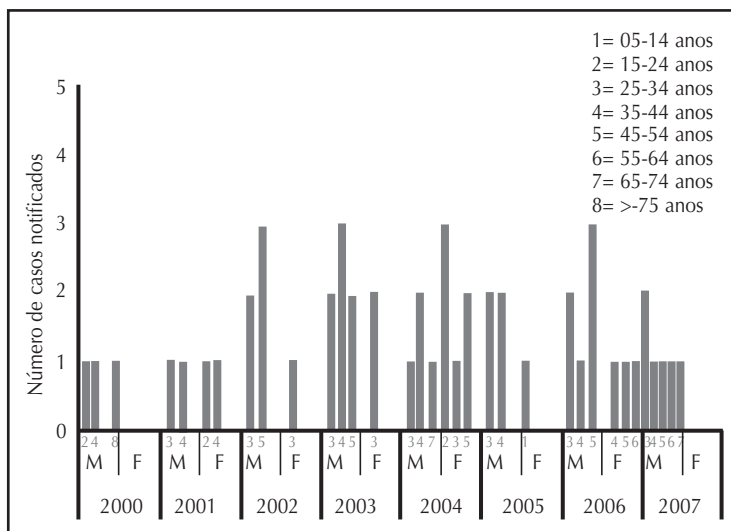
Análise dos resultados

Distribuição por ano e dados demográficos

Entre 2000 e 2007 foram notificados 52 casos de TB-XDR na RSLVT, o que correspondeu a 32% dos casos notificados de TB-MDR para o mesmo período: 162.

No Gráfico 1 está representada a distribuição do número de casos de TB-XDR por ano e sexo, para cada grupo etário. Como o número de casos em função do sexo do doente foi de 37 para o masculino e 15 para o feminino, a razão M:F (Sexo Masculino/Sexo Feminino) foi de 3:1. Em termos de distribuição por grupo etário, o mais significativo foi o dos 25-34 anos, com 16 doentes, ou seja, 31% da população; os outros 2 grupos mais representativos foram o dos 35-44 anos, com 13 doentes, isto é, 25% da população, e o dos 45-54 anos, com 12 doentes, o que correspondeu a 23% da população (Ver Gráfico 1).

GRÁFICO 1
Distribuição do número de casos de TB-XDR em função do ano de notificação e do sexo do doente



Distribuição por tipo e localização

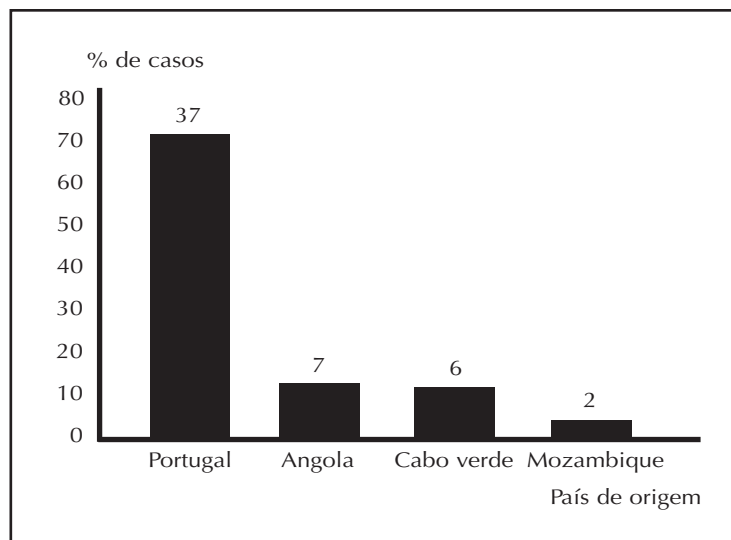
Dos 52 casos notificados, 33 foram novos casos (63%) e 19 retratamentos (37%): 9 recidivas, 8 após interrupção e 2 insucessos.

No que se refere à localização, quarenta e três dos 52 casos notificados foram exclusivamente pulmonares (84%) e oito pulmonares não exclusivos (16%).

Distribuição por país de origem

Trinta e sete dos 52 casos notificados referiam-se a cidadãos nacionais (71%), tendo os restantes 15 casos sido atribuídos a cidadãos dos PALOP (29%): Angola (7), Cabo Verde (6) e Moçambique (2). No Gráfico 2 está representado o número de casos notificados por país de origem.

GRÁFICO 2
Número de casos notificados por país de origem (Fonte: SVIG-TB, DGS)



Distribuição por meio de detecção

Quarenta e dois dos 52 casos notificados foram diagnosticados por rastreio passivo, ou seja, por sintomatologia (81%), dois por rastreio de contactos e um por rastreio de outros grupos. Em sete dos casos notificados não foi possível precisar o meio de detecção utilizado.

Distribuição por patologias associadas

Dezassete dos 52 casos notificados estavam associados a infecção por VIH (33%), onze a toxicod dependência (21%), nove a VIH+ e a toxicod dependência (17%), dois a diabetes, estando cinco deles ligados a outras co-morbididades não especificadas (Ver Tabela I). Ou

TABELA I

Patologias associadas aos casos notificados de TB-XDR na ARSLVT (Fonte: SVIG-TB, DGS)

Patología	M	F	MF	%
Infecção pelo VIH	14	3	17	32,69
Toxicodependência	8	3	11	21,15
Diabetes		2	2	3,85
Insuficiência renal				
Toxicodependência VIH+	7	2	9	17,31
Outras	4	1	5	9,62

seja, 10% dos casos notificados de TB-XDR apresentavam-se associados a outras patologias/co-morbilidades. Por sua vez, o número de casos notificados associados a co-infecção por VIH foi de 17, o que correspondeu a 33% da população: 14 doentes do sexo masculino e 3 do feminino, o que deu uma razão M:F de 5:1 (Ver Gráfico 3).

Perfil de resistência aos antibacilares

1. Perfil de resistência aos antibacilares de 1ª linha:

Dos 52 casos notificados, vinte e sete (52%), além da resistência à isoniazida (H) e rifampicina (R), mostraram também ser resistentes, em simultâneo, aos outros 3 antibacilares de 1ª linha: pirazinamida (Z), etambutol (E) e estreptomicina (S). Ou seja, apresentaram um perfil de resistência aos antibacilares ZES do tipo RRR. Onze (21%) eram apenas sensíveis ao etambutol, mantendo a resistência aos outros 2 antibacilares: perfil RSR. Seis (12%) eram sensíveis à pirazinamida, mantendo a resistência aos outros 2 antibacilares: perfil SRR. Dois (4%) mostraram ser sensíveis à pirazinamida e etambutol, apresentando um perfil de resistência do tipo SSR. Para três dos casos notificados, não foi determinado o perfil de resistência à pirazinamida: 2 mostraram ser sensíveis ao etambutol e resistentes à estreptomicina (perfil SR). O outro era resistente ao etambutol, mas sensível à estreptomicina (perfil RS). No gráfico 4 está representado o perfil de resistência aos antibacilares de 1ª linha pirazinamida, etambutol e estreptomicina (ZES).

2. Perfil de resistência aos antibacilares de 2ª linha:

Antibacilares injectáveis: Dos 52 casos notificados, treze (25%) mostraram ser simultaneamente resistentes aos 3 antibacilares injectáveis utilizados no tratamento da TB-XDR: canamicina (Km), amicacina (Am) e capreomicina (Cm): perfil de resistência RRR. Dezoito (35%) foram apenas sensíveis à amicacina, mantendo a resistência aos outros 2 antibacilares: perfil RSR. Dez (19%) mostraram ser sensíveis à amicacina e à capreomicina, sendo apenas resistentes à canamicina: perfil RSS. Para oito dos casos notificados (15%), não foi determinado o perfil de resistência, em simultâneo, aos 3 injectáveis. No gráfico 5 está representado o perfil de resistência aos antibacilares injectáveis.

Fluoroquinolonas: Dos quarenta e quatro casos testados para a ciprofloxacina (Cx), somente um foi sensível a esta fluoroquinolona: 43 mostraram ser resistentes (98%). No caso da ofloxacina (O), o número de casos testados foi de cinquenta e um. Contudo, o resultado foi idêntico: um sensível e cinquenta resistentes (98%).

Outros antibacilares orais: Os antibacilares orais de 2ª linha testados foram: etionamida (Et), cicloserina (Cs), ácido p-aminosalicílico (PAS), rifabutina (Rfb) e clofazimina (Clo).

Em relação à etionamida, o seu perfil de resistência só foi determinado em cinquenta dos casos notificados. Dois mostraram ser sensíveis à etionamida (4%). Quarenta e oito foram resistentes (96%). Em relação à cicloserina, o seu perfil de resistência só foi determinado em dezassete dos 52 casos notificados. Destes, dez mostraram ser sensíveis a este antibacilar (59%); sete apresentaram resistência (41%). No caso do ácido p-aminosalicílico, o seu perfil de resistência já foi determinado em quarenta e um dos 52 casos notificados: vinte e um mostraram ser sensíveis (51%); vinte foram resistentes (49%). O perfil de resistência à rifabutina só foi determinado em nove dos casos notificados: cinco eram sensíveis (56%); quatro mostraram ser resistentes a este antibacilar (44%). No caso da clofazimina, o seu perfil de resistência só foi determinado em sete

dos 52 casos notificados: três mostraram ser sensíveis; quatro foram resistentes.

Resultados do tratamento

Dos 52 casos notificados de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR), três (6%) atingiram a cura. Em nove deles (17%), completou-se o tratamento prescrito. Assim, para doze dos casos notificados (23%), a TB-XDR foi tratada com sucesso.

Quinze doentes estão ainda em tratamento (29%), quatro não o completaram (8%) e três (6%) foram transferidos.

Como dezasseis doentes faleceram, a taxa de sobrevivência foi de 69%.

Duração do tratamento

A duração média do tratamento foi de 30,7 meses.

Discussão

Durante o período de 2000 a 2007 foram notificados 52 casos de TB-XDR (32% dos casos de TB-MR) na RSLVT: 37 doentes do sexo masculino (M) e 15 do feminino (F), ao que correspondeu uma razão M:F de 3:1. O grupo etário mais atingido foi o dos 25-34 anos, com 16 doentes, ou seja, 31% da população, sobreponível ao que se verifica na tuberculose da população em geral. Das notificações recebidas, a maioria referiam-se a cidadãos nacionais. Quarenta e três das notificações recebidas foram de TB-XDR exclusivamente pulmonar. O rastreio na maior parte dos casos foi passivo. Trinta e três das notificações (63%) corresponderam a casos novos, o que levanta a questão da transmissão da doença. Dezasseite dos casos notificados estavam associados à infecção pelo VHI.

GRÁFICO 3
Proporção de casos notificados com infecção VIH/TB-XDR (Fonte: SVIG-TB, DGS)

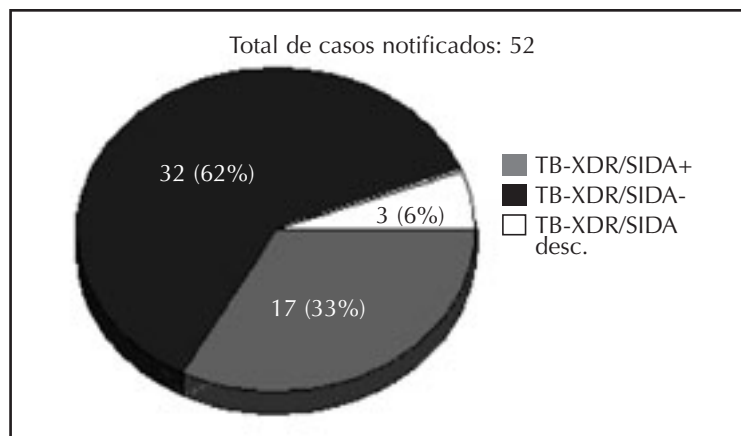


GRÁFICO 4
Perfil de resistência aos antibacilares de 1ª linha pirazinamida, etambutol e estreptomicina (ZES)

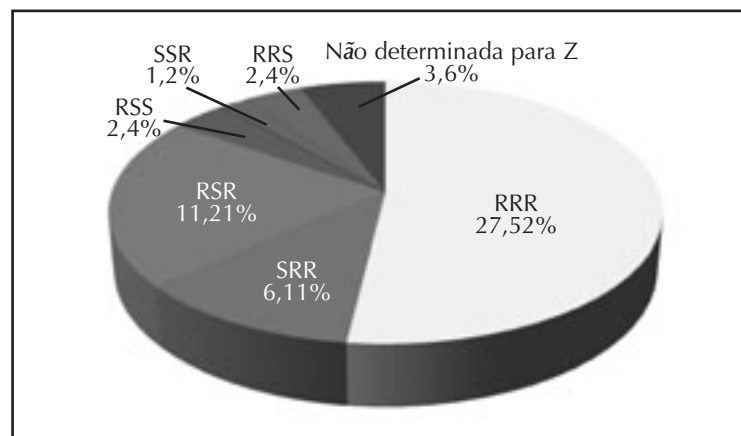
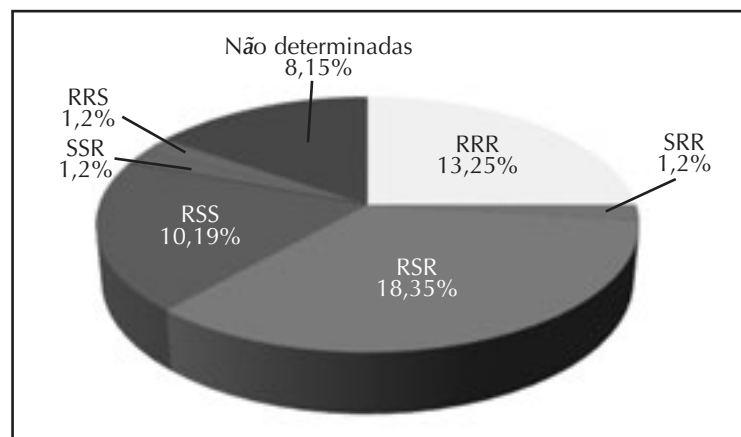


GRÁFICO 5
Perfil de resistência aos antibacilares injectáveis



Dos 52 casos notificados, 27 mostraram ser simultaneamente resistentes à pirazinamida, etambutol e estreptomina. Treze apresentaram resistência em simultâneo à canamicina, amicacina e capreomicina. O perfil de resistência às fluoroquinolonas testadas (ciprofloxacina e ofloxacina) foi de 98%. Dos restantes antibacilares de 2ª linha testados, a etionamida foi a que apresentou uma taxa de resistência mais elevada (98%), devendo-se a mais baixa (41%) à cicloserina.

A taxa de sucesso terapêutico foi de 23%, tendo a taxa de sobrevivência sido de 69%. A duração média do tratamento foi de dois anos e meio (30 meses).

Conclusões

O número de casos notificados de tuberculose extensivamente resistente (TB-XDR) na Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo entre 2000 e 2007 representa uma proporção significativa dos casos de tuberculose multirresistente notificados para o mesmo período. O facto do número de casos novos de TB-XDR ser elevado, sugere que a transmissão de pessoa a pessoa está a ocorrer. O seu tratamento é longo, com um sucesso terapêutico baixo. Apesar das resistências identificadas, ainda é possível tratar a TB-XDR com sucesso, em alguns casos, contrariando a ideia gene-

ralizada que a tuberculose extensivamente resistente é incurável.

Bibliografía

1. Parrish N, Carroll K. Importance of improved TB diagnostics in addressing the extensively drug-resistant TB crisis. *Future Microbiol* 2008; 3:405-413.
2. Goldman RC, Plumley KV, Laughton BE. The evolution of extensively drug resistant tuberculosis (XDR-TB): history, status and issues for global control. *Infect Disord Drug Targets* 2007; 7:73-91.
3. Matteelli A, Migliori GB, Cirillo D, Centis R, Girardi E, Ravigliori M. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis*: epidemiology and control. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2007; 5:857-871.
4. Migliori GB et al. Clinical and operational value of the extensively drug-resistant tuberculosis definition. *Eur Respir J* 2007; 30:623-626.
5. Migliori GB et al. Resistance to second-line injectables and treatment outcomes in multidrug-resistant and extensively drug-resistant-tuberculosis cases. *Eur Respir J* 2008; 31:1-5.

Revisión de evidencias sobre fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del acné

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:17-22

MONTOYA VARGAS W

Farmacéutica. Centro Nacional de Información de Medicamentos.
INIFAR, Facultad de Farmacia. Universidad de Costa Rica

Resumen

El acné es una enfermedad de la piel extremadamente prevalente y de gran impacto en la calidad de vida de las personas jóvenes, quienes se ven afectadas mayoritariamente, y que puede seguir presentándose en adultos. Esta enfermedad es frecuentemente asociada con ansiedad, depresión y desempleo.

La mayoría de los tratamientos contra el acné, se enfocan hacia uno o más de los mecanismos conocidos de la enfermedad. La combinación de tratamientos frecuentemente conduce a respuestas óptimas. Un tratamiento exitoso puede lograr una mejoría en los factores físicos y psicológicos de la enfermedad.

Palabras clave: **Acné, acné vulgaris, comedones, retinoides, ácido azelaico, peróxido de benzoílo, isotretinoína.**

Correspondencia:
Montoya Vargas W.
Centro Nacional de Información de Medicamentos
INIFAR, Facultad de Farmacia
Universidad de Costa Rica
E-mail:

Review of evidences on physiopathology, diagnosis and treatment of acne

Summary

Acne is a highly prevalent skin illness that has a great impact in the quality of life of most of the young people; it can also affect the adult population. This illness is often associated with anxiety, depression and unemployment.

The majority of acne treatments act in one or more of the illness known mechanisms. The combination of several treatments frequently causes an optimal response. A successful treatment could improve physical and psychological aspects of the illness.

Key Words: Acne, vulgaris acne, comedones, retinoid, azelaic acid, isotretinoin, benzoyl peroxide.

Introducción

El acné es una enfermedad de la piel extremadamente prevalente y su impacto en la calidad de vida de las personas jóvenes es altamente significativo^{1,4,11}. El acné afecta a la mayoría de los adolescentes y al 100% de las personas en algún grado y en algún momento de sus vidas. Esta enfermedad genera un efecto negativo sobre las emociones y la funcionalidad social de los adolescentes y frecuentemente se asocia con ansiedad, depresión y desempleo^{4, 6,11}.

Epidemiología

El acné afecta a más del 85% de los adolescentes, pero frecuentemente continúa presentándose en la edad adulta^{1,8}. La edad promedio de visita al médico para la administración de tratamiento es de 24 años. Se ha reportado que el deterioro social, psicosocial y emocional que puede provocar el acné es similar al asociado con epilepsia, asma, diabetes y artritis¹.

Fisiopatología

El origen del acné vulgaris es complejo y poco entendido. Al menos 4 eventos fisiopatológicos toman lugar dentro de los folículos pilosos afectados por el acné:

1. Estimulación de la actividad de la glándula sebácea mediada por andrógenos, lo cual condu-

ce a una excesiva producción de sebo^{1,2,4,8,11,12}. La principal hormona responsable de esta producción es la dihidrotestosterona. Misma que se forma dentro de la glándula sebácea a partir de testosterona, por medio de la acción de la enzima 5- α reductasa^{4,6}.

Por otra parte, estudios experimentales han sugerido que la hormona de crecimiento y el factor de crecimiento-1 semejante a la insulina (IGF-1) estimulan la diferenciación y proliferación de los sebocitos^{4,10}. De forma similar a dichos factores, el nivel de dehidroepiandrosterona (DHEAS), el mayor precursor de andrógenos adrenales, es crucial en el inicio de la producción de sebo en el período de la pubertad. Tanto en mujeres como en hombres, la DHEAS se correlaciona con todas las lesiones acnéicas (totales, comedogénicas e inflamatorias)⁴.

2. Queratinización anormal que conduce al taponamiento folicular (formación del comedón)^{1,2,4,6,8,11,12}. La lesión primaria del acné es el micromedón, el cual no es observable a simple vista, pero histológicamente se pueden evidenciar la hiperqueratosis del conducto sebáceo intrafolicular y dilatación de la glándula sebácea^{4,6}.

3. Proliferación de la bacteria *Propionibacterium acnes* dentro del folículo^{1,2,4,6,8,11,12}. El *P.acnes* es un bastón Gram-positivo, pleomórfico y anaeróbico. La sola presencia de esta bacteria induce inflamación en el acné quístico. Las respuestas inmunes humorales y celulares inducidas por esta bac-

teria, la producción de interleucina-1 α , la generación de proteínas de shock térmico y un efecto mitogénico sobre las células T, se correlacionan con la severidad del acné⁴.

4. Inflamación y respuestas inmunes^{1,2,4,8,11,12}. Como resultado de la combinación de los factores mencionados, el epitelio folicular es invadido por linfocitos; con su ruptura, el sebo, los microorganismos y la queratina son liberados dentro de la dermis. Neutrófilos, linfocitos y células gigantes de cuerpos extraños se acumulan y producen las pápulas eritematosas, pústulas y nódulos hinchados característicos del acné inflamatorio¹.

Diagnóstico

El diagnóstico del acné es generalmente sencillo^{1,2,12}. Las lesiones comúnmente se desarrollan en las áreas de mayor concentración de glándulas sebáceas, que incluyen la cara, el cuello, el pecho, la parte superior de los hombros y la espalda⁸. El acné es caracterizado por comedones abiertos y cerrados (cabezas negras y cabezas blancas), los cuales pueden presentarse solos o, más comúnmente, con pústulas y pápulas eritematosas concentradas en la cara y en la parte superior del tronco^{1,4,12,13,14}.

3.1 Escala de Grados del Acné Vulgaris

- Grado 1: Solamente comedones^{4,9}.
- Grado 2: Pápulas inflamatorias presentes, además de los comedones^{4,8,9}.
- Grado 3: Pústulas presentes, en adición a los grados anteriores⁴.
- Grado 4: Nódulos, quistes, lesiones conglobata o úlceras presentes en adición a los anteriores^{4,8,9}.

La presencia de cicatrices coloca al paciente en una categoría más severa que la de uno sin cicatrices⁴. Las cicatrices son una secuela común del acné. Estas se pueden asociar tanto con la pérdida como con el incremento del colágeno. Con la pérdida de colágeno se presentan cicatrices en forma de "pico de hielo", las cuales se caracterizan por una cicatriz en depresión y bordes irregulares; o cicatrices maculares atróficas, las cuales tienen una depresión sombreada y una epidermis arrugada suave y distensible. Las cicatrices asociadas con un incremento en el colágeno son hipertróficas o queloides; éstas pueden desfigurar y causar incapacidades por sí mismas¹⁴.

Tratamiento

4.1 Tratamiento Tópico

4.1.1 Retinoides Tópicos

Los retinoides son derivados de la vitamina A, previenen la formación del comedón, al normalizar la descamación del epitelio folicular^{2,13,14}. Pueden reducir la inflamación^{1,4,8,14} y mejorar la penetración de otros tratamientos tópicos^{1,4,14} y la hiperpigmentación residual en algunos tipos de pieles oscuras^{1,11}. Estos medicamentos son efectivos para el tratamiento y prevención de las lesiones primarias del acné (el comedón) y con ello limitan la formación de lesiones inflamatorias¹.

Los retinoides tópicos disponibles incluyen tretinoína, adapaleno tazaroteno^{1,2,4,13,14} e isotretinoína^{13,14}. Los retinoides son inactivados por la luz ultravioleta y por el peróxido de benzoílo, por lo cual los primeros, sólo se deben aplicar por la noche y nunca conjuntamente al peróxido de benzoílo⁸. El uso de retinoides tópicos se contraindica durante el embarazo¹².

4.1.2 Antimicrobianos Tópicos

Peróxido de Benzoílo

El peróxido de benzoílo es un agente bactericida^{1,2,4,6,12,13,14} que al ser aplicado sobre la piel, se descompone liberando radicales libres de oxígeno en los folículos sebáceos¹⁴. Éste posee una moderada, pero significativa, actividad queratolítica, por lo que actúa como un comedolítico^{4,6,12,14}; además, presenta un efecto fuerte sobre las pápulas pero más débil sobre los comedones, en comparación con la tretinoína⁸. El peróxido de benzoílo es un agente anti-resistencia que se utiliza en combinación con antibióticos sistémicos en ciclos repetitivos, con el fin de disminuir la aparición de resistencia y con ello aumentar la eficacia terapéutica^{1,2,4,6,8,11,12,13}.

Los efectos adversos que puede producir el peróxido de benzoílo incluyen: dermatitis irritante, manchas en la ropa y decoloración del cabello².

Antibióticos Tópicos

Los antibióticos tópicos reducen las poblaciones de *Pacnes* en la superficie de la piel y dentro del folículo, además, han demostrado propiedades anti-inflamatorias al suprimir la quimiotaxis y disminuir una proporción de los ácidos grasos libres pro-inflamatorios¹⁴.

Los antibióticos tópicos inducen rápidamente resistencia bacteriana cuando son usados como

monoterapia y esta resistencia se correlaciona con una disminución en la eficacia clínica^{4,13,14}. Por lo tanto, los antibióticos tópicos nunca deben ser utilizados como monoterapia⁴, ni tampoco cuando se administran antibióticos orales¹.

Los efectos adversos de los antibióticos tópicos incluyen, eritema, descamación, sequedad y quemaduras².

Ácido Azelaico

El ácido azelaico es una alternativa aceptable cuando los retinoides tópicos no son tolerados⁷; éste posee propiedades comedolíticas y antibacterianas^{13,14}. La eficacia del ácido azelaico iguala a la de la tretinoína 0.05%², al peróxido de benzoílo 5%^{2,12} y a la de la eritromicina tópica 2%².

4.2 Tratamiento Oral

4.2.1 Antibióticos Orales

Los principales antibióticos sistémicos utilizados incluyen tetraciclina, doxiciclina (100-200 mg/día), minociclina (100-200 mg/día), eritromicina (1 g/día)^{2,4,6,11,13,14}, limeciclina (300-600 mg/día)^{4,14}, trimetoprim-sulfametoxazol, trimetoprim y azitromicina¹³.

Los antibióticos disminuyen el *P.acnes* dentro del folículo, con lo cual logran inhibir la producción de citoquinas inflamatorias inducida por bacterias^{2,4,8,14}. La tetraciclina y la eritromicina suprimen la quimiotaxis de leucocitos y la actividad de lipasa bacteriana, mientras que la minociclina y la doxiciclina inhiben citoquinas y metaloproteinasas, las cuales se cree contribuyen a la inflamación y al colapso tisular^{2,4}.

Las ciclinas orales deben ser consideradas como la primera línea de tratamiento para el acné, entre éstas, la limeciclina (300-600 mg/día) debe ser la primera elección, doxiciclina y minociclina (100-200 mg/día) la segunda opción^{4,14}, y las tetraciclinas de tercera generación la tercera opción. La eritromicina es utilizada en niños menores de 12 años y durante el embarazo⁴. El trimetoprim, en dosis de 200-300 mg dos veces al día^{4,14}, debe ser considerado en casos seleccionados⁴, por ejemplo, cuando hay fallo terapéutico con las otras opciones de antibióticos orales¹⁴.

Los antibióticos orales inducirán mejorías en los primeros 3 a 4 meses de tratamiento y la resistencia será aparente después de 4 meses, por lo que los ciclos de tratamiento deben limitarse a ese tiempo como máximo⁴. Se ha recomendado el uso de peróxido de benzoílo por 7 días, entre los ciclos de antibióticos, con

el fin de eliminar los organismos resistentes¹⁴.

Entre los efectos adversos que causan los antibióticos orales se encuentran: candidiasis vaginal, fotosensibilidad para la doxiciclina; la minociclina se ha asociado con depósitos pigmentarios en la piel, membranas mucosas y los dientes. Lo anterior se presenta particularmente con el uso de dosis altas o terapias a largo plazo¹³.

4.2.2 Tratamiento Hormonal

Los compuestos antiandrogénicos incluyen los anticonceptivos orales (ACO) y bloqueadores del receptor de andrógenos, tales como flutamida, espironolactona y ciproterona². Esta última funciona además como un progestágeno efectivo⁴.

Los anticonceptivos orales suprimen los andrógenos ováricos y disminuyen la biodisponibilidad de testosterona, mediante un aumento, mediado por estrógenos, de la unión de hormonas sexuales a la globulina^{2,6,8,14}. Adicionalmente, el componente estrogénico puede disminuir la producción de andrógenos ováricos, por medio de la supresión de la secreción de gonadotropinas en la pituitaria¹⁴.

El uso de la terapia antiandrogénica con acetato de ciproterona puede ser muy útil en mujeres con acné resistente a otras terapias y ha mostrado reducir la producción de sebo. Adicionalmente, puede presentar un efecto directo sobre la comedogénesis. Las pacientes femeninas con seborrea y acné troncal no responden tan bien a esta terapia, como si lo hacen aquellas con acné facial. La ciproterona acetato (2 mg), en combinación con 35 mg de etilnilestradiol, logra mejorías significativas en el 75% al 90% de las pacientes femeninas¹⁴.

La terapia con Norgestimato-Etinilestradiol y Acetato de Noretindrona-Etinilestradiol, están aprobados por la FDA para el tratamiento del acné^{1,13} y hay estudios que indican que la Drospirenona-Etinilestradiol y Levonogestrel-Etinilestradiol también son efectivas¹; una regla general es evitar el uso de píldoras que contengan noretisterona debido a sus propiedades androgénicas¹². Los estudios generalmente indican que después de 6 a 9 meses de uso hay una disminución en el conteo de las lesiones inflamatorias del 30 al 60%, y esta mejoría ocurre en el 50 a 90% de los pacientes¹.

La espironolactona actúa mediante el bloqueo del receptor de andrógenos^{2,13,14} y la inhibición de la 5- α reductasa¹⁴. Se utiliza en dosis altas (de 50

a 100 mg) para lograr un bloqueo del receptor de andrógenos^{2,13}, reducir la producción de sebo y mejorar el acné¹⁴. La flutamida, un bloqueador del receptor de andrógenos no esterooidal, es utilizada en mujeres con hirsutismo y acné, en dosis de 250 a 500 mg por día².

4.2.3 Isotretinoína

La isotretinoína es un metabolito natural de la vitamina A, la cual inhibe la diferenciación, proliferación y tamaño de la glándula sebácea, suprime la producción de sebo y normaliza la diferenciación de los queratinocitos foliculares, con lo cual se previene la comedogénesis¹². Secundariamente, inhibe el crecimiento de *P.acnes* y la inflamación que éste provoca. Por lo tanto, la isotretinoína afecta los cuatro factores patogénicos del acné, de ahí deriva su alta eficacia durante el tratamiento. Adicionalmente, es el único tratamiento que conduce a remisión, la cual puede ser permanente^{1,4,8}, reportándose que sólo cerca del 20% de los pacientes necesitarán ciclos futuros de tratamiento¹².

La isotretinoína está indicada en el tratamiento del acné nodular severo y del acné que no responda a otras terapias^{1,2,6,8,13}. Es utilizada en dosis de 0.5-1 mg/kg/día^{2,4,14} o hasta 2 mg/kg/día², con una dosis acumulativa de 120-150 mg/kg, alcanzada en un período de 4-6 meses de tratamiento^{2,4,13}. Aunque también se reporta que la duración del tratamiento debe ser relacionada con la respuesta clínica del paciente¹⁴.

Los efectos adversos de la isotretinoína incluyen; resequedad en labios y en la piel, epistaxis^{1,8,12}, resequedad ocular, disminución en la visión nocturna, dolor de cabeza y dolor de espalda^{1,8}. Los efectos secundarios de la terapia son dosis-dependiente y pueden ser limitados al instaurar un tratamiento con dosis disminuidas durante un período prolongado¹.

Aproximadamente, el 6% de los pacientes en tratamiento con isotretinoína oral tendrán un episodio de acné severo, al inicio del tratamiento. Dicho adverso puede ser controlado manteniendo al paciente con una terapia con eritromicina oral durante 1 a 2 meses¹⁴.

Los efectos adversos menos comunes incluyen: hipertensión intracraneal benigna^{2,4,8}, la cual puede ser desencadenada si se combina la isotretinoína con tetraciclinas¹⁴; la terapia debe suspenderse si el paciente presenta dolor de cabeza persistente^{2,4,8}.

La isotretinoína puede ser asociada con una elevación de las enzimas hepáticas de leve a moderada y de los índices de lípidos séricos, especialmente triglicéridos^{2,4,6,8,12}. Se recomienda hacer exámenes de colesterol, triglicéridos y pruebas de función hepática al inicio de la terapia^{2,4,14}, y entre la cuarta u octava semana de tratamiento^{2,4}.

La isotretinoína ha probado ser teratogénica^{1,2,4,8,12}, por lo que su uso requiere métodos de anticoncepción adecuados durante el tratamiento y pruebas de embarazo antes de la terapia, mensualmente durante la misma^{1,2,14} y 5 semanas después de concluido el tratamiento. Idealmente, la isotretinoína debe ser iniciada en el segundo o tercer día del ciclo menstrual. Las indicaciones para la anticoncepción deben incluir al menos un método anticonceptivo, preferiblemente 2 (siendo uno de ellos, un método de barrera), que debe ser iniciado un mes antes de comenzar el tratamiento¹⁴.

El estado psicológico del paciente debe ser monitorizado cuidadosamente durante el tratamiento con isotretinoína^{1,2,12}, particularmente en aquellos pacientes que viven solos, o que tienen una historia de depresión o comportamiento violento¹². Aunque los estudios basados en la población no han confirmado una asociación entre el uso de isotretinoína y el riesgo de suicidio o depresión^{1,2}, se han reportado casos de depresión en los 2 meses posteriores al inicio el tratamiento^{1,8}. Sin embargo, el potencial de depresión o suicidio que puede acompañar al tratamiento con isotretinoína debe ser balanceado respecto a los beneficios psicológicos de un tratamiento efectivo¹.

4.3 Otras Formas de Tratamiento

La remoción física de comedones y la inyección directa de esteroides en los quistes inflamados son técnicas que, clínicamente, han mostrado producir un alivio rápido del acné^{1,4}, pero no reemplazan el tratamiento medicamentoso⁴.

4.3.1 Tratamiento con luz: foto-químicamente y/o térmicamente, o aún foto-inmunológicamente, se puede interrumpir la patogénesis de acné. El tratamiento fotoquímico del acné usando porfirinas endógenas está basado en la foto-desactivación del *P.acnes*, por medio del daño a su membrana celular⁵. La luz roja reacciona con porfirinas producidas por el *P.acnes*, creando especies reactivas de oxígeno que dañan la pared celular

bacteriana y la luz azul posee un efecto antiinflamatorio. La terapia fotodinámica (PDT) utiliza luz azul, la cual reacciona contra una porfirina en la glándula sebácea, provocando el daño y destrucción de la misma⁶.

4.4 Tratamientos según el Tipo de Acné

4.4.1 Acné de Solamente Comedones:

Los retinoides tópicos son la principal línea de tratamiento^{2,4,6,14}. La respuesta a este tratamiento varía entre un 40% y 70% de reducción en el número de comedones en 12 semanas. En casos resistentes, se puede adicionar el uso de peróxido de benzoílo o el ácido azelaico^{4,8} y generalmente se requiere terapia de mantenimiento².

4.4.2 Acné Inflamatorio (pápulas y pústulas) de Leve a Moderado:

Para pápulas inflamatorias moderadas se sigue lo mismo que en el caso anterior^{4,6,7}, y cuando las pápulas están situadas profundamente se utiliza el antibiótico oral^{4,8}.

4.4.3 Acné Inflamatorio de Moderado a Severo:

Las primera línea de tratamiento incluye los antibióticos orales^{1,2,4,7,8,14}, acompañados de retinoides tópicos. Si la terapia antimicrobiana dura más de 3 meses, se añade un agente anti-resistencia^{4,7}.

4.4.4 Acné Papulonodular Severo:

En este caso se indica isotretinoína^{2,4,7,14}. Misma que es utilizada como tratamiento único, excepto en mujeres, donde el uso concomitante de ACO es fuertemente recomendado^{2,4,7}.

4.4.5 Tratamiento del Acné durante el Embarazo:

En la mayoría de casos, cuando se detecta el embarazo, la paciente debe avisar al médico y detener la terapia. La isotretinoína nunca debe ser prescrita en caso de embarazo (categoría X), más aún se debe evitar éste hasta 4 semanas después de finalizar la terapia. En el caso de la mujer embarazada, en la que se considere importante el tratamiento para el acné, el peróxido de benzoílo y la eritromicina tópica puede ser prescritas como terapias individuales; los retinoides tópicos no se recomiendan en esta circunstancia⁷. Dentro del tratamiento oral la única opción segura es la eritromicina (500 mg dos veces al día)^{7,14}.

La mayoría de los tratamientos para el acné se enfocan en uno o más de los mecanismos conocidos de la enfermedad. La combinación de uno o más tratamientos frecuentemente conduce a res-

puestas óptimas. Los pacientes pueden requerir ajustes en la terapia, dependiendo de la mejoría y del nivel de tolerancia alcanzado con el tratamiento² y el manejo del acné dependerá de la severidad¹.

Bibliografía

1. James W. Acne. NEJM. 2005;352: 1463-1472.
2. Haider A, Shaw J. Treatment of Acne Vulgaris. JAMA. 2004; 292(6): 726-735.
3. Magin P, Smith W, Watson A. A systematic review of the evidence for 'myths and misconceptions' in acne management: diet, face-washing and sunlight. Family Practice. 2005; 22:62-70.
4. Sinclair W, Jordaan H. Acne Guideline 2005 Update. S Afr Med J. 2005; 95(11ii): 883-892.
5. Ross V. Optical treatments for acne. Dermatol Ther 2005; 18:253-266.
6. Harper J. An Update on the pathogenesis and management of acne vulgaris. J Am Acad Dermatol. 2004; 51(1S):S36-S38.
7. Gollnick et al. Treatment and Management of Acne. J Am Acad Dermatol. 2003; 49(1): S35-S37.
8. Feldman S, Careccia R, Barham K, Hancox J. Diagnosis and Treatment of Acne. American Academy of Family Physicians. 2004; 69(9):2123-2130.
9. Torpy J, Lynn C, Glass R. Acne. JAMA. 2004; 292: 764.
10. Cappel M, Mauger D, Thiboutot D. Correlation between Serum Levels of Insulin-like Growth Factor 1, Dehydroepiandrosterone Sulfate, and Dihydrotestosterone and Acne Lesion Counts in Adult Women. Arch Dermatol. 2005; 141:333-338.
11. Callender V. Acne in ethnic skin: special considerations for therapy. Dermatol Ther. 2004; 17:184.
12. Purdy S, Berker D. Acne. BMJ. 2006, 333: 949-953 #Idis: 564963.
13. Strauss J, Krowchuk D, Leyden J. Guidelines of care for acne vulgaris management. J Am Acad Dermatol. 2007; 56:651-63 #Idis 573307.
14. Layton AM. A review on the treatment of acne vulgaris. J Clin Pract. 2006; 60(1):64-72. #Idis: 549618.

Efectos farmacológicos de diversos antagonistas α_1 -adrenérgicos en el tratamiento de la hiperplasia benigna de próstata

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:23-30

Fernández Alzuela A
Farmacéutico Adjunto. Farmacia Bernardo. Asturias

Resumen

La HBP es una enfermedad que provoca el crecimiento de la próstata, glándula sexual masculina que rodea a la uretra y cuya función es la de contribuir a la elaboración de esperma. Afecta a varones de más de 50 años y suele causar serios problemas en la micción. En este artículo se hace una revisión de los métodos (tanto farmacológicos como quirúrgicos) utilizados hoy en día para el tratamiento de esta patología centrándonos en el estudio de la terapia con los antagonistas α_1 -adrenérgicos y su mecanismo de acción en la célula muscular lisa no vascular de este tejido glandular.

Palabras clave: HBP, disuria, incontinencia urinaria, antagonista α_1 -adrenérgico, α_1 -adrenoceptor.

Correspondencia:
Alejandro Fernández Alzuela
Farmacia Bernardo. Calle Marqués Casa Quijano, 16-bajo
33670 Moreda de Aller - Asturias - (España)
E-mail: alejandroalzuet@terra.es

Pharmacological effects of diverse α_1 -adrenoceptor antagonists in the treatment of Benign Prostatic Hyperplasia

Summary

BPH (Benign Prostatic Hyperplasia) is a disease which provokes the growing of the prostate. This male sexual gland surrounds the urethra and its function is to contribute to the production of sperm. It affects to the male over 50 years-old and usually causes serious problems when urinating.

In this article an updated review of the pharmacological and surgical methods for treating this disorder is made. The aim is to study the therapy with α_1 -adrenoceptor antagonists and its mechanism of action in the non-vascular smooth muscle cell of this glandular tissue.

Key Words: BPH, dysuria, urinary incontinence, α_1 -adrenergic antagonist, α_1 -adrenoceptor.

Introducción

La próstata es una glándula formada por 3 lóbulos (2 laterales y 1 medio) que se encuentran en el interior de una cápsula o cubierta localizada debajo de la vejiga urinaria. Es de tamaño pequeño durante la infancia y se desarrolla durante la pubertad por estímulo de la testosterona hasta alcanzar un tamaño estable a los 18 años aproximadamente. En el adulto joven tiene forma de castaña de Indias, un peso aproximado de 20 gramos y secreta un fluido rico en fructosa, ácido cítrico y Zn^{2+} cuyas funciones exocrinas son promover y sostener la fertilidad masculina y proteger frente a las ITU (infección del tracto urinario) siendo la arteria vesical inferior, rama de la hipogástrica o ílfaca interna, la encargada de su vascularización. La inervación autónoma adrenérgica o simpática regula la función contráctil de la musculatura lisa a través de los receptores α -adrenérgicos mientras que la inervación autónoma colinérgica o parasimpática (a través de los nervios hipogástrico y pélvico) regula la función secretora del estroma glandular (parte

de la próstata que contiene fibras colágenas y músculo liso con nervios y vasos linfáticos)¹.

Con el envejecimiento la próstata puede sufrir principalmente 3 alteraciones:

1.- prostatitis aguda o crónica, inflamación que se puede determinar con un sencillo análisis de orina.

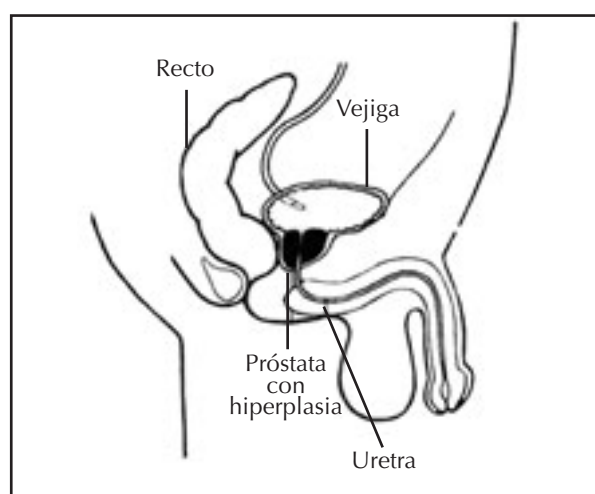
2.- cáncer de próstata.

3.- adenoma prostático o hipertrofia o hiperplasia benigna de próstata (HBP) (el término benigna hace referencia a que no es causada ni por un cáncer ni por una infección).

De hecho, en algunos varones a partir de los 50 años, empieza nuevamente a aumentar de tamaño al incrementarse el número de células [se produce entonces una elevación moderada del PSA sérico (antígeno específico de próstata o *prostate specific antigen*)] de tal manera que, según cifras de la OMS (Organización Mundial de la Salud), en la sociedad actual más del 70% de los varones que alcancen el octavo decenio de vida padecerán HBP.

Este agrandamiento va estrechando paulatinamente la uretra de modo que el flujo de

orina puede resultar obstruido. De esta manera, cuando el crecimiento de la glándula alcanza un determinado umbral (por hiperplasia del lóbulo lateral o del lóbulo medio) se produce una obstrucción uretral que puede ser completa si afecta a la región inferior del cuello vesical debido a: a) una hipertrofia del músculo detrusor (constituido por haces musculares que se contraen o relajan para facilitar el vaciado o el llenado de la vejiga, respectivamente) y b) la formación de divertículos (bolsas que se forman en la pared del intestino grueso por un proceso inflamatorio)².



Etiopatogenia de la HBP

Los mecanismos que inician el desarrollo de la hiperplasia no son conocidos con precisión (etiología desconocida) aunque parece que el desequilibrio entre los estrógenos y los andrógenos a nivel de la célula prostática es el desencadenante (afección hormono-dependiente).

El crecimiento benigno, que se produce por una proliferación de tejido glandular prostático, es dependiente de andrógenos [fundamentalmente DHT (dihidrotestosterona)] y supone un aumento del tejido conjuntivo y del número de células epiteliales y del músculo liso³.

Ello incrementa la presión sobre la uretra (dificultando la micción normal que es inmediata, fácil y rápida) provocando el síndrome de prostatismo o patología prostática, conjunto de síntomas causados por la obstrucción de la uretra y que se caracteriza porque la persona afectada puede presentar: polaquiuria (aumento de la frecuencia miccional), disuria (micción dolo-

rosa), estranguria (micción intermitente o flujo de orina débil con prolongación del tiempo de vaciado vesical, retención de orina y goteo postmiccional), nicturia (necesidad de orinar 2 o más veces por la noche) y/o incontinencia urinaria (urgencia miccional repentina o deseos imperiosos de orinar)⁴.

En cualquier caso, los esfuerzos por orinar también pueden producir congestión de las venas superficiales de la uretra prostática y del trigono (capa muscular de la pared posteroinferior de la vejiga) que se pueden romper y provocar hematuria.

Es importante comentar que se pueden distinguir dos componentes en la HBP:

a) Componente dinámico o de llenado: causa de una HBP irritativa que provoca la disfunción del músculo detrusor. Refleja el tono o tensión del músculo liso del cuello de la vejiga y de la próstata el cual está regulado por el Sistema Nervioso Autónomo Simpático a través de los adrenoceptores α_1 , de ahí que cualquier fármaco α -bloqueante sea el medicamento de elección.

b) Componente estático o de vaciado: causa de una HBP obstructiva que provoca el agrandamiento de la próstata que comprime la uretra disminuyendo el flujo de orina desde la vejiga. Se trata principalmente con inhibidores de la 5-alfa-reductasa (hormonoterapia)⁵.

Con respecto al diagnóstico podemos comentar que generalmente se realiza un estudio en el paciente que puede abarcar varios de los siguientes factores: una anamnesis (análisis de los antecedentes personales y familiares), una flujometría miccional, un examen rectal digital (aporta información respecto al tamaño, la consistencia y la simetría), el título de PSA sérico (este valor siempre está aumentado en casos de cáncer prostático, HBP, prostatitis, etc.), una citoscopia, y una ecografía trans-rectal. Si los valores de alguno de estos marcadores están elevados se realizan otras pruebas complementarias (como la ecografía abdominal) para determinar si el paciente presenta o no cáncer de próstata⁶.

Tratamiento de la HBP

Existen 3 categorías dependiendo la elección de una u otra del criterio clínico del médico especialista. Así, podemos distinguir:

1.- Medidas higiénico-dietéticas: se deben evitar las comidas copiosas, los embutidos, las especias, las bebidas alcohólicas o con cafeína (por ser irritantes para la próstata) y determinadas especialidades farmacéuticas (como los anticatarrales, por contener descongestivos o anti-histamínicos). Así mismo se tomará más fruta y fibra en las comidas y se practicarán los ejercicios de Kegel (ejercicio físico para descongestionar el área pélvica y perineal)⁷.

2.- Tratamiento quirúrgico: sólo se recurre a esta técnica si los pacientes presentan síntomas acusados y refractarios al tratamiento farmacológico. Se dispone de varias técnicas tales como:

a) Adenomectomía retropúbica (resección glandular para próstatas mayores de 70 gramos) y RTU (resección trans-uretral para próstatas menores de 70 gramos). Estas técnicas pueden provocar disfunción eréctil e incontinencia.

b) Vaporización fotoselectiva por láser KPT o luz verde: el láser verde convierte en vapor de agua la zona de tejido prostático adenomatoso sobre la que actúa. No hay sangrado y no se pueden lesionar otras estructuras, por ello el tiempo de estancia hospitalaria es menor de 24 horas y al día siguiente el paciente puede regresar a su casa sin sonda vesical.

3.- Tratamiento farmacológico: la terapia es paliativa, es decir, es un tratamiento crónico cuyos efectos beneficiosos se suprimen al suspender la medicación. Existen 3 grupos diferentes de medicamentos (1.- fitoterapia, 2.- los inhibidores de la 5-alfa-reductasa y 3.- los α -bloqueantes) pudiéndose combinar entre sí, que es lo más usual en la práctica clínica.

3.a. Preparados a base de plantas medicinales (fitoterapia): tienen efecto descongestivo y anti-edematoso. Presentan buena tolerancia, cierta efectividad y carecen de contraindicaciones aunque no se conoce completamente su mecanismo de acción. Podemos citar 2 especies vegetales:

1.- *Pygeum africanum* Hook (*Rosaceae*), *Prunus africanum* o ciruelo africano. Se le atribuye una acción inhibitoria de los fibroblastos.

2.- *Serenoa repens* Benth (*Arecaceae*), *Sabal serrulata*, *Serenoa serrulata* o palmito salvaje americano cuyo extracto lípido-esterólico (90% de ácidos grasos y fitosteroles; marcas

registradas PermixonR y SereprostatR). Se le atribuye un efecto inhibitorio de la 5-alfa-reductasa disminuyendo la congestión glandular al reducir el edema en el estroma prostático⁸.

3.b. Terapia hormonal con inhibidores de la 5-alfa-reductasa: a partir de la testosterona y por acción de la 5-alfa-reductasa se obtiene DHT, hormona que provoca proliferación celular en la próstata aumentando su tamaño. Si se induce una deficiencia de DHT por inhibición del enzima, se provoca un descenso de su tamaño (la reducción de volumen puede llegar hasta el 45%) disminuyendo los síntomas obstructivos y aumentando el flujo urinario. La 5-alfa-reductasa está constituida por 2 isoenzimas, el tipo I (se encuentra en el hígado y la piel) y el tipo II (se localiza en la próstata). La Finasterida [ProscarR, aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en 1992] inhibe el isoenzima tipo II y la Dutasterida (AvidartR) inhibe ambos pero de manera más eficaz el tipo II.

Tienen los siguientes inconvenientes: a) reducen en un 50% los niveles plasmáticos de PSA lo que puede interferir con el diagnóstico de procesos malignos de la próstata; b) no son efectivos en todos los pacientes y c) presentan como reacciones adversas impotencia sexual, reducción de la libido, etc.

1.- Medidas higiénico-dietéticas

2.- Tratamiento quirúrgico

3.- Tratamiento farmacológico:

a) Fitoterapia: *Pygeum africanum* Hook (*Rosaceae*) y *Serenoa repens* Benth (*Arecaceae*).

b) Inhibidores de la 5-alfa-reductasa: dutasterida y finasterida

5-alfa-reductasa

Testosterona \longrightarrow 5-alfa-dihidrotestosterona

(Principal andrógeno circulante) (Necesaria para el crecimiento prostático y principal responsable de los síntomas de la HBP)

c) α -Bloqueantes adrenérgicos: alfuzosina, doxazosina, tamsulosina y terazosina

3.c. α -Bloqueantes: son bien tolerados y la respuesta terapéutica es dosis-dependiente y rápida (mejoran la sintomatología en 2-3 semanas) de

ahí que se les considere fármacos de primera elección. Sin embargo, no modifican el tamaño de la próstata (actúan sólo sobre los síntomas) por lo que ésta podría seguir aumentando⁹.

El tono simpático de la glándula está mediado por receptores α_1 -adrenérgicos de la cápsula prostática y del estroma los cuales también son muy abundantes en el cuello de la vejiga. Por lo tanto, al bloquearlos se relajan las fibras musculares lisas del tejido prostático y del cuello vesical disminuyendo el tono muscular del conducto urinario. Ello implica un descenso en la resistencia al flujo urinario y aumento de la salida vesical (facilitan la evacuación de la orina), sin afectar negativamente a la contractilidad del músculo detrusor¹⁰.

Para el tratamiento de la HBP podemos citar los siguientes 4 fármacos α -bloqueantes:

- Alfuzosina: Benestan[®] y Unibenestan[®].
- Doxazosina: Carduran[®] y Progandol[®].
- Tamsulosina: Omnic[®], Urolosin[®] y sus formas OCAS (*Oral Controlled Absorption System*). La formulación OCAS ofrece una liberación continua y constante durante 24 horas evitando el aumento rápido de la concentración plasmática que habitualmente tiene lugar con las formulaciones convencionales, minimizándose así el riesgo de efectos secundarios de tipo cardiovascular.

d) Terazosina: Magnurol[®] y Alfaprostaf[®].

Todos ellos mejoran los síntomas del tracto urinario inferior, aumentan el pico de flujo urinario y reducen el volumen residual. Además, la doxazosina también se prescribe con indicación anti-hipertensiva ya que por bloqueo de los receptores α_1 del músculo de las paredes de los vasos sanguíneos se produce vasodilatación y caída de la presión arterial¹¹.

Por otra parte, la tamsulosina se caracteriza por ser un α_1 -bloqueante uroselectivo: presenta mayor afinidad por los adrenoceptores postsinápticos α_{1A} (predominantes en la próstata, el cuello de la vejiga y la uretra) y por los receptores vesicales α_{1D} que por los subtipos de receptor α_{1B} (localizados en el lecho vascular). Esto supone una ventaja frente al resto de antagonistas α -adrenérgicos puesto que conlleva una menor incidencia de efectos colaterales de tipo cardiovascular (apenas interfiere con la regulación de la presión sanguínea arterial, mostrando mejor tolerancia)¹².

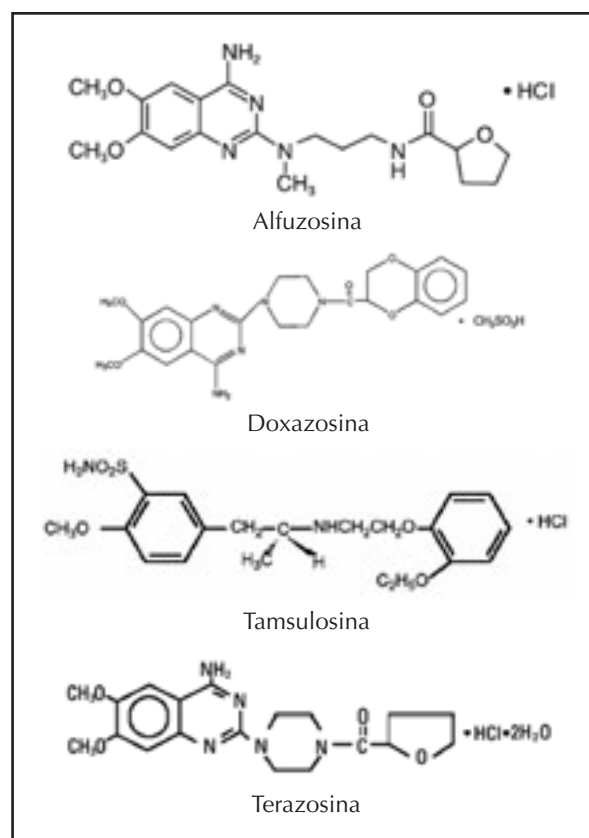
Con respecto a otros aspectos farmacológicos de estos medicamentos podemos comentar que:

a) están contraindicados en casos de alergia o hipersensibilidad al medicamento e hipotensión ortostática o postural.

b) interaccionan con otros fármacos antihipertensivos (como los antagonistas del calcio o los beta-bloqueantes).

c) como efectos adversos pueden causar mareos, jaquecas, hipotensión ortostática y/o fatiga.

d) los datos preclínicos sobre seguridad no revelan un riesgo especial para los seres humanos en base a los estudios convencionales de genotoxicidad, potencial carcinogénico o toxicidad reproductiva¹³.



Mecanismo de acción de los antagonistas α_1 -adrenérgicos

Como se comentó con anterioridad, las manifestaciones clínicas de la HBP no sólo están asociadas con el tamaño de la próstata sino también con los impulsos nerviosos simpaticomiméticos los cuales al liberar los neu-

rotransmisores en la sinapsis (NA o noradrenalina, fundamentalmente) interactúan con los α_1 -adrenoreceptores postsinápticos estimulando la contracción de la musculatura lisa del tracto urinario inferior. En efecto, su activación incrementa el tono de la próstata, la uretra prostática y la base vesical y consecuentemente aumenta la resistencia al flujo vesical originando obstrucción urinaria. El bloqueo α disminuye dicha obstrucción a través de su acción sobre el músculo liso con lo que se consigue: 1.- reducir la presión intrauretral y la resistencia al flujo urinario durante la micción y 2.- aumentar la tasa de flujo urinario facilitando el vaciado vesical al disminuir significativamente la presión del músculo detrusor¹⁴.

Se ha descrito que en humanos las técnicas farmacológicas han caracterizado hasta 3 subtipos de adrenoreceptores: 1: α_{1A} , α_{1B} y α_{1D} ¹⁵.

Así, el tejido del tracto urinario inferior expresa predominantemente adrenoreceptores α_{1A} mientras que los vasos sanguíneos de gran calibre expresan fundamentalmente adrenoreceptores α_{1B} (localizados en el tejido vascular arterial o músculo liso arterial por lo que juegan un papel realmente importante en la vasoregulación y cuya activación provoca relajación de este músculo y descenso de la presión arterial). El subtipo α_{1D} también está relacionado con la contracción del músculo de la vejiga aunque también se encuentra en la médula espinal¹⁶.

El inconveniente de los fármacos α -bloqueantes es su incapacidad para distinguir entre los adrenoreceptores α del tracto urinario y los del lecho vascular lo que implica la aparición de efectos colaterales como hipotensión postural, mareo, fatiga y astenia.

En este sentido, podemos comentar que si bien todos los α -bloqueantes se fijan al subtipo α_{1A} reduciendo el tono del músculo liso prostático y aliviando la tensión de salida de la vejiga, se ha postulado que los antagonistas selectivos de los adrenoreceptores α_{1A} podrían mostrar una eficacia superior a los no selectivos ya que aliviarían los síntomas del tracto urinario inferior asociados a HBP presentando una buena tolerancia cardiovascular ya que apenas tendrían afinidad por los adrenoreceptores α_{1B} ¹⁷.

Por ello el interés en hallar medicamentos con uroselectividad funcional que inhiban más fácilmente la respuesta hipertónica de la uretra que la del músculo vascular con el objeto de disminuir la presión uretral a dosis que no afectan a la presión arterial¹⁸.

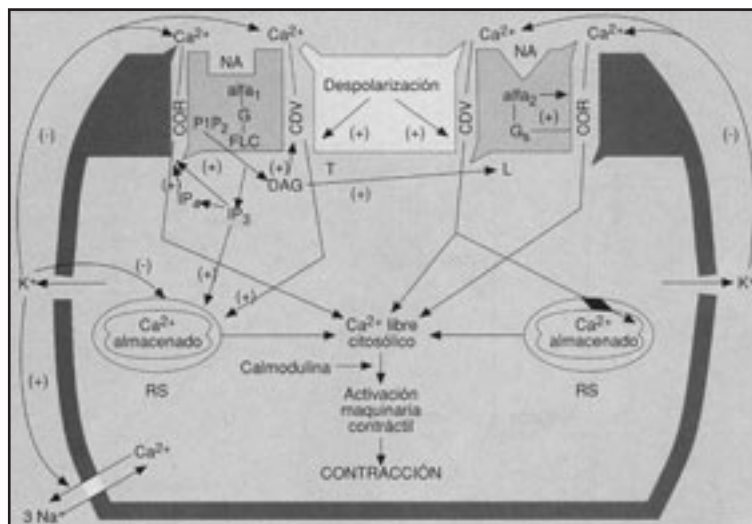
De hecho, estudios *in vitro* han confirmado la selectividad de diversos agentes farmacológicos por los receptores α_1 situados en la próstata y uretra prostática, es decir, receptores α_{1A} .

El mecanismo farmacológico por el cual estos fármacos α_{1A} -bloqueantes relajan la musculatura lisa no vascular de la próstata radica en su unión a receptores adrenérgicos específicos localizados en las membranas celulares los cuales regulan el tono del músculo liso y median su respuesta contráctil al desplazar de su sitio de unión al ligando endógeno NA. Estos receptores están acoplados a sistemas efectores a través de proteínas G (proteínas reguladoras que fijan nucleótidos de guanina: GTP o guanósín-trifosfato) y, según los últimos estudios realizados, su estimulación por NA puede llevar consigo:

1.- una activación de la fosfolipasa C (FLC), que cataliza la hidrólisis del fosfatidilinositol-4,5-difosfato (PIP₂), con generación de inositoltrifosfato (IP₃) y diaciglicerol (DAG) como segundos mensajeros. El IP₃ produce liberación de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico y calciosomas y, de este modo, aumenta la concentración de Ca²⁺ intracelular en el citosol. El Ca²⁺ se une a la calmodulina, y este complejo se une a su vez a la forma poco activa de la quinasa de la cadena ligera de la miosina, convirtiéndola en su forma más activa. La quinasa activa cataliza la fosforilación de la cadena ligera de miosina, lo que permite a ésta interactuar con la actina, provocando la contracción del músculo liso prostático. Por otra parte, el diaciglicerol (DAG) activa la proteinquinasa C, presente en la cara interna de la membrana plasmática, la cual fosforila varias proteínas citosólicas¹⁹.

2.- una inhibición de la adenililciclase (disminuyendo la concentración de AMPc) lo cual bloquea la actividad enzimática de la proteinquinasa A (PKA) y, consecuentemente, favorece la relajación de la fibra muscular lisa prostática.

3.- una activación de la fosfolipasa A_2 , que conduce a una mayor síntesis y liberación de eicosanoides, como el ácido araquidónico (fuente de prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos por acción de la ciclooxigenasa y de leucotrienos por acción de la lipooxigenasa)²⁰.



Conclusiones

De lo anteriormente expuesto se puede concluir que:

1.- la farmacoterapia con α -bloqueantes adrenérgicos o su combinación con otros medicamentos (fitoterapia e inhibidores de la 5-alfa-reductasa) frena el progreso de la HBP y minimiza los síntomas del prostatismo al mejorar el flujo urinario por relajación de la musculatura lisa.

2.- la introducción en el arsenal terapéutico moderno de nuevos agentes α -bloqueantes uroselectivos más eficaces y con menos efectos secundarios que los actuales permiten aumentar las tasas de curación y reducir el número de intervenciones quirúrgicas.

Agradecimientos: el autor desea expresar sus más sinceras gracias a la farmacéutica comunitaria Lda. Doña Eugenia Bernaldo de Quirós (Moreda de Aller – Asturias) por su inestimable colaboración en la redacción de esta publicación científica.

Bibliografía

1. Lepor H. Pathophysiology of benign prostatic hyperplasia in the aging male population. *Rev Urol* 2005; 7: S3-S12.
2. Rosen RC, Wei JT, Althof SE, Seftel AD, Miner M, Perelman MA. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH registry. *Urology* 2009; 73: 562-566.
3. Nickel JC, Sander S, Moon TD. A meta-analysis of the vascular-related safety profile and efficacy of α -adrenergic blockers for symptoms related to benign prostatic hyperplasia. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1547-1559.
4. Schaeffer AJ. Chronic prostatitis and the chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2006; 355: 1690-1698.
5. Clifford GM, Farmer RDT. Medical therapy for benign hyperplasia: a review of the literature. *Eur Urol* 2000; 38: 2-19.
6. Schulman C. Impact of treatment of BPH on sexuality. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2001; 4: S12-S16.
7. Kaplan SA, Neutel J. Vasodilatory factors in treatment of older men with symptomatic benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2006; 67: 225-231.
8. Wilt T, Ishani A, Mac Donald R. Serenoa repens para la hiperplasia benigna de la próstata (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2.008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com> (traducida de "The Cochrane Library", Issue. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
9. Lepor H. The evolution of alpha-blockers for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Rev Urol* 2006; 8: S3-S9.
10. Beduschi MC, Beduschi R, Oesterling JE. α -blockade therapy for benign prostatic hyperplasia: from a nonselective to a more selective α 1A-adrenergic antagonist. *Urology* 1998; 51: 861-872.

11. Samli MM, Dincel C. Terazosin and doxazosin in the treatment of BPH: results of a randomized study with crossover in non-responders. *Urol Int* 2004; 73: 125-129.
12. Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of acute treatment with tamsulosin versus alfuzosin on ejaculatory function in normal volunteers. *J Urol* 2006; 176: 1529-1533.
13. Yang G, Wei Q, Li H, Yang Y, Zhang S, Dong Q. The effect of alpha-adrenergic antagonists in chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome : a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Androl* 2006; 27: 847-852.
14. Nickel JC, Krieger JN, McNaughton-Collins M et al. Alfuzosin and symptoms of chronic prostatitis-chronic pelvic pain syndrome. *N Engl J Med* 2008; 359: 2663-2673.
15. Hatano A, Takahashi H, Tamaki M, Komeyama T, Koizumi T, Takeda M. Pharmacological evidence of distinct alpha 1-adrenoreceptor subtypes mediating the contraction of human prostatic urethra and peripheral artery. *Br J Pharmacol* 1994; 113: 723-728.
16. Fdez. Alzueta A, Orallo F. Nuevos avances en el tratamiento de la hipertensión arterial: fármacos que interactúan con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. *Rev OFIL* 1994; 4: 104-111.
17. Hancock AA, Buckner SA, Brune ME et al. Preclinical pharmacology of fiduxosin, a novel α_1 -adrenoceptor antagonist with uroselective properties. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 300: 478-548.
18. Nanda K, Naruganahalli KS, Gupta S et al. RBx 6198: A novel α_1 -adrenoceptor antagonist for the treatment of benign prostatic hyperplasia. *Eur J Pharmacol* 2009; 607: 213-219.
19. Andersson KE, Gratzke C. Pharmacology of alpha 1-adrenoceptor antagonists in the lower urinary tract and central nervous system. *Nat Clin Pract Urol* 2007; 4: 368-378.
20. Fdez. Alzueta A. Estudio farmacológico de los efectos cardiovasculares y relajantes de la (+)-glauцина en ratas normotensas. Tesis Doctoral de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela 1995; 78-82.

Evaluación de las propiedades cicatrizantes de *Buddleja globosa* Hope

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:31-39

Miranda D*, Fernández M**, Backhouse N***

*Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Laboratorio de Biología Celular.
Laboratorio de Productos Naturales

**Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA). Laboratorio de Biología Celular

***Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Laboratorio de Productos Naturales

Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. Universidad de Chile

Resumen

Buddleja Globosa Hope n.v “matico” es una planta autóctona chilena con múltiples usos en la medicina popular, entre sus propiedades destacan las de cicatrizante de piel y mucosas. Se estudió en fibroblastos de piel humana los efectos de extractos seriados de las hojas del “matico” sobre algunos eventos celulares que tienen lugar en el proceso de cicatrización.

Los resultados mostraron un aumento en la proliferación celular con los extractos DCM y MEG a una concentración de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ a las 96 horas de cultivo. El depósito de colágeno tipo I aumentó principalmente con el extracto DCM a una concentración de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ entre los 7 y 9 días de cultivo. Destaca el extracto ME-1 ya que a una concentración de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$, aumentó la migración celular a las 48 horas y el depósito de fibronectina entre los 7 y 9 días de cultivo. Algunos extractos seriados de “matico” favorecerían la cicatrización.

Palabras clave: *Buddleja globosa* Hope, cicatrización, colágeno tipo I, fibronectina, migración.

Correspondencia:

J

E-mail:

Evaluation of the healing properties of *Buddleia globosa* Hope

Summary

Buddleia globosa Hope, common name "matico", is an autochthonous plant from Chile with many uses in popular medicine, notable among which is that of healing skin and mucous membranes. The effects of serial extracts of the leaves of "matico" on some cellular events which take place in the process of healing were studied in fibroblasts of human skin.

The results showed an increase in cellular proliferation with extracts of DCM and MEG at a concentration of 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ after 96 hours in culture. The deposit of type 1 collagen increased mainly with the DCM extract at a concentration of 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$ at between 7 and 9 days in culture. Notable is the ME-1 extract since at a concentration of 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$, cellular migration increased after 48 hours, and the deposit of fibronectin between 7 and 9 days in culture. Some serial extracts of "matico" will favour healing.

Key Words: *Buddleia globosa* Hope, healing, type 1 collagen, fibronectin, migration.

Introducción

Buddleja globosa Hope, Buddlejaceae, nombre vulgar "matico", es una especie nativa de Chile, Perú y Argentina. El infuso de sus hojas es utilizado por la medicina popular como diurético, antiinflamatorio, antiséptico local y cicatrizante. Se recurre también al infuso por vía oral para tratar úlceras digestivas, lesiones en las mucosas y afecciones hepáticas^{1,2}.

Se conocen escasos antecedentes que correlacionan esta especie vegetal con el proceso de cicatrización, la mayoría de los antecedentes son referidos en la medicina popular. Algunos estudios *in vitro* describen que con el extracto acuoso de las hojas, en un rango de concentración de 0,05-1,00 $\mu\text{g mL}^{-1}$ hay un leve incremento en la proliferación de fibroblastos de piel humana, sin embargo este incremento no es estadísticamente significativo; el mismo extracto a una concentración mayor que 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ resultó ser citotóxico³. Además en ensayos *in vitro* con el extracto acuoso de las hojas con concentraciones que

fluctúan entre los rangos de 1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ a 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$, se observó que a mayores concentraciones se logra una disminución en la contracción de la trama de colágeno y actividad antioxidante⁴.

Debido a que los procesos de inflamación y cicatrización se encuentran estrechamente relacionados entre sí y por las propiedades atribuidas por la medicina popular nuestro objetivo fue estudiar el efecto de los extractos seriados de las hojas del "matico" en algunos ensayos "*in vitro*"⁵ sobre algunos eventos celulares que participan en la cicatrización, postulando que ellos tendrían un efecto favorable en este proceso.

Materiales y métodos

Se estudió el efecto de los extractos seriados de "matico", denominados extracto metanólico global (MEG), diclorometano (DCM), diclorometano columna Sephadex (DCM-S) y metanólico 1 (ME-1). Para la realización de los ensayos en cultivos de fibroblastos, los extractos secos se diluyeron en dimetilsulfóxido

(DMSO) a excepción del HEX el cual fue disuelto en etanol, posteriormente se realizó una segunda dilución con medio de cultivo α -MEM, alcanzando los extractos concentraciones de DMSO y etanol inferiores a 0,1%.

Obtención de cultivos de fibroblastos

Los cultivos de fibroblastos se obtuvieron a partir de biopsias de piel humana normal de adultos sanos sometidos a cirugía plástica convencional, previo consentimiento del paciente. Los fibroblastos se utilizaron desde el 2° al 7° subcultivo.

Ensayos de Proliferación

Se realizó este ensayo para medir el efecto de los extractos en la proliferación celular, a las 24 y 96 horas de incubación, en medio de cultivo α -MEM suplementado con 1% o 10% SFB. Se adicionó a los pozos de 24 placas un número determinado de células (1×10^4 y 2×10^4) con la finalidad de lograr cultivos semiconfluentes de fibroblastos en los pozos. Al cabo de 24 horas se lavó las células y se adicionó medio de cultivo fresco, más los diferentes extractos HEX, DCM, DCM-S, ME-1 y MEG a concentraciones de 5, 10, 50 y $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, a excepción de las células que actuaban como control y con concentraciones diferenciales de SFB de 1% y 10%. A las 24 y 96 horas en presencia de los extractos se midió proliferación mediante uso de reactivo cristal violeta que proporciona tinción diferencial a las células viables.

Posteriormente se determinó la densidad óptica a una longitud de 570 nm mediante el uso de un Lector de Elisa, modelo Elx-800.

Ensayos de depósito de proteínas de matriz extracelular

Para visualizar el depósito de las proteínas colágeno tipo I y fibronectina, se realizaron los siguientes ensayos.

Ensayo de Inmunofluorescencia

Se sembró 4×10^4 células por pozo de 24 platos sobre cubreobjetos estériles en cultivo en α -MEM/10% SFB. A las 24 horas de incubación, se retiró el medio de cultivo reemplazándose por medio fresco, además de la adición de los extractos HEX, DCM, DCM-S, ME-1 y MEG a excepción del control a una concentración de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Al cabo de 9 días, se lavó las células y se incubó las con anticuerpos anti-colágeno tipo I y anti-fibronectina. Luego se lavó y se agregó un 2°

Acpo IgG_{WM} conjugado con FITC en PBS/2% SFB por media hora en oscuridad a 4°C. Se lavó y se fijó las células con 1 mL de etanol absoluto por 10 minutos a 4°C. Los núcleos se tiñeron con 500 μL de yoduro de propidio. La fluorescencia se visualizó mediante microscopía de epifluorescencia, Zeiss® Germany y se registró con cámara digital asociada al microscopio^{6,7}.

Inmunowestern blots

Las células se sembraron en placas de 60 mm a una concentración de $4,5 \times 10^5$ células/placa en α -MEM/10% SFB. Luego de 24 horas de incubación se retiró el medio, se lavó con PBS y luego se reemplazó por medio fresco con 1% SFB sin (control) o con los extractos, HEX; DCM; DCM-S; ME-1 y MEG a una concentración de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$. A los 7 días de incubación las células se lisaron, se tomó una alícuota de cada muestra, con igual cantidad de proteína.

Para identificar el colágeno tipo I se preparó un gel al 6% Tris/glicina SDS-poliacrilamida en el cual se cargó las muestras que fueron sometidas a electroforesis. Luego se electrotransfirió las proteínas a membranas de nitrocelulosa. Posteriormente se bloqueó por 1 hora con leche descremada al 5%, después de lo cual se incubó 1 hora con un Acpo anti-Col I, se lavó 3 veces con TBS/Tween por 5 minutos y luego se incubó con un 2° Acpo anti-IgG_{WM} conjugado con peroxidasa y nuevamente se lavó 3 veces con TBS/Tween. Se adicionó 500 μL del Kit ECL (ECL™ Western blotting analysis system), se expuso a un film de película Kodak por 1 minuto en la oscuridad y se reveló y fijó con líquido de revelado D⁷² y fijador U³ de Fotokina MR. Las bandas obtenidas se digitalizaron y analizaron por densitometría utilizando un Software de análisis de imagen 1 D, Kodax Digital Science, versión 3.0.

Para identificar fibronectina se preparó un gel al 8% Tris/glicina SDS-poliacrilamida y se realizó igual procedimiento utilizado para determinar colágeno tipo I.

Ensayo de Migración

Las células se sembraron en placas de 35 mm a una concentración de 9×10^4 células/placa en α -MEM/10% SFB y se incubaron las células. Una vez alcanzada la confluencia se retiró el medio de cultivo y se reemplazó por α -MEM sin SFB. Luego de 24 horas de incubación sin SFB se hizo una "herida" en la monocapa de fibroblastos, con una punta de micropipeta estéril de 200

μL y se adicionó α -MEM sin (control) o con los extractos de "matico" a concentraciones de 5, 10 y $100 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Se evaluó la capacidad de migración de las células en presencia de los distintos extractos, observándose fotográficamente el cierre de la herida (en el mismo sitio) a las 0, 24 y 48 horas mediante un microscopio de contraste de fase NIKON, modelo TMS-F⁸.

Estadística

Los resultados cuantitativos están expresados como promedio \pm desviación estándar de 3 a 5 experimentos.

Resultados

Efecto de extractos matico sobre la proliferación

Ensayos en presencia de 10% SFB

Se estudió el efecto, a las 24 y 96 horas de cultivo, de distintas concentraciones (5, 10, 50 y $100 \mu\text{g mL}^{-1}$) de todos los extractos sobre la proliferación de fibroblastos en presencia de 10% SFB. Como se observa en la Figura 1 no hubo cambios en la proliferación a las 24 horas, respecto al control con ninguna de las concentraciones ensayadas. A las 96 horas de cultivo, se observó un aumento en la proliferación respecto al control en presencia de $5 \mu\text{g mL}^{-1}$ y $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los extractos DCM y MEG, efecto no observado a concentraciones de $50 \mu\text{g mL}^{-1}$ (datos no mostrados) y $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ con los mismos extractos. Con $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ de ambos extractos, la proliferación fue similar al control. Tampoco se observó variación en la proliferación a las 96 hrs, con los extractos HEX, DCM-S y ME-1 a las concentraciones menores (5 y $10 \mu\text{g mL}^{-1}$) ni con el extracto HEX a la concentración de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$. Con los extractos DCM-S y ME-1 a la concentración de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, si bien el número de células a las 96 hrs fue menor que el control, se mantuvo similar al control de las 24 hrs.

Efecto de extractos de matico en el depósito de proteínas de MEC

Inmunowestern blots

Se estudió el efecto de $\mu\text{g mL}^{-1}$ de los extractos sobre el depósito de fibronectina a los 7 días de cultivo en presencia de 1% SFB. Los resultados están expresados como índices relativos en relación al control (ensayo sin extracto). Como se observa en la Figura 2. El depósito de fibro-

nectina aumentó en un 30% en presencia del extracto ME-1 y en un 15% en presencia del extracto MEG, ambos respecto al control. Sin embargo el depósito de fibronectina disminuyó en 60% en presencia de los extractos DCM y DCM-S y en un 20% en presencia del extracto HEX, ambos respecto al control.

Depósito de colágeno tipo I

Se evaluó el efecto de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ de extractos de matico sobre el depósito de colágeno I (Col I), en cultivos en presencia de 1% SFB. El depósito de Col I aumentó con los extractos DCM, DCM-S, ME-1 y MEG y no ocurrió variación en el depósito con el extracto HEX, respecto al control (Datos no mostrados).

Inmunowestern blots

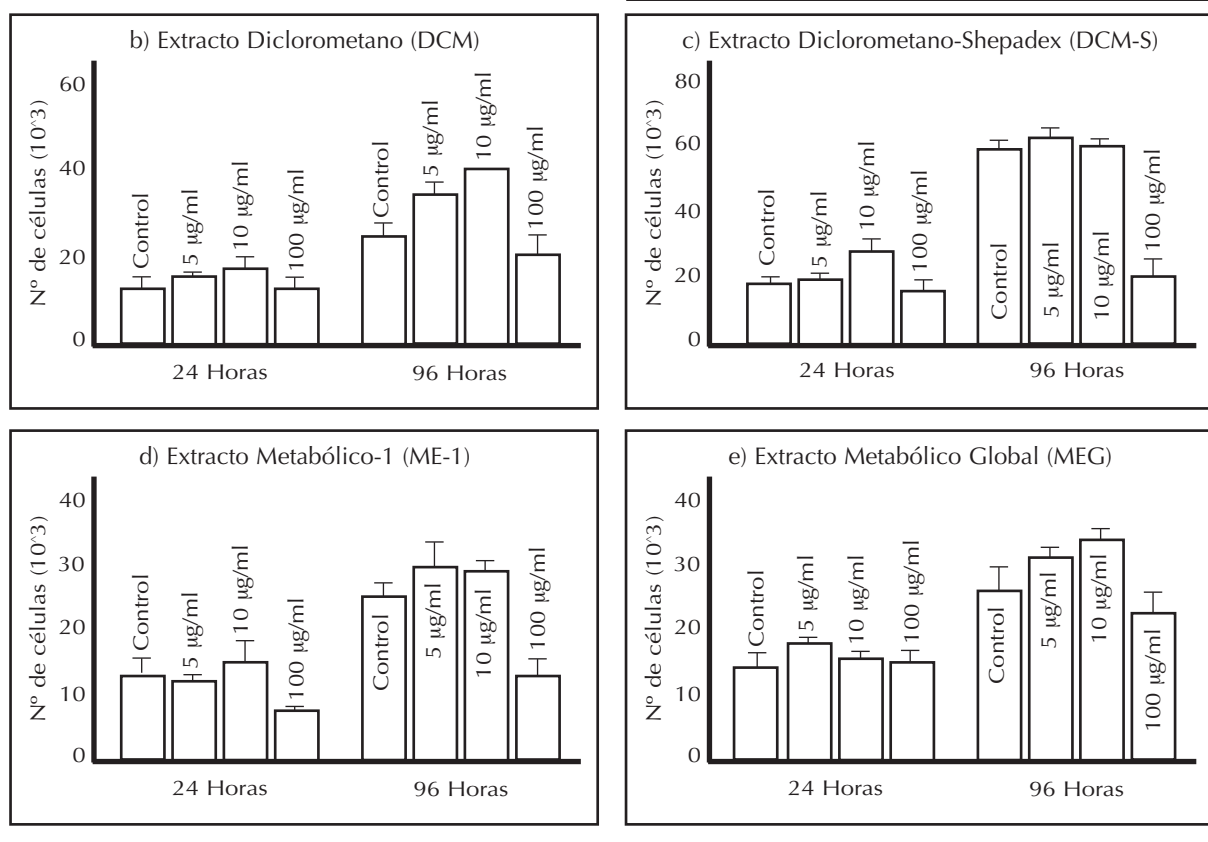
Se estudió el efecto de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los extractos sobre el depósito de Col I, a los 7 días de cultivo y en presencia de 1% SFB. Los resultados están expresados como índices relativos en relación al control (ensayo sin extracto). Como se observa en la Figura 3, el depósito de Col I aumentó en un 60% con el extracto DCM y en un 40% con los extractos DCM-S, ME-1 y MEG y fue similar al control con el extracto HEX.

Efecto de extractos de *Buddleja globosa* HOPE en la capacidad de migración de fibroblastos

Se estudió la capacidad migratoria de fibroblastos de piel humana en cultivo hacia una herida mecánica luego de 24 y 48 horas en ausencia de suero y con 5 y $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los diferentes extractos de matico. Se realizó este ensayo en ausencia de suero, para excluir la influencia de éste en el proceso de la migración de los fibroblastos de piel humana en cultivo. Se observó que a la concentración de $5 \mu\text{g mL}^{-1}$ de los extractos DCM, DCM-S, ME-1 y MEG, (HEX, no se evaluó por razones técnicas) no hubo variación en la capacidad migratoria a las 24 y 48 horas respecto al control (datos no mostrados). Sin embargo como se muestra en las Figura 4, en presencia de $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ se observó un aumento en la capacidad migratoria y cierre de la herida con los extractos ME-1 y DCM, siendo este aumento mayor para ME-1, tanto a las 24 como a la 48 horas. Por otra parte, con los extractos DCM-S y MEG no se observó variación en la migración, la que fue similar al control tanto a las 24 horas (datos no mostrados) como a las 48 horas (Figura 4).

FIGURA 1

Ensayos de proliferación en cultivos de fibroblastos en presencia de los diferentes extractos de *Buddleja globosa* Hope, en medio de cultivo α -MEM suplementado con 10% SFB a concentraciones del extracto de 5, 10 y 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$



Discusión

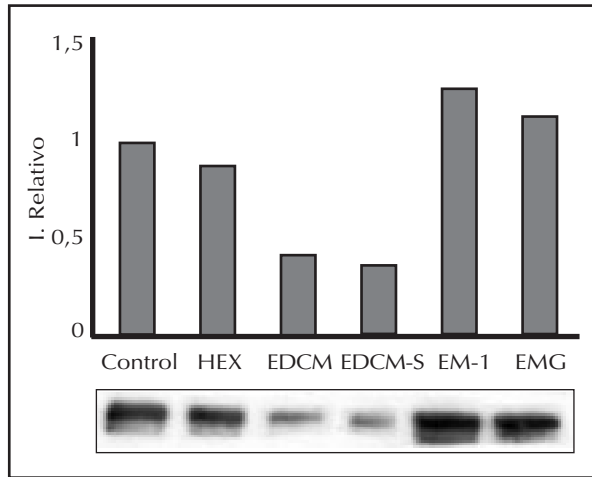
La medicina popular le atribuye a *Buddleja globosa* Hope n.v. "matico", propiedades cicatrizantes^{1,2,4,5}, sin embargo los mecanismos celulares involucrados en dicho proceso no se conocen.

En nuestro estudio, observamos un aumento en la proliferación de fibroblastos de piel humana *in vitro* cuando estos fueron cultivados en presencia de los extractos DCM (apolar) y MEG (polar) por 96 horas, Mensah y cols,

observaron un leve incremento en proliferación pero a 72 horas de cultivo con un extracto acuoso a una concentración menor de 0,1 $\mu\text{g mL}^{-1}$ ³. Según lo reportado en la literatura, estos extractos poseen una variedad de compuestos. Es así que en ambos extractos se determinó la presencia de esteroides (estigmasterol, campesterol, β -sitosterol y glicósido de β -sitosterol) y de triterpenoides (α y β -amirina). En el extracto MEG se encontró además compuestos fenólicos tipo flavonoides y taninos^{9,10}. La presencia de triterpenoides y esteroides en

FIGURA 2

Depósito de fibronectina por Inmunowestern blots

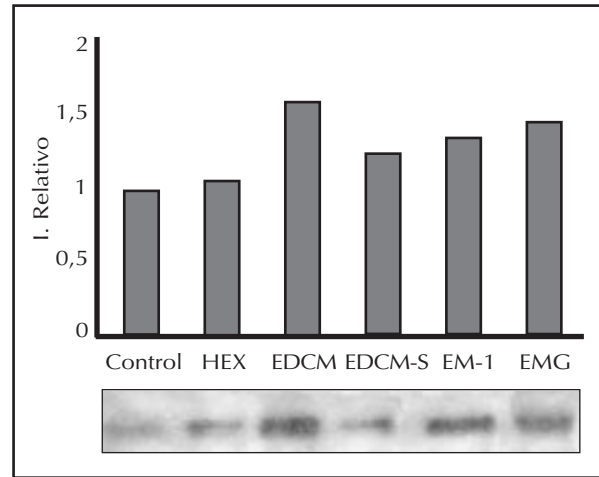


Depósito de fibronectina en cultivos de fibroblastos de piel humana, en medio de cultivo α -MEM tratados con 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de los diferentes extractos de *Buddleja globosa* Hope ensayo realizado a los 7 días de cultivo en α -MEM 1% SFB.

Ensayo de Inmunowestern blots, utilizando un anticuerpo anti FN conjugado con peroxidasa y cuantificación mediante análisis densitométrico, utilizando el Software de análisis de imagen 1 D, Kodak Digital Science, versión 3.0.

FIGURA 3

Depósito colágeno tipo I Inmunowestern blots



Depósito de colágeno I en cultivos de fibroblastos de piel humana, en medio de cultivo α -MEM tratados con 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ de los diferentes extractos de *Buddleja globosa* Hope ensayo realizado a los 7 días de cultivo en α -MEM 1% SFB.

Ensayo de Inmunowestern blots, utilizando un anticuerpo anti FN conjugado con peroxidasa y cuantificación mediante análisis densitométrico, utilizando el Software de análisis de imagen 1 D, Kodak Digital Science, versión 3.0.

ambos extractos sugiere que estos compuestos podrían promover el aumento en la proliferación celular observado por nosotros. No podemos decir si su acción es concertada o si el efecto observado se debe a alguno de estos compuestos en particular, ni si es un efecto directo en proliferación o indirecto como antioxidante como describe Mensah y cols, en sus estudios ya que nosotros no realizamos esas mediciones³, cabe destacar que la concentración de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$ en nuestros estudios no resulta ser citotóxica al contrario hay efecto en proliferación y en otras propiedades favorecedoras de la cicatrización, a diferencia de los extractos analizados por Mensah y cols, en sus estudios³.

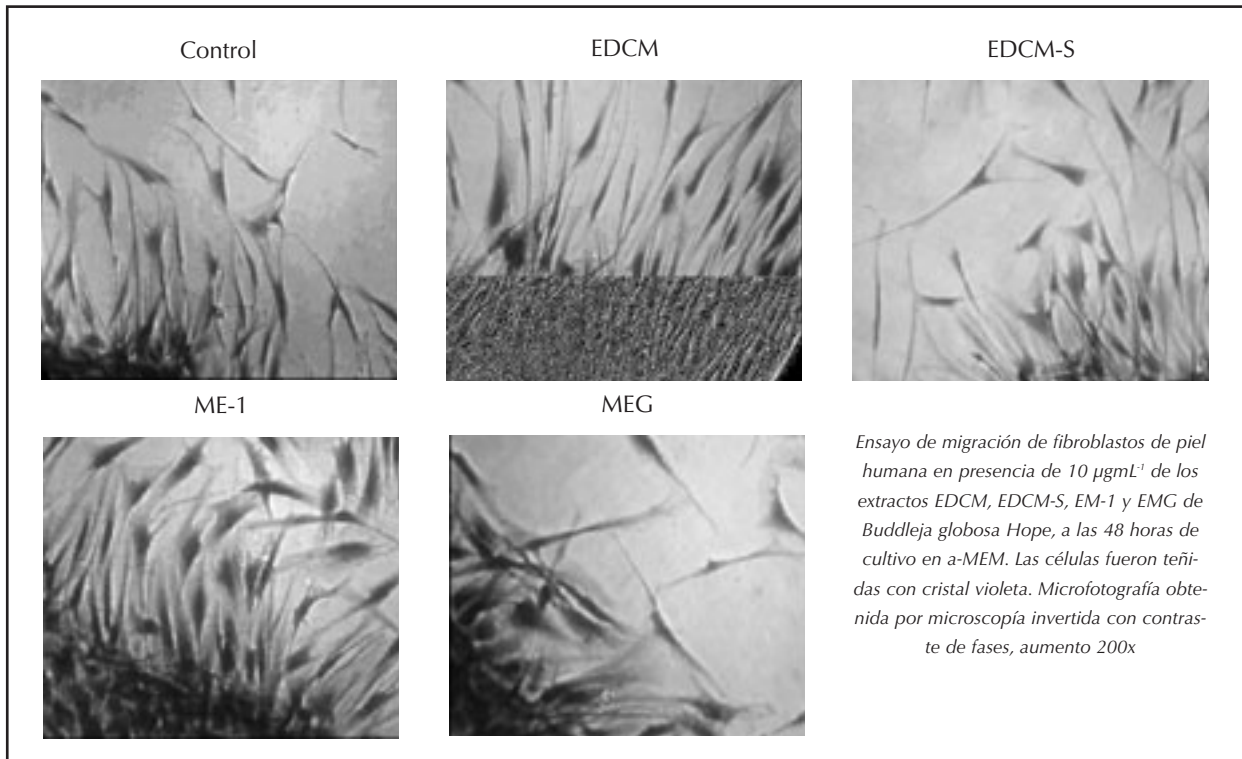
Si bien, no se ha descrito efecto en proliferación para α y β -amirina, que serían los triterpenoides descritos hasta la fecha en ambos extractos, sí se han descrito acciones en la cicatrización y la proliferación celular para otro triterpeno, el asiaticósido, aislado de *Centella* asiática¹¹. En este estudio se observó

aumento en la proliferación celular *in vivo* en cobayos. El aumento en la proliferación de fibroblastos humanos observado en nuestros estudios podría explicarse, al menos en parte, por la similitud estructural que existe entre los triterpenos derivados de *Centella* asiática y de *Buddleja globosa* Hope¹⁰.

Por otra parte, Choi y cols, demostraron en estudios *in vitro* e *in vivo* que la glicoproteína G1G1M1DI2, aislada de *Aloe Vera*, aumenta la proliferación de fibroblastos de piel de ratón¹². Otros autores avalan el uso de extractos vegetales en el proceso de cicatrización, sin que se conozca los compuestos que los conforman y menos aún los responsables de esta acción. Al respecto, Priya y cols, observaron un aumento en la proliferación del tejido granular con el subsecuente aumento en la velocidad de cicatrización de una quemadura tras la aplicación tópica a ratas de un extracto alcohólico de *Datura alba*¹³.

Otro proceso importante en la regeneración de una herida, es el depósito de proteínas de

FIGURA 4
Ensayo de migración



matriz extracelular Col I y FN puesto que permite reestablecer la integridad del tejido. Con el extracto ME-1 aumentó el depósito de ambas proteínas de matriz y con el extracto DCM aumentó el depósito de Col I pero disminuyó el depósito de FN. Si bien ambos extractos provocaron un aumento en el depósito de Col I, el extracto DCM provocó un aumento mayor que el observado con ME-1. La disminución en el depósito de FN provocada por el extracto DCM sugiere que los terpenos y esteroides presentes en éste y no en ME-1^{9,10} pudiesen ser los responsables de dicho efecto.

Por otra parte, datos de la literatura señalan que los radicales libres estarían implicados en una cicatrización defectuosa. En este sentido se ha realizado estudios en diferentes modelos animales y humanos, estudios *in vitro* con fracciones derivadas de un extracto alcohólico de *C. Odorata*, que contenían compuestos fenólicos, se observó una protección del daño oxidativo de fibroblastos y keratinocitos lo cual favoreció la cicatrización¹⁴. El extracto ME-1

que posee compuestos fenólicos tales como flavonoides y taninos de reconocida acción antioxidante, podría también contribuir a una mejor cicatrización a través de aumentar el depósito de Col I y FN. Respecto del depósito de colágeno, existe reportes en la literatura que describen la acción de algunos compuestos y extractos obtenidos de otras especies vegetales. En estudios *in vivo* realizados en cobayos y ratas se observó un aumento del depósito de Col I por acción de diferentes extractos de *Centella* asiática, en uno con asiaticósido, presente en *Centella* asiática administrado tanto por vía oral como por vía tópica¹¹ y otro estudio con extractos diclorometano que contenían triterterpenos, compuestos también presentes en nuestros extractos de "matico"¹⁵. También se describió este efecto en ratas luego de la administración por vía tópica de echinacósido presente en *Echinacea pallida* Nutt¹⁶. Por otra parte, la administración a ratas, por vía tópica, de extractos alcohólicos derivados de diferentes plantas como *Datura alba*¹³, *Terminalia che-*

*bula*¹⁷, *Echinacea purpúrea* y *Echinacea pallida* Nutt¹⁴, provocó también un aumento en el depósito de Col I, también se realizó estudios *in vivo* en ratas diabéticas observándose que con el extracto de *Lithospermum erythrorhison* aumento la cicatrización y la síntesis de colágeno a concentraciones de 0,2 a 2%, efecto no observado a mayor concentraciones de 2%¹⁸. Por lo tanto el aumento en el depósito de Col I no sería un evento determinado por un grupo químico específico pudiendo ser modulado por diferentes tipos de compuestos de diversidad estructural, situación observada también en nuestros estudios en los cuales el depósito de Col I aumentó, en diferente magnitud, frente a la acción de todos los extractos a excepción del extracto HEX, que corresponde a la fracción más apolar y que no modificó dicho depósito.

Finalmente se estudió el efecto de extracto de "matico" sobre la migración celular. Los resultados obtenidos indican que ME-1 provocó el mayor aumento en la migración de los fibroblastos. Datos de la literatura señalan que una disminución del depósito de FN se relaciona con una disminución en la migración celular²⁰, por lo tanto un aumento de ésta podría ser consecuencia de un aumento en el depósito de FN como el observado con ME-1 y no un aumento en la proliferación ya que este extracto no favorece este evento.

En estudios realizados con la glicoproteína G1G1M1DI2 aislada de *Aloe vera* se observó un aumento en el depósito de FN, en proliferación y en la migración de fibroblastos en cultivo¹². ME-1 podría entonces actuar por dos vías, ya sea directamente favoreciendo la migración como G1G1M1DI2 y/o favoreciendo la migración indirectamente por aumento en el depósito de FN, también descrito para G1G1M1DI2. Un efecto contrario al observado en nuestros estudios se obtuvo al realizar un "screening" con una variedad de compuestos naturales con el fin de encontrar compuestos con acciones antitumorales. Los resultados señalaron que el flavonoide canferol inhibió la migración de células tumorales²¹. Sería por tanto interesante evaluar el efecto de flavonoides aislados de nuestros extractos sobre la migración para conocer si estos compuestos producen un aumento en la migración como observamos

con el extracto ME-1 sin fraccionar o produce una inhibición como lo observado por Ogasawara y cols.

Bibliografía

1. Muñoz M, Barrera E, Meza I. El uso medicinal y alimenticio de plantas nativas y naturalizadas de Chile. Publicación Museo Nacional de Historia Natural, Santiago, Chile (1981) 33: 3-89.
2. Houghton PJ. Ethnopharmacology of some *Buddleja* species. J. Ethnopharmacol. (1984) 11: 293-308.
3. Mensah AY, Sampson PJ, Houghton PJ, Hylands PJ, Westbrook J, Dunn M, Hughes MA, Cherry GW. Effects of *Buddleja globosa* leaf and its constituents relevant to wound healing. J. Ethnopharmacol. (2001) 77: 219-226.
4. Mensah AY, Houghton PJ, Hughes M, Cherry G. In-vitro investigation of the wound-healing properties of *Buddleja globosa*. J. Pharm. Pharmacol. (1998) 50:83.
5. Houghton PJ, Hylands PJ, Mensah AY, Hensel A, Deters AM. In vitro test and ethnopharmacological investigations wound healing as an example. J. Ethnopharmacol. (2005) 100: 100-07.
6. Reyes X. (1999) Estudio de la contribución del estroma de la médula ósea en la proliferación de la célula plasmática del mieloma múltiple. Memoria para optar al título de Bioquímico. U. de Chile, Santiago.
7. Otille J y Hocking. Denise Fibronectin Polymerization Regulates the Composition and Stability of Extracellular Matrix Fibrils and Cell-Matrix Adhesions. Molecular Biology of the Cell (2002) 13; 3546-3559.
8. Martínez J, Fuentes M, Cambiazo V, Santibáñez JF. Bone extracellular matrix stimulates invasiveness of estrogen-responsive human mammary MCF-7 cells. Int. J. Cancer (1999) 83: 278-282.
9. Vargas L. (2000) Evaluación de las actividades analgésica y antiinflamatoria de *Buddleja globosa* Hope, *Buddlejaceae*. Formulación de un preparado dermatológico. Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico. U. de Chile, Santiago.

10. Rosales L. (2003) Estudio químico, evaluación de las actividades analgésica y antiinflamatoria de un extracto farmacológicamente activo de *Buddleja globosa* Hope. Diseño de diversas formulaciones de uso tópico. Memoria para optar al título de Químico Farmacéutico. U. de Chile, Santiago.
11. Shukla A, Rasik AM, Jain GK, Shankar R, Kulshrestha DK, Dhawan BN. In vitro and in vivo wound healing activity of asiaticoside isolated from *Centella asiatica*. J. of Ethnopharmacol. (1999) 65:1-11.
12. Choi SW, Son BW, Son YS, Park Lee SK y Chung MH. The wound-healing effect of a glycoprotein fraction isolated from aloe vera. British Journal of Dermatology (2001) 145:535-545.
13. Priya SK, Gnanamani A, Radhakrishnan N, Babu M. Healing potential of *Datura alba* on burn wound in albino J. of Ethnopharmacol. (2002) 83 :193-199.
14. Phan T, Whang L, See P, Grayer R, Chan S, Kee S. Phenolic Compounds of *Chromolaena odorata* Protect Cultured Skin Cells from Oxidative Damage: Implication for Cutaneous Wound Healing. Biol. Pharm. Bull. (2001)12 :1373-1379.
15. Bomte F, Dumas M, Chaudagne C, Reybeck A. Influence of Asiatic Acid, Madecassic Acid, and Asiaticoside on human Collagen I Synthesis . *Planta Med.* (1994) 60, 133-135.
16. Priya K, Arumugan G, Rathinam B, Wells A, Baby M. *Celosia argentea* Linn. Leaf extract improved wound healing in a rat burn wound model. *Wound Rep. Reg.* (2004)12, 618-625.
17. Speroni E, Govoni P, Guizzardi S, Renzulli C, Guerra MC. Anti-inflammatory and cicatrizing activity of *Echinacea pallida* Nutt. Root extract. J. of Ethnopharmacol. (2002) 79:265-272.
18. Fujita N, Sakagushi I, Kobayashi H, Ikeda N, Kato Y. An extract of the root of *Lithospermum erythrorhizon* accelerates wound healing in diabetic mice. *Biol. Pharm. Bull.* (2003) 26, 329-335.
19. Suguna L, Singh S, Sivakumar P, Sampath P, Chandrakasan G. Influence of *Terminalia chebula* on Dermal Wound Healing in Rats. *Phytother. Res.* (2002) 16:227-231.
20. Greiling D y Clark R. Fibronectin provides a conduit for fibroblast transmigration for collagenous stroma into fibrin clot provisional matrix. *Journal of Cell Science* (1997) 110,861-870.
21. Ogasawara M, Matsubara T, Susuki H. Screening of Natural Compounds for Inhibitory Activity on Colon Cancer Cell Migration. *Biol. Pharm. Bull* (2001) 6: 720-723.

Modelo de gestión de la Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador en la red asistencial

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:40-44

Elena Sepúlveda ME

Farmacéutico Asistencial. Jefe de Farmacia. Subdirectora apoyo diagnóstico terapéutico

Correspondencia:
E-mail:

Introducción

El Hospital del Salvador pertenece al Servicio de Salud Metropolitano Oriente de la Región Metropolitana de Santiago. Es un hospital base de adultos con una dotación de 426 camas y una producción de 22.000 egresos al año que se distribuyen en Producción Clínica de acuerdo a complejidad en: intensiva (1.14%), alta (10.89%), mediana (36.75%) y baja (51.22%) con un case mix de 1,65 .

La Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador para dar cuenta a esta complejidad y producción clínica implementará un modelo de Gestión Farmacéutica que de respuesta a las exigencias actuales de la Reforma de Salud y la Autogestión de los Hospitales Públicos que dice relación a diseñar un modelo de atención a los pacientes que se atienden en dicho establecimiento hospitalario que establezca una relación más directa del farmacéutico con el paciente diseñando estrategias tendientes a establecer procesos, funciones y tipo de atenciones en la Farmacia para diseñar indicadores

que permitan monitorizar estas atenciones farmacéuticas a los pacientes y realizar una gestión de los procesos por resultados.

En el marco del nuevo Modelo de Gestión de los Hospitales se establecen estructuras organizacionales modernas que permitan gestionar un centro de salud por resultados, orientado a los objetivos planteados.

Bajo este concepto se crea en la gestión directiva del Hospital una Sub Dirección la cual se responsabiliza de la producción intermedia y da respuesta a la demanda de los servicios clínicos finales .

En el Hospital del Salvador se crea la Sub Dirección de Apoyo Diagnóstico Terapéutico la cual tiene dentro de sus funciones "Establecer un marco organizacional, políticas y normas relacionadas con los procesos clínicos, procesos de diagnósticos, procedimientos y farmacoterapia de los pacientes del HDS", y que también debe "Asegurar la continuidad de apoyo diagnóstico y terapéutico de pacientes del intra y extra Establecimiento, en coordinación con la Red Asistencial.

El desarrollo de la Farmacia Asistencial en el ejercicio de la profesión farmacéutica se ha ido fortaleciendo con los años, impulsado por distintos factores como, nuevos programas curriculares de la carrera de química y farmacia, el crecimiento de los centros asistenciales, la especialización en distintas áreas, el desarrollo de nuevas tecnologías y la necesidad de utilizar los recursos de manera eficiente.

Sin embargo, el desarrollo no guarda estrecha relación con la generación de Normas y Procedimientos que enmarquen esta actividad en los centros asistenciales, tanto públicos como privados, menos aún, cuando en Chile, estamos en plena reforma de salud y la actividad de la Unidad de Farmacia Asistencial es considerado dentro de los objetivos sanitarios, aunque no explícitamente.

Lo mismo ocurre en el nuevo proceso de acreditación, que considera a la Farmacia Asistencial un servicio de apoyo clínico que debe cumplir con exigencias de calidad, difíciles de alcanzar, cuando no se cuenta con los recursos humanos, físicos y de equipamiento necesarios para asegurar una atención segura y de calidad al paciente.

En relación a lo anterior se establece a través de esta Sub Dirección un Modelo de Gestión de la Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador para optimizar los procesos relacionados a la cadena de distribución de los productos farmacéuticos y dispositivos médicos de acuerdo a los requerimientos del actual Sistema de Salud, y para entregar una propuesta de funcionamiento de las Unidades de Farmacia en relación a un Modelo de Atención Farmacéutica.

Se pretende garantizar a través de la actividad de la Farmacia Asistencial la **Atención Farmacéutica** los siguientes aspectos:

– **Responsabilidad:** Asumir una parte importante de la responsabilidad en la provisión y resultados de la terapia farmacológica en los pacientes, en términos de: calidad, eficacia, seguridad y disponibilidad oportuna de los medicamentos.

– **Integralidad:** Integrar todos los aspectos relacionados con la efectividad y eficiencia final de los tratamientos (selección, prescripción, producto, dispensación, seguimiento, etc.)

– **Integración:** Interaccionar en forma efec-

tiva, horizontal y verticalmente, con el resto de estructuras de Red de atención de Salud y con el usuario.

Respecto al cumplimiento de estas garantías el **Farmacéutico Asistencial** ofrece al equipo de salud y al usuario de la Red Asistencial:

- Incidir en la mejor decisión clínica (minimizar riesgos, maximizar efectividad y eficiencia).
- Incidir sobre la accesibilidad al producto seleccionado en las mejores condiciones.
- Garantizar la mejor utilización de los medicamentos.
- Garantizar conjuntamente con el médico y otros profesionales el mejor resultado posible de la terapéutica.

Modelo de Atención de la Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador

El Modelo de Farmacia desarrollado para el Hospital del Salvador, se establece de acuerdo al tipo de usuario y el servicio que ofrece, y está conformado por tres tipos de atención:

1.- Atención abierta:

Mediante la Atención Abierta de la Unidad de Farmacia se desarrolla la atención a usuarios ambulatorios con patologías agudas o crónicas, provenientes las consultas médicas de especialistas, atención domiciliaria y hospital de día, proporcionando el tratamiento farmacológico requerido. El éxito de dicha terapia no reside solamente en garantizar la disponibilidad de los medicamentos al usuario, sino que dependerá también de la **adherencia al tratamiento** por parte de éste, la cual documentadamente mejora como resultado de la aplicación de un Programa de Atención Farmacéutica que integre:

- Educación al usuario respecto a patología y terapia medicamentosa.
- Ajuste horarios de administración de medicamentos en forma individualizada.
- Evaluación de interacciones y efectos adversos.
- Seguimiento farmacológico.
- Evaluación de cumplimiento farmacológico.

El marco de aplicación de este programa estará dado de acuerdo a complejidad de patologías tratadas.

Para el cumplimiento de los objetivos antes mencionados se debe disponer de un sistema informático con perfil farmacológico “en línea”

para conocer la trazabilidad de sus terapias a lo largo de toda la Red que permita acortar el tiempo de espera de los usuarios para la entrega de sus medicamentos y evitar la duplicidad en la entrega de los mismos. Se deben considerar ventanillas de atención al usuario en cantidad suficiente y diferenciadas de acuerdo a la etapas de atención: recepción y entrega de fármacos, e idealmente disponer de un box de atención directa al usuario en los cuales el profesional Químico Farmacéutico desarrollará el Programa de Atención Farmacéutica antes mencionado.

2.- Atención cerrada:

La Atención Cerrada de la Unidad de Farmacia está orientada a atender a todos los usuarios que requieren un Servicio Farmacéutico durante su hospitalización, dispensando su farmacoterapia oral lista para ser administrada e idealmente los antibióticos de uso restringido y/o en dosis menores a la presentación original reconstituídos en circuito cerrado para su administración vía parenteral hasta las estaciones de enfermería. El sistema de dispensación de medicamentos de la atención cerrada es a través del sistema de dosis unitaria diaria.

Además se deberá entregar los medicamentos prescritos al alta con la correspondiente educación al paciente respecto a asumir eficiente, responsable y correctamente el **cumplimiento de su terapia farmacológica y los registros correspondientes**.

Cabe mencionar que en esta Farmacia de Atención Cerrada se desarrolla además de la dispensación de los medicamentos, la **producción** de aquellos preparados magistrales estériles y no estériles de la Unidad de Farmacia en un **Área Centralizada de Preparados Estériles** (nutrición parenteral, quimioterapias, colirios, adición de solventes absolutos como Antibióticos, etc.) y **Área de preparados no estériles** (Cápsulas, jarabes, soluciones orales) con la finalidad de entregar al usuario su medicación en dosis individualizada, ajustada a sus requerimientos, especialmente aquellos usuarios oncológicos, geriátricos, pediátricos o cuando sus condiciones fisiológicas así lo requieran.

Considerando el concepto moderno de atención al usuario hospitalizado, la individualización de las terapias y dosis por paciente, y la participación del profesional Químico

Farmacéutico en el equipo de salud se incorpora el concepto de **Farmacia Clínica** como una labor permanente, independiente del accionar en la Farmacia de Atención Cerrada, efectuada por el Químico Farmacéutico en los Servicios Clínicos, en directa relación con el usuario y el equipo de salud. Desarrollará principalmente aspectos como: fármaco vigilancia, farmacología clínica, farmacodinamia y farmacocinética.

Para el funcionamiento de esta Farmacia se requiere de un sistema informático **"en línea"**, que debiera incorporar **la prescripción médica, la validación farmacéutica electrónica y un software de prescripción** lo que garantiza al usuario el uso correcto y eficiente de los medicamentos durante su hospitalización. Este software debe estar en interfase con GRD para conocer el uso real de los medicamentos asociados a complejidad del paciente proporcionando información para la Gestión Clínica del Gasto de Farmacia.

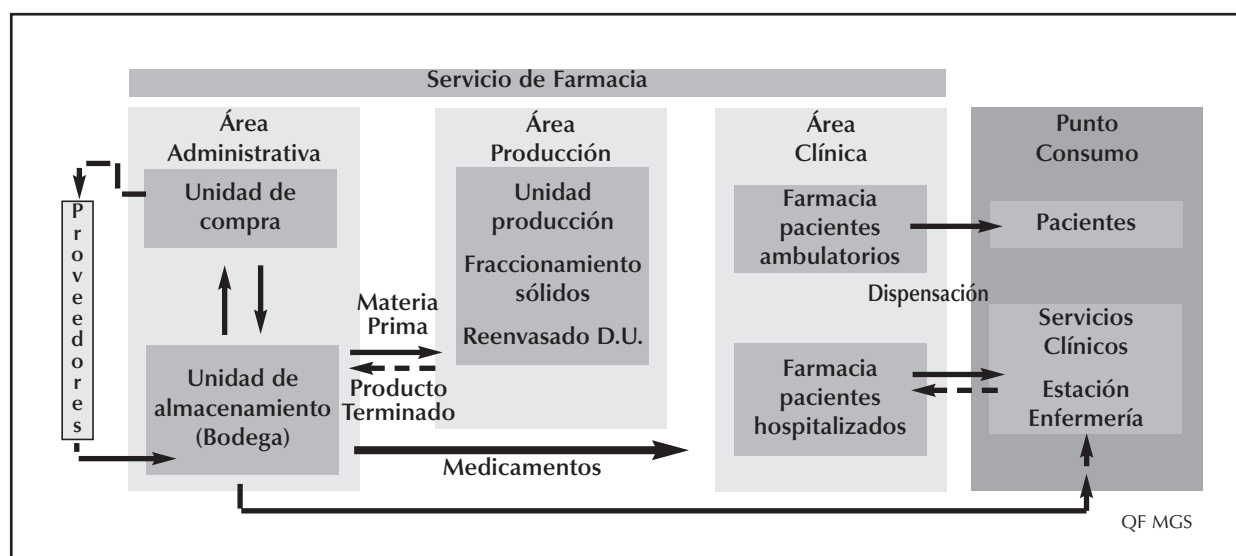
3.- Atención de urgencia:

La Unidad de Farmacia de acuerdo a la complejidad del establecimiento debe disponer de una atención durante las 24 hrs. de los servicios farmacéuticos requeridos por el establecimiento, eliminando así todos aquellos botiquines distribuidos por el hospital y responsabilizándose de la farmacoterapia de los pacientes en **"el momento"** de la indicación médica.

Actualmente existen **sistemas de dispensación semi automatizados** que se justifica localizar en servicios de atención de urgencia como unidades de paciente crítico, pabellones, emergencia, los que pueden contener medicamentos y dispositivos médicos bajo la administración y supervisión del Servicio de Farmacia quien deberá reponer y ejercer control de éstos en los puntos de uso, a través de registros informáticos acerca del uso de medicamentos y dispositivo médico en todas sus fases (trazabilidad del proceso), ejemplo: persona que retira, paciente para el cual se retira, etc. Aporta información en línea a la cuenta corriente del paciente lo que permite disponer de información para la gestión de los recursos farmacéuticos.

Para estos tres tipos de atención como ya se ha mencionado se requiere de un sistema informático por definición **"en línea"**, integrando la información de las transacciones desde el

FIGURA 1
Flujograma de la Unidad de Farmacia



Distribución Directa de Dispositivos Médicos al lugar de consumo

ingreso de medicamentos e insumos clínicos a las bodegas activas de las unidades de Farmacia hasta su dispensación individualizada en el punto de consumo sea este Consultorio u Hospital .

Aplicación del modelo de gestión farmacéutica

La Unidad de Farmacia del Hospital del Salvador aplicará para su funcionamiento el Modelo de Gestión Farmacéutica diseñado para su funcionamiento que incorpora y define cinco procesos los cuales deben estar presentes en el desarrollo de los tres tipos de atención al usuario; atención abierta, atención cerrada y atención de urgencia.

En la Figura 1 se define el flujograma de los procesos para el Servicio de Farmacia, base para el Modelo de Gestión Farmacéutica.

Los procesos involucrados en la cadena de distribución de medicamentos y dispositivos médicos desde su adquisición hasta el punto de consumo directo son: Logística, Asistencial, Clínica, Gestión y Docencia e Investigación

La atención en una Unidad de Farmacia debe evolucionar del concepto de “**distribución**” al concepto de “**dispensación**” y orientada al tipo de paciente, es decir **agregar valor** a

la cadena de distribución garantizando una supervisión directa en todas sus etapas por un profesional quien a través de la “**Atención Farmacéutica**” orientada al paciente, equipo de salud y comunidad respecto al adecuado uso de los medicamentos y dispositivos médicos respecto a composición química, estabilidad, almacenamiento, esterilidad, posología etc.

El Modelo de Gestión Farmacéutica considera conceptos estructurales y funcionales modernos, con tecnología de última generación en las Unidades de Farmacias que garantizan el cumplimiento del alto estándar de calidad requerido para la complejidad de este Servicio de Salud ya que concentra la patología de cuatro Institutos de Referencia Nacional y tres Hospitales de mediana y alta complejidad.

Para aplicar este Modelo de Atención en la unidad de Farmacia se diseñó el **modelo de gestión farmacéutica** el cual contempla los siguientes procesos en los distintos niveles de atención dependiendo de la complejidad del establecimiento de la red asistencial.

a. Gestión Farmacoterapéutica: Desde la adquisición hasta la administración y cumplimiento de la farmacoterapia, con garantías de calidad en los procesos, desarrollo de indicadores e información para la gestión clínica.

b. Logística Farmacéutica: Desde la adquisición, almacenamiento y distribución al punto de consumo.

c. Asistencial: Desde la selección, elaboración y/o acondicionamiento y dispensación.

d. Clínico: Desde la validación farmacológica de la receta hasta la monitorización al alta de la farmacoterapia supervisando además la administración de los medicamentos.

e. Docencia e Investigación: Desarrollo de programas de docencia a los alumnos de la carrera de Farmacia y capacitación de alumnos de cursos de auxiliares paramédicos de Farmacia, Enfermería, etc. Desarrollo de un centro de formador de especialistas farmacéuticos en la especialidad de **farmacia asistencial**. Participación en el desarrollo de estudios clínicos relacionados con medicamentos en conjunto con los Servicios Clínicos.

Estos procesos deben contar con un soporte

informático diseñado en línea y con un programa de aseguramiento de la calidad en cada uno de ellos.

La dependencia de la Unidad de farmacia en esta Subdirección de Apoyo permite ubicarla como unidad intermedia ya que los procesos que en la farmacia de desarrollan son transversales a la organización y se espera contar con registro de la actividad farmacéutica que se traducirá en disponer de datos para la gestión clínica como Costo por tipo de atención, costo por receta, costo por patología, costo por paciente, costo por protocolo definido de alguna patología y conocer además a través del seguimiento terapéutico el cumplimiento de los protocolos terapéuticos establecidos en el hospital por especialidad médica y complejidad de la patología .

Se pretende establecer indicadores de gestión farmacéutica que permitan monitorizar y conocer la tendencia año a año y relacionarla a la complejidad de la atención prestada.

Carta al Director

Consultas farmacoterapéuticas en plantas con dosis unitaria

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;2:46

Sr. Director:

El sistema de distribución de medicamentos en dosis unitaria supone siempre una oportunidad para integrar al farmacéutico de Hospital y convertirlo en referente en cuanto a las dudas de medicación que puedan surgir en la actividad diaria.

En este sentido, hemos registrado las consultas que durante 2 meses de una forma espontánea se formulaban al Área de Dosis Unitaria analizando su temática, complejidad, frecuencia y la categoría profesional del personal sanitario que las realizaba.

Las consultas se clasificaron en dos grupos: a) consultas de respuesta directa, esto es, las que se contestaron inmediatamente por parte del farmacéutico del Área de Dosis Unitaria, y b) consultas complejas, que fueron trasladadas al Centro de Información de Medicamentos (CIM) del servicio de farmacia del hospital para su posterior resolución.

En el citado periodo se registraron un total de 67 consultas de las cuales 45 (67% del total) resultaron ser de respuesta directa frente a 22 (33%) que fueron resueltas por el CIM.

Atendiendo a su temática, 28 se refirieron a la disponibilidad de medicamentos en el hospital y su equivalencia terapéutica; 23 a administración de medicamentos; 11 trataban sobre interacciones medicamentosas; y otras 5 de temas varios. 56 fueron formuladas por personal de enfermería y 11 por médicos del centro.

A partir de los resultados anteriores consideramos que el farmacéutico del Área de Dosis Unitaria es un referente para las consultas fármaco-terapéuticas del personal médico y de enfermería y que además de su propio papel como informador, contribuye a dar a conocer el CIM del Hospital a través de la transmisión de las consultas de mayor complejidad. Cabe destacar que el personal de enfermería es el principal demandante de información, principalmente sobre la disponibilidad de medicamentos y sobre temas de administración.

Cordero-Cruz AM*, Aguilera-Vizcaíno MJ*, Ferrari-Piquero JM, Jiménez-Cerezo MJ***, Herreros de Tejada A******

*Residente de Farmacia Hospitalaria de 2º año

**Jefe de Sección

***Farmacéutica Adjunta

****Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid

Correspondencia: Cordero-Cruz AM
Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre
Avda. de Córdoba, s/n
28041 Madrid
E-mail: anamariac.c@hotmail.com



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