

REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 21 - N° 4 - 2011

Editorial

El alma de la Farmacia
Castillo B

153

Originales

Efectividad de antiparasitarios en niños con parasitosis intestinales
de un hospital de Cartagena (Colombia)

ALVIZ AMADOR A, CARABALLO MARIMON R, OCHOA NARVAÉZ O

157

Estudio de la utilización de medicación concomitante al tratamiento
antipsicótico en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos
en Sevilla

AGUILAR-DE-LEYVA A, CARABALLO RODRÍGUEZ I, HERRERA CARRANZA J

163

Revisión de la indicación y la eficacia de citostáticos orales en un hospital
de tercer nivel

GÓMEZ PÉREZ M, CASTILLO BAZÁN E, BONILLA PORRAS M, SAAVEDRA GARCÍA I

171

Revisión

Farmaconutrientes: evidência clínica actual
MARTINS C

177

Artículo Especial

Farmacogenómica y atención farmacéutica: "La Genética como pilar básico
de las Ciencias Farmacéuticas"

CORNO A, CORNO JA, CORNO C

187

Nota de Prensa

Cátedra de Atención Farmacéutica

195

Disponible en Internet: www.revistadelaofil.org

Incluida en Índice Médico Español (IME)
Incluida en Free Medical Journal

O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

Disponible en Internet
www.revistadelaofil.org

Incluida en Índice Médico Español (IME)
Incluida en Free Medical Journal

Directora

Mercedes Campo Angora

Subdirector

José Miguel Ferrari Piquero

Comité Editorial

Manuel Machuca González. España
Elisa Rabito de Pino. Paraguay
Jaime Román Alvarado. España
María Lurdes de Santos Miranda. Portugal
Carmen Sandoval Moraga. Chile

Comité de Redacción

Ana Álvarez Díaz
Benito del Castillo García
Ismael Escobar Rodríguez
José Espejo Guerrero
M^a José Fáus Dader
Borja García de Bikuña
Pilar Gomis Muñoz
Ana Herranz Alonso
Alberto Herreros de Tejada
Mariano Madurga Sanz
Eduardo Mariño Fernández
Diego Marro Ramón
Joaquín Ronda Beltrán
Martha Milena Silva Castro
Mauro Silveira de Castro



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

Son sus OBJETIVOS:

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

Junta Directiva de la Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.) 2010-2012

Presidente

*Manuel Machuca González
E-mail: mmachucag@gmail.com*

Vicepresidenta

*Elisa Rabito de Pino
E-mail: mrabito@ips.gov.py*

Secretario General

*Jaime Román Alvarado
E-mail: jaimeroman@redfarma.org*

Tesorera

*María Lurdes de Santos Miranda
E-mail: maria.l.miranda@ulsna.min-saude.pt*

Presidenta Anterior

*Carmen Sandoval Moraga
E-mail: csandoval@unab.cl*

Ex-Presidentes

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

Colombia/EE.UU.

José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)
Brasil

†Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)
México

Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)
España

Zully Moreno de Landivar (2000-2002)
Bolivia

Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)
Puerto Rico

Yaritza Castillo (2002-2003)
Venezuela

Antonio Ñesta García (1990-1992)
España

Martha Nelly Cascavita (2003-2006)
Colombia

Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)
Chile

Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)
Honduras

Ana María Menéndez (1994-1996)
Argentina

Carmen Sandoval Moraga (2008-2010)
Chile

Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)
España

Delegados (2010-2012)

Argentina
Fabián Pardón
E-mail: fpardon@anlis.gov.ar

Ecuador
Ketti Sacoto Aciaga
E-mail: kettysacoto@yahoo.com

Paraguay
Nilda Ortiz
E-mail: nildaortiz11@gmail.com

Bolivia
Ana María Blanco
E-mail: marionnblanco@yahoo.com.ar

El Salvador
Wendi Osorio
E-mail: wendiosorio@hotmail.com

Perú
Teresa Zamame Zatta
E-mail: telisza2000@yahoo.com

Brasil
Mauro Silveira Castro
E-mail: decastro.mauro@gmail.com

España
Mariano Madurga
E-mail: mmadurga@aemps.es

Portugal
Ana Gusmao
E-mail: agusmao@esteve.es

Chile
Liliana Jorge
E-mail: ljorge@davila.cl

Guatemala
Óscar Cobar Pinto
E-mail: ocoabar@gmail.com

Puerto Rico
Wanda T Maldonado
E-mail: wanda.maldonado1@upr.edu

Colombia
Yadira Parrado
E-mail: yadiraparradof@hotmail.com

Honduras
Pendiente de renovación

México
Raymundo Escutia Gutiérrez
E-mail: raymundostereo@yahoo.com

República Dominicana
Ana Isabel Herrera
E-mail: anaisabelhp@hotmail.com

Costa Rica
Isela Araya Piedra
E-mail: iselaaraya@hotmail.com

Nicaragua
Roger González González
E-mail: rgonzalez@unan.edu.ni

Uruguay
Washington Díaz
E-mail: wdiaz@adinet.com.uy

Cuba
Zeina Mirella Bárzaga Arencibia
E-mail: zebaa@finlay.cmw.sld.cu

Panamá
Leida Barrios
E-mail: leidab_@hotmail.com

Venezuela
Magaly Pedrique
E-mail: pedriquem@hotmail.com

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 OFIL todos los trabajos originales, así como los artículos de revisión o de opinión, cartas al director y otros artículos especiales que traten temas relacionados con farmacia hospitalaria, farmacia comunitaria, docencia e investigación y administración sanitaria, y en general todos los relativos a la profesión farmacéutica.

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 manuscritos que no se consideren apropiados para la publicación, así como de proponer a los autores las posibles modificaciones.

Presentación de trabajos

Todos los artículos se enviarán a la dirección de correo electrónico: publicacion@revistadelao-fil.org o a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales" para su revisión por parte del Comité de Redacción.

Junto al manuscrito se deben enviar:

- 1) Una **carta de presentación** en la que el primer autor explique en 3 o 4 líneas cual es, a su juicio, la aportación del trabajo que presenta.
- 2) Una **declaración de autoría y cesión de derechos** firmada por todos los autores (enviar por Fax: 34-91 3908005), según el siguiente modelo: Los autores, abajo firmantes, declaran que el trabajo titulado: "....." es un trabajo original; que no ha sido previamente publicado; que todos ellos han contribuido a su elaboración; que han leído y aprobado el manuscrito remitido y que, en caso de ser publicado, transfieren todos los derechos de autor al editor, sin cuyo permiso no podrá ser reproducido ni total, ni parcialmente.

Los **manuscritos** deben elaborarse según las siguientes normas:

- 1) El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno Windows.
 - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño 12 puntos.

- b) Espaciado interlineal: Doble.
- 2) Los artículos podrán ser enviados en lengua española o portuguesa (idiomas oficiales de la OFIL) y también en lengua inglesa.
- 3) Todas las páginas irán numeradas consecutivamente, empezando por la del título.
- 4) En la primera página deberá constar:
 - a) Título del trabajo.
 - b) Título reducido (máximo de diez palabras) para la portada de la Revista, en el caso de que sea necesario.
 - c) Nombre completo y apellidos del autor o autores.
 - d) Centro de trabajo del autor o autores.
 - e) Título académico del autor o autores (Doctor en Farmacia, Doctor en Medicina, Licenciado en Ciencias Químicas, etc.).
 - f) Cargos del autor o autores en su centro de trabajo.
 - g) Dirección postal completa y **correo electrónico** del primer autor.
- 5) En su segunda página debe constar:
 - a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del trabajo y en los artículos originales debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito. Máximo 250 palabras.
 - b) Palabras clave en español (de tres a diez). Se deben emplear términos MeSH del Index Medicus. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/meshbrowser.cgi>.
- 6) En su tercera página debe constar:
 - a) Título del trabajo en inglés.
 - b) Abstract en inglés.
 - c) Key words en inglés.

Tipos de artículos

Editorial

Artículo de opinión elaborado por expertos, a solicitud de la Dirección, sobre temas de interés en el ámbito de la Farmacia.

Originales

Artículos de investigación con estructura de trabajo científico con los siguientes apartados: introducción (mencionando los objetivos del trabajo), material y métodos, resultados, discusión y conclusiones. La extensión máxima del texto será de ocho páginas.

Revisiones

Revisiones bibliográficas objetivas sobre un tema concreto. La extensión máxima del texto será de ocho páginas.

Cartas al director

En esta sección se incluyen observaciones científicas, formalmente aceptables, sobre cualquiera de los temas de la Revista, así como aquellos trabajos que por su extensión reducida no se adecuen a la sección de originales. La extensión máxima del trabajo será de dos páginas, con un máximo de diez referencias bibliográficas.

Artículos especiales

Artículos sobre un tema de particular interés o actualidad, generalmente por encargo del Equipo Editorial.

Referencias

La bibliografía aparecerá, bajo ese epígrafe, al final del trabajo con numeración correlativa en superíndice que indique el orden de aparición en el texto.

Sólo se incluirán las referencias que supongan una aportación relevante al texto, evitando las relaciones exhaustivas (con la excepción de las Revisiones). Se seguirán las normas de citación del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) disponibles en: <http://www.icmje.org/>, que son las usadas por las revistas indexadas en el Index Medicus.

Los ejemplos citados a continuación son algunos de los empleados con mayor frecuencia.

Revistas

1. Artículo de revista. Citar todos los autores (si son seis o menos) y citar los seis primeros y añadir la expresión et al. (si son siete o más).

Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.

2. Trabajo publicado por una organización o equipo.

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension.* 2002;40(5):679-86.

3. Volumen con suplemento.

Geraud G, Spierings EL, Keywood C. Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache.* 2002;42 Suppl 2:S93-9.

Libros y otras monografías

1. Autor/es individual/es.

Jiménez Murillo L, Montero Pérez FJ. *Compendio de Medicina de Urgencias: guía terapéutica.* 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2005.

2. Editor, compilador o director como autor.

Norman IJ, Redfern SJ, editores. *Mental health care for elderly people.* Nueva York: Churchill Livingstone; 1996.

3. Capítulo de libro.

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. En: Laragh JH, Brenner BM, editores. *Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management.* 2.a ed. Nueva York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

4. Comunicación de conferencia.

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. En: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editores. *MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics;* 1992 Sep 6-10; Ginebra, Suiza, Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Otras publicaciones

1. Artículo de periódico.

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post.* 1996 Jun 21;Sect. A:3 (col. 5).

2. Material no publicado.

Tian D, Araki H, Stahl E, Bergelson J, Kreitman M. Signature of balancing selection in *Arabidopsis*. *Proc Natl Acad Sci USA.* En prensa 2002.

3. Artículo de revista electrónica.

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [revista electrónica] 1995 Jan-Mar [consultada 5 junio 1996];1(1):[24 p.]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

Dibujos, Tablas y Fotografías

Los dibujos, tablas, gráficos y fotografías se enviarán en hojas separadas del texto, consecutivamente numeradas. Se citarán por orden de aparición y con la denominación de Figura nº o Tabla nº. El número de tablas y figuras incluidas en el trabajo, será el mínimo necesario.

A ser posible deberán enviarse los dibujos o fotografías en formato JPG.

Recepción de originales

Directora de la Revista:

Dra. Mercedes Campo Angora

Servicio de Farmacia

Hospital Universitario 12 de Octubre

Madrid (España)

E-mail: mcampo.hdoc@salud.madrid.org

o bien

Sitio Web de la Revista: ***http://www.revistadelaofil.org***

E-mail: ***publicacion@revistadelaofil.org***

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

Diseño y Coordinación editorial:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Tel./Fax: +34 915 537 462

E-mail: ofil@ibanezylplaza.com

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

Impresión:

Alba

summary

EDITORIAL

- 153 The spirit of pharmacy
CASTILLO B

ORIGINALS

- 157 Efficacy of antiparasitic in children with intestinal parasitosis in a hospital in Cartagena (Colombia)
ALVIZ AMADOR A, CARABALLO MARIMON R, OCHOA NARVAÉZ O
- 163 Study of the utilization of concomitant medication with antipsychotic treatment in a public foundation for schizophrenic patients in Seville
AGUILAR-DE-LEYVA A, CARABALLO RODRÍGUEZ I, HERRERA CARRANZA J
- 171 Revision of the effectiveness and indications of oral cytostatics in a third level hospital
GÓMEZ PÉREZ M, CASTILLO BAZÁN E, BONILLA PORRAS M, SAAVEDRA GARCÍA I

REVIEW

- 177 Pharmaconutrients: current clinical evidence
MARTINS C

SPECIAL ARTICLE

- 187 Pharmacogenomics and pharmaceutical care: "Genetics as a pillar of the Pharmaceutical Sciences"
CORNO A, CORNO JA, CORNO C

PRESS RELEASE

- 194 Chair of Pharmaceutical Care

sumario

EDITORIAL

- 153 El alma de la Farmacia
CASTILLO B

ORIGINALES

- 157 Efectividad de antiparasitarios en niños con parasitosis intestinales de un hospital de Cartagena (Colombia)
ALVIZ AMADOR A, CARABALLO MARIMON R, OCHOA NARVAÉZ O
- 163 Estudio de la utilización de medicación concomitante al tratamiento antipsicótico en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla
AGUILAR-DE-LEYVA A, CARABALLO RODRÍGUEZ I, HERRERA CARRANZA J
- 171 Revisión de la indicación y la eficacia de citostáticos orales en un hospital de tercer nivel
GÓMEZ PÉREZ M, CASTILLO BAZÁN E, BONILLA PORRAS M, SAAVEDRA GARCÍA I

REVISIÓN

- 177 Farmaconutrientes: evidência clínica actual
MARTINS C

ARTÍCULO ESPECIAL

- 187 Farmacogenómica y atención farmacéutica: "La Genética como pilar básico de las Ciencias Farmacéuticas"
CORNO A, CORNO JA, CORNO C

NOTA DE PRENSA

- 194 Cátedra de Atención Farmacéutica

editorial

El alma de la Farmacia

BENITO DEL CASTILLO

PRESIDENTE HONORARIO DE LA ASOCIACIÓN EUROPEA DE FACULTADES DE FARMACIA (EAFP)

Cuando era niño y estudiaba Geografía e Historia, soñé con viajar mucho, y conocer lo que aprendía. Pensé ir a América algún día. Años después, cuando fui hombre, lo logré. Desde entonces mi alma se transformó de nuevo en la de un niño, mientras miraba a mi alrededor con los ojos de un hombre. América me da la vida. América, desde hace años, siempre devuelve mi espíritu a mi infancia, haciendo revivir en mi corazón, la fe en la aventura; en este caso aventura científica y farmacéutica. He tomado gusto a la aventura, a pesar de todos los riesgos, porque la aventura crea adicción. Me gustaría recoger unas palabras de Don Quijote de la Mancha, cuando decía: *¿Por ventura es asunto vano o es tiempo mal gastado el que se usa en vagar por el mundo, no buscando los regalos de él, sino las asperezas ...?*

En mi experiencia particular, yo corregiría al Ingenioso Hidalgo, pues sólo he recibido cariño, afecto y simpatía, en las lejanas pero entrañables tierras americanas. Ahora considero añadir otra frase de Cervantes: *“Viajar y lo que viajar comporta, permite a los hombres hacerse sabios”*. Yo he aprendido mucho más en mis estancias en Latinoamérica que lo que hubiera podido enseñar. Por eso, yo seguiré siendo

caminante infatigable, romero y peregrino, siempre en busca de los nuevos dioses de la Farmacia, como el poeta español, León Felipe, farmacéutico, afincado en México que escribió: *“Somos como hogueras encendidas aquí abajo, entre tinieblas encontradas, para que alguien nos vea, para que no nos olviden”*.

La estatua del genial León Felipe (paladín de la generación española del Mayo del '68) está en el Rincón de los Poetas, en el Bosque de Chapultepec de México. En esos mismos lugares, otro farmacéutico español, Vicente Cervantes, hace más de dos siglos, al socaire de una dilatada expedición científica, creó su Jardín Botánico. Ambos terminaron sus días arrojados por México. León Felipe enseñó también Botánica y Literatura. Vicente Cervantes tradujo a Lavoasier allí un año antes de que se hiciera en Madrid.

Yo ya tengo más de sesenta años y he experimentado y vivido, mucho más que muchos hombres lograrían viviendo veinte veces sus propias vidas. Creo que estoy lleno de energía y exultante. Sigo al servicio de la Farmacia. Espero que ahora entendáis mejor mi peripecia vital, pues se de donde vengo y a dónde deseo ir. Quiero que los farmacéuticos sigan siendo científicos y sanitarios de primera clase.

Considero que las Facultades de Farmacia, deben asumir la pesada carga de desarrollar su política educativa para preparar bien a los futuros profesionales. Pero su visión ha de ser no sólo de presente, sino de futuro. En definitiva, se hace imprescindible encarar conjuntamente el trinomio sociedad-profesión-Facultades de Farmacia.

Para abordar esto, se requiere un liderazgo fuerte y un compromiso institucional claro. En este caso, los profesores universitarios deberemos ser totalmente conscientes de esa responsabilidad social, pero también ser humildes y tender lazos de comunicación efectivos con los políticos y profesionales y sus líderes, ofreciendo el necesario asesoramiento científico a las comisiones, grupos de trabajo o de especialización, en los más importantes ámbitos de actuación farmacéutica.

Lo que se debe tener siempre presente es que el farmacéutico es necesario, y así establecer y clarificar las contribuciones de la Farmacia, para cubrir las necesidades sociales de un país, y cuánto, en términos económicos, vale ese servicio; y si los contribuyentes estamos dispuestos a pagarlo.

Por diversas razones, unas evidentes y otras inescrutables, los farmacéuticos han sido frecuentemente infrutilizados. Unas veces han sido leyes restrictivas, otras falta de exposición a la sociedad del valor de la profesión farmacéutica, otras la competencia de profesiones próximas, sistemas perversos de promoción y, muchas veces, falta de liderazgo profesional.

Si exigimos seguridad, calidad y eficacia en los medicamentos, también debemos exigir seguridad de que el paciente reciba la medicación adecuada, tras una dispensación o entrega res-

ponsable por parte del farmacéutico, junto con una información clara y científicamente eficaz.

A nadie se le escapa que surge un efecto competitivo entre la calidad del servicio farmacéutico y el coste del mismo. Debemos elegir.

Creo que tenemos la obligación de seguir trabajando para poner en el mundo del trabajo a jóvenes bien formados, y que respondan a las exigencias que tiene de ellos la sociedad; es lo que permitirá mañana a los farmacéuticos, mantenerse en la comunidad científica nacional e internacional en un puesto de prestigio. Nadie les preguntará que eres, ni quien eres. Sólo: ¿Qué sabes?

A todos nosotros, especialmente a los más veteranos, nos incumbe mediante nuestro esfuerzo y nuestra renuncia a la comodidad, participar en la salvación de una tradición que conquistaron otros farmacéuticos, logrando unos puestos relevantes en el mundo, pero los farmacéuticos debemos también prepararnos para las conquistas vertiginosas de los próximos años, fundamentalmente en el campo de la Biotecnología. Estamos aupados a hombros de gigantes.

Nuestra profesión la hacemos nosotros, pues somos el origen, acción y espejo de su honor o de su vergüenza. La profesión farmacéutica no es sólo lo que la educación universitaria nos entregó en ciencia, sino que es más que eso: es también la suma de las acciones buenas o malas de quienes la ejercen.

El alma de la Farmacia es el amor y su aliento vital; la imaginación, la capacidad de soñar con ella, de amarla a través de aquellos necesitados a quienes ella debe servir. Estimo que ese es el camino principal a seguir en el futuro.

Efectividad de antiparasitarios en niños con parasitosis intestinales de un hospital de Cartagena (Colombia)

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:157-162

ALVIZ AMADOR A¹, CARABALLO MARIMON R², OCHOA NARVAÉZ O³

1 Químico Farmacéutico. Magister en Farmacología. Profesor Catedrático. Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Cartagena. Colombia

2 Químico Farmacéutico. Magister en Farmacología. Profesor Titular Farmacia Asistencial. Facultad de Ciencias Farmacéuticas. Universidad de Cartagena. Colombia

3 Química Farmacéutica. Jefe del servicio farmacéutico Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (H.I.N.F.P). Cartagena. Colombia

Resumen

Se realizó un estudio prospectivo analítico-observacional de cohorte transversal de tipo seguimiento, con el fin de determinar la efectividad de los antiparasitarios utilizados en pacientes pediátricos con parasitosis intestinales en el H.I.N.F.P, el cual se desarrolló en 4 fases: 1) Determinación de las características sociodemográficas de los pacientes, 2) Descripción de antiparasitarios utilizados, 3) Determinación de parásitos al inicio y al final del tratamiento y 4) Educación en salud. Los resultados muestran que después del tratamiento los protozoarios permanecieron con una prevalencia del 40%, los patógenos como *Giardia lamblia* 15% y *Entamoeba histolytica* 30%; la diferencia entre el número de parásitos antes y después del tratamiento fue significativa con un valor de $p < 0,01$, a excepción de *Giardia* y *Entamoeba* lo que corrobora la no erradicación de los mismos. De acuerdo con los resultados encontrados en la terapéutica y hábitos higiénicos, se realizó una intervención enfocada en la promoción, prevención y uso racional de antiparasitarios.

Palabras clave: Parasitosis intestinal, antiparasitarios, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*.

Efficacy of antiparasitic in children with intestinal parasitosis in a hospital in Cartagena (Colombia)

Summary

Was carried out a prospective analytic - observational study of cohort transversal type monitoring to determine the effectiveness of the antiparasitic drugs used in pediatric patients with intestinal parasitic infections in CHNFP, which developed in 4 phases: 1) Determination the sociodemographic characteristics of patients, 2) Description of antiparasitic drugs used, 3) Determination of parasites at the beginning and end of treatment, 4) Health education. The results show that after treatment remained protozoans with a prevalence of 40%, pathogens such as *Giardia lamblia* 15% and *Entamoeba histolytica* 30%, the difference between the number of parasites before and after treatment was significant with a value $p < 0.01$, except for *Giardia* and *Entamoeba*. According to the result found in the therapeutic and hygiene, we made a focused intervention in the promotion, prevention and rational use of antiparasitic drugs.

Key Words: Intestinal parasites, antiparasitic, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*.

Introducción

Las parasitosis están distribuidas en todo el mundo con alta prevalencia en algunas regiones desasistidas, aunque su mortalidad es baja, las complicaciones son comunes siendo responsable al menos del 10% de las diarreas¹. La OMS en el 2001 estimó que habría en el mundo unos 3.800 millones de infectados por helmintiasis intestinales y que se producirán unos 720 millones de casos y 130.000 defunciones anuales^{2,3}. En Colombia la prevalencia de las parasitosis en niños es del 28%. En Cartagena la población desplazada infantil menor de 1 año presenta parasitosis, la cual es la novena causa de enfermedad (representa el 1,6% de las consultas), en la población infantil de 1-4 años es la tercera causa de enfermedad (representan el 9,4% de las consultas médicas en la ciudad) y en la población de 5-14 años representan la primera causa de consulta y hospitalización (14,5% de las consultas)⁴. Las Políticas Farmacéuticas colombianas

con el decreto 2200 de 2005 y la resolución 1403 de 2007 establecen líneas de investigación en farmacoepidemiología como mecanismos de promoción del uso adecuado de los medicamentos⁵. El objetivo del estudio fue valorar la efectividad de los antiparasitarios utilizados en el H.I.N.F.P y se llevaron a cabo actividades encaminadas a fomentar hábitos higiénicos y educación en salud dirigidas al uso racional del medicamentos como aporte valioso del Químico Farmacéutico en este grupo de pacientes.

Metodología

Se realizó un estudio prospectivo analítico-observacional de cohorte trasversal de tipo seguimiento. Se incluyeron pacientes pediátricos que fueron ingresados por parasitosis intestinales y cuyos cuidadores aceptaron consentimiento informado, se excluyeron los pacientes de UCI, de la unidad renal y del servicio de observación.

Se realizó seguimiento farmacoterapéutico a los pacientes, con el cual se determinaron las características socio demográficas y se evaluó la efectividad de los antiparasitarios utilizados, para lo cual, se utilizaron los resultados de los coproparasitológicos realizados inicialmente en el H.I.N.F.P y se compararon con los resultados arrojados en la segunda muestra recolectada entre siete y ocho días posteriores luego de finalizado el tratamiento. Se realizó educación en salud permanente a lo pacientes durante el periodo de estudio, tanto en el hospital, como en sus residencias.

Análisis estadístico: Para el análisis socio demográfico se utilizó la estadística descriptiva, para los datos del número de cruces por parásitos por grupo antes y después del tratamiento se utilizó una t-student pareada, se considero significación estadística una $p < 0,05$.

Resultados y discusión

En la tabla n° 1 se presenta los datos socio demográficos mas relevantes de los pacientes (n=20), como edad, sexo, estrato social y factores de riesgo tales como aseo de manos y alimentos, aseo de baños, frecuencia de cambio de sábanas y servicios públicos, los cuales fueron útiles para educación en salud y para valorar los elementos que influyeron en la terapéutica con antiparasitarios.

En cuanto a las patologías y/o sintomatología de ingreso encontramos como se observa en la figura n° 1, la EDA fue la de mayor prevalencia con un 55%.

Parasitosis al inicio del tratamiento: Los datos obtenidos muestran que el 70% (14 pacientes) de la población presentaron mono-parasitosis y el 30% (6 pacientes) restante multiparasitosis, asociado a la exposición a múltiples factores de riesgo como las condiciones ambientales, el comportamiento humano, condición económica, disponibilidad de servicios públicos entre otros. El helminto con mayor frecuencia fue *Áscaris lombricidas* con un 55%, seguido del *tricocéfalos* con un 20%. En cuanto a los protozoarios, el 30% de los niños presentaron quistes de *Entamoeba histolytica* y el 15% quistes de *Giardia lamblia*. La presencia de

TABLA 1
Datos sociodemográficos

Distribución según la edad	n°	%
0-1 años	9	45,0
2-4 años	8	40,0
5-6 años	0	0,0
7-8 años	1	5,0
9-10 años	1	5,0
11-12 años	0	0,0
13-14 años	1	5,0
Distribución según el sexo	n°	%
Masculino	5	25,0
Femenino	15	75,0
Distribución según estrato social	n°	%
1	13	65,0
2	5	25,0
3	2	10,0
Aseo de manos y alimentos	n°	%
Lavado de manos antes de comer	7	35,0
Lavado de manos a veces	11	55,0
Lavado de manos después de ir al baño	12	60,0
Uso de jabón al lavar las manos	7	35,0
Lavado de frutas y verduras	11	55,0
Aseo de baños	n°	%
Diario	4	20%
Semanal	16	80%
Mensual	0	0%
Frecuencia de cambio de sábanas	N°	%
Diario	2	10%
Semanal	10	50%
Mensual	8	40%
Servicios públicos	N°	%
Agua	18	90%
Servicio eléctrico	20	100%
Gas natural	16	80%
Alcantarillado	13	65%
Depósito de excretas	N°	%
Posa séptica	7	35%
Servicio sanitario	13	65%
n = 20		

FIGURA 1
Patologías y/o sintomatología de los pacientes

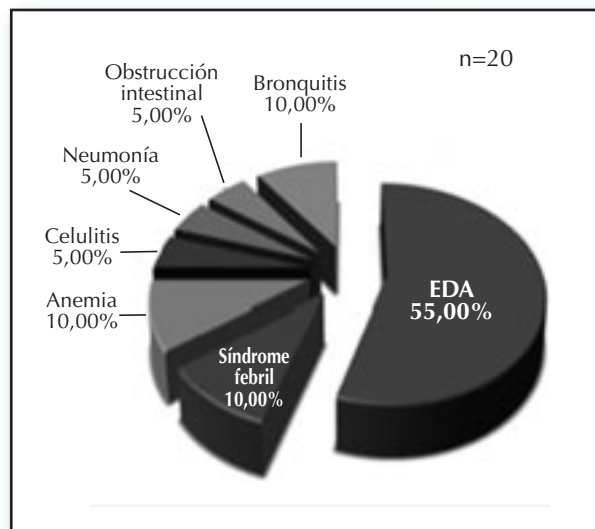


TABLA 2
Antiparasitarios prescritos por grupo farmacológico

Antihelmínticos	n°	%
Albendazol	3	31,0
Ivermectina	1	8,0
Piperazina	4	38,46
Pamoato de pirantel	3	23,07
Antiprotozoarios	n°	%
Metronidazol	9	100,0
n = 20		

TABLA 3
Promedio de días de tratamiento con antiparasitarios

Medicamentos	Días promedio de tratamiento	Ideal
Metronidazol	4 ± 0,48	5 a 10
Albendazol	1 ± 0,25	1
Pamoato de pirantel	3 ± 0,88	1 a 3
Piperazina	2 ± 0,20	2
Ivermectina	4 ± 0,00	1
n = 20		

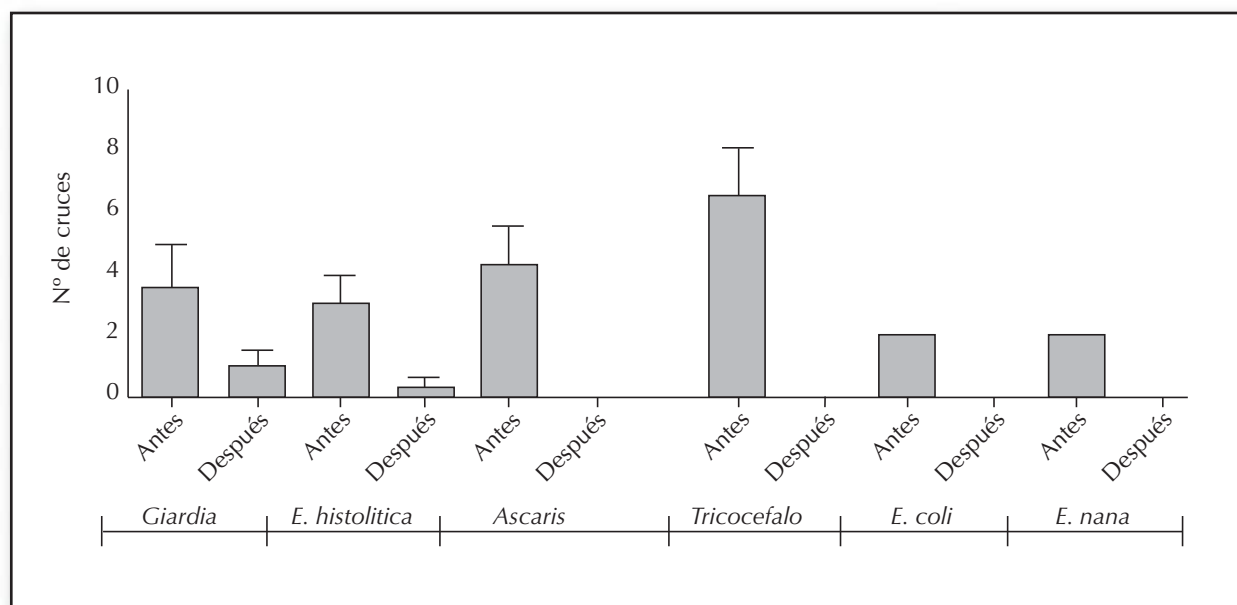
estos parásitos podría estar asociada con que el lavado de manos que tan solo lo realizaban el 35% de los pacientes, el lavado de frutas lo realizaban el 55%, el uso de jabón se llevaba a cabo en el 35% de los casos (ver tabla n° 1). La carga de parásitos encontrado inicialmente concuerda con lo reportado por Pezzani en el año 2009 donde se encontró que las especies más prevalentes fueron *Entamoeba histolytica* (10,5%), *Giardia lamblia* (8,1%) y *Ascaris lumbricoides* (6,0%) y se concluyó que las altas tasas de infestación encontradas en los municipios de elevada marginalidad estaban relacionadas con las condiciones de pobreza y la falta de servicios básicos⁶. El predominio de los helmintos con respecto a los protozoarios; se correlaciona con lo reportado a nivel mundial lo cual establece que las helmintiasis afectan, el 20% de la población latinoamericana. Además, frecuentes en las poblaciones rurales, barrios pobres y de indígenas, que no se favorecen de la atención médica, poseen malas condiciones higiénicas, hacinamiento, aunado al consumo de agua y alimentos contaminados². La frecuencia de las parasitosis intestinales encontradas en este estudio es similar a la reportada por la OPS en 2004 en un estudio en Cartagena de Indias⁴.

Tratamientos antiparasitario: En la tabla n° 2 se observa que los antihelmínticos más prescritos fueron la Piperazina 38,46%, Albendazol 31%, y Pamoato de pirantel 23,07% e Ivermectina 8%. De los antiprotozoarios el metronidazol se prescribió en 9 pacientes esto es el 100% para este grupo.

En la tabla n° 3 se aprecian los promedios de los días de tratamientos con su respectivo ideal. Los días promedio de tratamiento con Metronidazol en los pacientes estuvieron por debajo del rango, lo cual no nos garantiza una terapia óptima. Según lo establecido por Medina, 2008 en la Guía Española de Tratamiento Antiparasitario de la Sociedad Española de Pediatría, la cual recomienda como mínimo 5 días de tratamiento con Metronidazol⁸. Este hecho se convirtió en causal de intervención farmacéutica.

Parasitosis después del tratamiento: Del 40% que reportó parásitos después del tratamiento, el 67% presentaron multiparasitosis y

FIGURA 2
 $p < 0,01$ para todo los parásitos antes y después del tratamiento a excepción de *Giardia* y *E. histolítica*



el 33% presentó monoparasitosis. Con relación al tipo de parásitos, solo permanecieron los protozoarios, el 75% quistes de *Giardia lamblia*, lo que concuerda con Salomón *et al.*, en el 2007 en sus análisis de exámenes coproparasitológicos en niños de la región de Mendoza-Argentina, encontró una prevalencia de *Giardia lamblia* (13,1%) ocupando el segundo puesto entre las parásitos patógenos después del tratamiento⁷. La presencia de este parásito podría estar asociada como ya se menciono con los hábitos. Sin embargo, también es alarmante encontrar que la elección de los antiprotozoarios no fue la más adecuada por lo que además de los factores de riesgo ya mencionados, hay que destacar que el uso irracional de los medicamentos también influye en la no erradicación de los protozoarios.

En la figura n° 2 se observan los diferentes parásitos antes y después del tratamiento y vemos que solo los protozoarios persistieron en cuanto al numero de cruces que se representa en la ordenada, si bien hay que destacar los factores de riesgo, también recalamos que desde la terapéutica también se presentaron fallas, que fueron intervenidas con el estudio y

aceptadas por los facultativos y los pacientes.

Por otro lado, de acuerdo a la literatura existente como la Guía de la Sociedad Española de Pediatría y con respecto al resultado aquí plasmado podemos inferir que los quistes de *Giardia lamblia* deben tratarse adicionalmente con laxantes luminales, ya que el metronidazol *per se* tiene una absorción rápida, por lo que en muchos casos solo mata los trofozoitos. Además, la *Giardia* presenta un aumento de la resistencia a metronidazol según Medina, 2008. Con respecto a la *Entamoeba histolítica* que también permaneció post-tratamiento lo explicaríamos también ya que el tratamiento de elección no es el metronidazol sino un amebicida luminal⁸.

Desarrollo de protocolos de higiene y educación en salud: Se realizaron charlas a acudientes con el fin de concienciarlos sobre la importancia de los hábitos de higiene para sus familias y el uso racional de los medicamentos, se realizaron de forma personalizada, y solo se hizo en conjunto en la comunidad del Zapatero de la ciudad de Cartagena, ya que esta comunidad presentó la mayor prevalencia de pacientes con parasitosis intestinal.

Conclusiones

Los resultados del estudio muestran que el tratamiento antiparasitario fue eficaz en su uso para combatir los helmintos, mas no para combatir las infecciones originadas por protozoarios. Antes de llevarse a cabo el tratamiento antiparasitario el parasito patógeno mas prevalente fue *Ascaris lumbricoides* con (55%) y los quistes de *E. histolytica* (30%). Los parasitos patógenos mas prevalentes después del tratamiento son *Giardia lamblia* (75%) seguida de *E. histolytica* con (37,5%). La constante aparición de las diversas parasitosis intestinales se favorecieron por un acervo de factores de riesgo notables en nuestro trabajo de campo como los hábitos higiénicos, por lo que la educación en salud fue importante para la resolución de los problemas de salud en conjunto con la asistencia farmacéutica, para el uso racional de los medicamentos.

Bibliografía

1. Agudelo S, Rodríguez L, Coronado X, Orozco A, Valencia C, Restrepo L, et al. Prevalencia de parasitosis intestinales y factores asociados en un corregimiento de la costa atlántica colombiana. *Revista Salud Pública*. 2008;10: 633-642.
2. Rossomando M, Márquez W, Prado J, Chacon N. Epidemiología de himenolepiosis y otras parasitosis intestinales en una comunidad suburbana de Escuque, Trujillo-Venezuela. *Revista de Medicina de la UCV*. 2008;31(2):101-110.
3. OMS, (Organización Mundial de la Salud). Informal consultation on intestinal protozoal infections. [Revista electrónica] 1992 [consultada 12 de enero 2010]. Disponible en: [http:// www.who.int/e](http://www.who.int/e).
4. OPS, (Organizacion Panamericana de la Salud). Salud en las Americas. [Revista electrónica]. 2004 [consultada 15 de enero 2010]. Disponible: [http:// www.paho.org/HIA](http://www.paho.org/HIA).
5. MPS, (Ministerio de Protección Social). Decreto 1403 de 2007 [consultada 12 de enero 2010]. 2007. Disponible en: [http:// www.invima.gov.co](http://www.invima.gov.co).
6. Pezzani B. Participación comunitaria en el control de las parasitosis intestinales en una localidad rural de argentina. *Rev Panam Salud Pública*. 2009;26(6):471-7.
7. Salomón C. Parasitosis intestinales. *Revista Bioanálisis*. [Revista electrónica] 2007. [consultada 25 de enero 2010];10:7-9. Disponible en: [http:// www.revistabioanalisis.com/arxius](http://www.revistabioanalisis.com/arxius).
8. Medina A, Mellano M, Hortelano M, Pérez R, Fontelo P. Parasitosis intestinales. Protocolos diagnóstico y terapéutico de la AEP [Revista electrónica] 2008. [consultada 15 de enero 2010];9:74-83.

Estudio de la utilización de medicación concomitante al tratamiento antipsicótico en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:163-170

AGUILAR-DE-LEYVA A¹, CARABALLO RODRÍGUEZ I², HERRERA CARRANZA J³

1 Doctora en Farmacia. Investigadora del grupo de investigación CTS547 del Plan Andaluz de Investigación.

2 Doctor en Farmacia. Profesor Titular de Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia de la Universidad de Sevilla. Director de CISDEM (Cátedra Iberoamericana-Suiza de Desarrollo de Medicamentos de la Universidad de Sevilla)

3 Doctor en Farmacia. Profesor Titular de Biofarmacia y Farmacocinética de la Universidad de Sevilla (jubilado)

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Sevilla. España

Resumen

Objetivo: Analizar la farmacoterapia de dos grupos de pacientes esquizofrénicos de la Fundación Andaluza para la Integración Social del Enfermo Mental (FAISEM) en Sevilla, atendiendo a la medicación concomitante al tratamiento antipsicótico.

Método: Se ha examinado la historia farmacoterapéutica de todos los pacientes esquizofrénicos de "Casas-Hogar" (CH) y "Viviendas Supervisadas" (VS) de FAISEM y se ha realizado un análisis descriptivo de la utilización de medicación concomitante utilizando el software SPSS versión 17.0.

Resultados: 83 pacientes de CH y 74 pacientes de VS han participado en el estudio. La proporción de pacientes tratados con medicación activa sobre el sistema nervioso central es de 92,77% en CH y 85,14% en VS, siendo los ansiolíticos/hipnóticos los medicamentos más utilizados. Los fármacos anti-úlceras pépticas son el grupo de medicamentos más utilizados para tratar las patologías somáticas más frecuentes, siendo utilizados por el 37,35% y 25,68% de los pacientes de CH y VS, respectivamente.

Conclusion: Los pacientes esquizofrénicos objeto de este estudio presentan altas tasas de polimedicación, la cual constituye un riesgo para la salud de los pacientes debido a la mayor probabilidad de aparición de interacciones, así como efectos adversos.

Palabras clave: Pacientes esquizofrénicos, medicación concomitante, polifarmacia.

Correspondencia:

Ángela Aguilar-de-Leyva

Correo electrónico: aguilardeleyva@us.es

Study of the utilization of concomitant medication with antipsychotic treatment in a public foundation for schizophrenic patients in Seville

Summary

Objective: To analyze the pharmacotherapy of two groups of schizophrenic patients of the Andalusian public foundation for the social integration of the people with mental disorders (FAISEM) in Seville, attending to the concomitant medication with the antipsychotic treatment. **Method:** Pharmacotherapeutic history of every schizophrenic patient of "Sheltered Homes" (CH) and "Supervised Housing" (VS) of FAISEM has been examined and a descriptive analysis of the utilization of concomitant medication has been carried out using the 17.0 version of the SPSS software.

Results: 83 patients from CH and 74 patients from VS have entered the study. The proportion of patients treated with central nervous system drugs is 92.77% in CH and 85.14% in VS, being anxiolytics/hypnotics the drugs most used. Anti peptic ulcer drugs are the group of drugs more used for the treatment of somatic conditions, being used by 37.35% y 25.68% of the patients of CH and VS, respectively.

Conclusions: Schizophrenic patients object of this study show high rates of poly medication, which is an important risk for their health due to the higher probability of appearance of drug interactions and side effects.

Key Words: Schizophrenic patients, concomitant medication, polypharmacy.

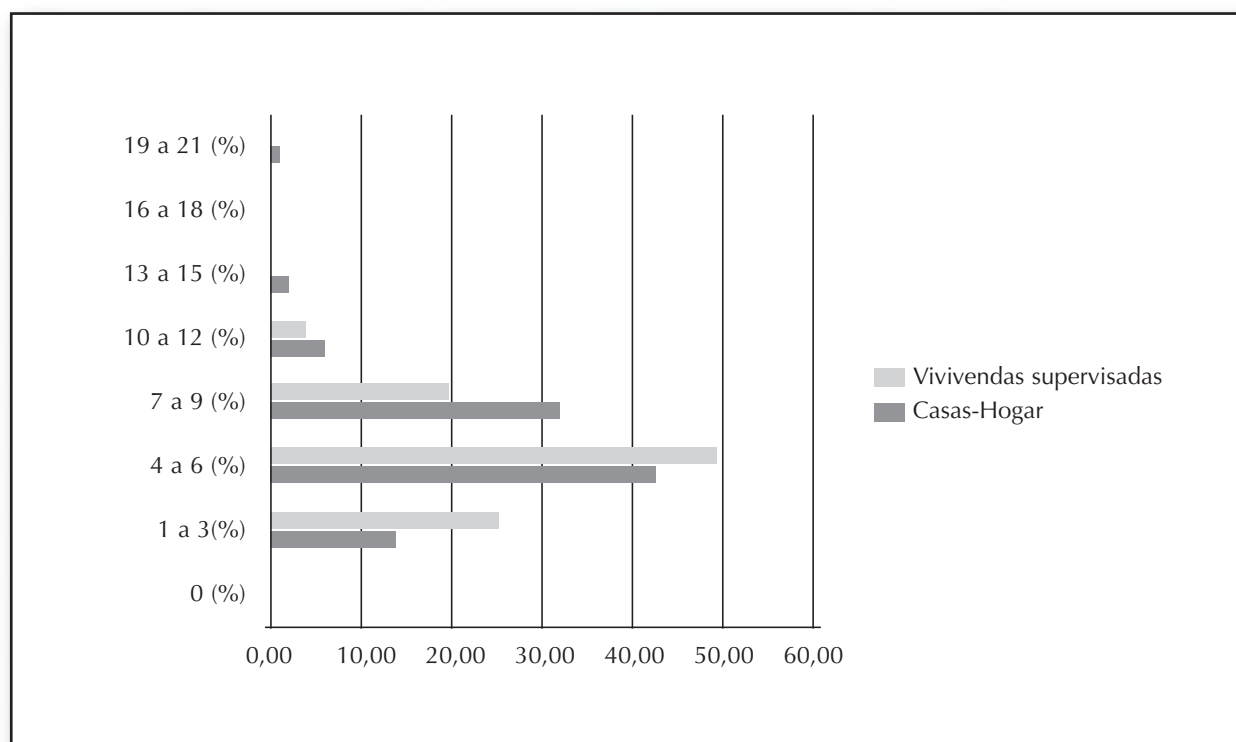
Introducción

La medicación antipsicótica constituye el principal tratamiento para los pacientes afectados de esquizofrenia. No obstante, otros fármacos con actividad sobre el sistema nervioso central se prescriben con frecuencia para el tratamiento de esta patología. Estos fármacos se utilizan principalmente para tratar la ansiedad, el insomnio, los trastornos afectivos o los efectos secundarios de tipo parkinsoniano que afectan con frecuencia a este tipo de pacientes. Los grupos de fármacos más frecuentemente prescritos son los anticolinérgicos, benzodiazepinas, antidepresivos, litio y antiepilépticos^{1,2}.

Asimismo, numerosos estudios han reportado una alta prevalencia de patologías somáticas como la diabetes, factores de riesgo cardiovascular y enfermedades respiratorias entre estos pacientes³⁻⁶, por lo que con frecuencia se añade a la farmacoterapia de los pacientes esquizofrénicos medicación para tratar estas patologías. Todo ello tiene como resultado el hecho de que el paciente esquizofrénico sea un paciente polimedcado.

Debido a la falta de autonomía que es característica de estos pacientes, los cuidadores juegan un papel muy importante en el curso de la enfermedad, siendo responsables con frecuencia de la medicación de los mismos. Además, debido a las características pro-

FIGURA 1
Número de medicamentos que reciben los pacientes esquizofrénicos al día



pias de la enfermedad, muchos pacientes presentan serias dificultades para vivir de forma independiente o en el seno de una familia por lo que a menudo deben recurrir al apoyo por parte de las instituciones. En este sentido, la Fundación Andaluza para la Integración Social del Enfermo Mental (FAISEM) ofrece un programa residencial que proporciona asistencia a los pacientes esquizofrénicos que no pueden vivir con sus familiares como consecuencia de las características de su enfermedad, solucionando el problema de la vivienda.

El objetivo de este estudio es analizar la utilización de medicación concomitante, entendida ésta como la medicación con actividad sobre el sistema nervioso central excluidos los fármacos antipsicóticos y la medicación para el tratamiento de patologías somática por parte de los pacientes esquizofrénicos pertenecientes a dos dispositivos diferentes dentro del programa residencial de FAISEM: "Casas-Hogar" (CH) y "Viviendas Supervisadas" (VS).

Método

El método que se ha seguido ha consistido en la consulta de la historia farmacoterapéutica de todos los pacientes esquizofrénicos pertenecientes al programa residencial de FAISEM en Sevilla. Este programa residencial se organiza en dos dispositivos residenciales fundamentales que son las casas-hogar (CH) y las viviendas supervisadas (VS). En Sevilla existen 5 CH en cada una de las cuales se encuentran acogidos unos 20 pacientes, aproximadamente. Las VS están integradas en edificios privados y en ellas viven entre 1 y 4 pacientes. El número de VS asciende a 32.

La principal característica que diferencia a los pacientes de CH y VS es su grado de autonomía, que es bastante menor en el caso de los pacientes de CH. Por esta razón, los pacientes residentes en CH se encuentran supervisados 24 horas al día por 3 cuidadores mientras que los pacientes residentes en VS

reciben supervisión por parte de un cuidador únicamente durante unas 2 horas al día.

Se han obtenido datos relativos a 83 pacientes de CH (59 hombres y 24 mujeres) cuya edad media es $46,9 \pm 8,5$ años y 74 pacientes de VS (49 hombres y 25 mujeres) cuya edad media es $43,1 \pm 9,9$. Los datos recogidos incluyen información relacionada con la utilización de cualquier medicación con actividad sobre el sistema nervioso central, así como la medicación utilizada para tratar las patologías de tipo somático más frecuentes en este tipo de pacientes.

Los fármacos con actividad sobre el sistema nervioso central se han organizado en 4 grupos (anticolinérgicos, ansiolíticos/hipnóticos, anti-depresivos y antiepilépticos), mientras que la medicación para tratar las patologías somáticas más frecuentes en estos pacientes se ha organizado en cinco grupos (antihipertensivos, hipolipemiantes, antidiabéticos, fármacos para tratar patologías del aparato respiratorio y "otros fármacos", grupo en el cual se incluyen los analgésicos, antiinflamatorios, fármacos antiácido y laxantes).

También se ha recogido información relativa al diagnóstico de los pacientes, la edad de inicio de la enfermedad y los datos sociodemográficos la cual se ha presentado en la primera parte de este trabajo⁷.

El análisis descriptivo de los datos se ha realizado utilizando software SPSS versión 17.0.

Resultados

Farmacoterapia

Uso de medicación concomitante

En la Figura nº 1 se muestra el número de medicamentos que utilizan diariamente los pacientes estudiados.

Medicación con actividad sobre el sistema nervioso central

La proporción de pacientes tratado con cualquier fármaco con actividad sobre el sistema nervioso central es del 92,77% en CH y del 85,14% en VS. La Tabla nº 1 muestra el número y el porcentaje de pacientes esquizofrénicos tratados con los diferentes grupos de medicamentos con actividad sobre el sistema nervioso central. Además puede observarse si los

pacientes están tratados con uno o más de los medicamentos de un mismo grupo. Los ansiolíticos/hipnóticos constituyen el grupo de medicación concomitante con actividad sobre el sistema nervioso central más frecuentemente utilizado (83,13% y 77,03% de los pacientes de CH y VS, respectivamente). Son seguidos por los fármacos anticolinérgicos (utilizados por el 56,63% de los pacientes de CH y el 41,89% de los pacientes de VS), los antidepresivos (18,07% y 31,08% de los pacientes de CH y VS, respectivamente) y finalmente por los antiepilépticos (18,07% de los pacientes de CH y 16,22% de los pacientes de VS).

Puede apreciarse además que resulta bastante común que los pacientes estén tratados con dos o tres fármacos ansiolíticos/hipnóticos diferentes (39,75% y 22,97% de los pacientes de CH y VS, respectivamente).

Medicación para tratar patologías somáticas

En la Tabla nº 2 se aprecia el número y porcentaje de pacientes que utilizan medicación para tratar las patologías somáticas más frecuentes. Los fármacos anti úlcera péptica son el grupo de fármacos más utilizados por los pacientes esquizofrénicos estudiados (37,35% y 25,68% de los pacientes de CH y VS, respectivamente).

Discusión

En la primera parte de este estudio⁷ se ha observado que la polifarmacia antipsicótica es común entre los pacientes de FAISEM. En esta segunda parte del trabajo se ha detectado, además, que la mayoría de los pacientes esquizofrénicos acogidos en FAISEM recibe medicación concomitante con actividad sobre el sistema nervioso central (92,77% de los pacientes de CH y 85,14% de los pacientes de VS). Este hecho es también frecuente en la mayoría de la población esquizofrénica general⁸ y es utilizado para mejorar la eficacia del tratamiento antipsicótico, tratar otros síntomas asociados a la enfermedad o incluso tratar efectos secundarios inducidos por la medicación antipsicótica como es el caso de los fármacos anticolinérgicos. Llama la atención el elevado uso de ansiolíticos (utilizados por los pacientes esquizofrénicos para tratar la ansiedad, agitación o inclu-

TABLA 1
Número y porcentaje de pacientes tratados con los diferentes grupos de medicación con actividad sobre el sistema nervioso central

	CH		VS	
	(n = 83)		(n = 74)	
	n	%	n	%
Anticolinérgicos	47	56,63	31	41,89
1	47	56,63	31	41,89
Ansiolíticos/hipnóticos	69	83,13	57	77,03
1	36	43,37	40	54,05
2	30	36,14	16	21,62
3	3	3,61	1	1,35
Antidepresivos	15	18,07	23	31,08
1	15	18,07	20	27,03
2	0	0,00	3	4,05
Antiepilépticos	15	18,07	12	16,22
1	14	16,87	11	14,86
2	1	1,20	1	1,35

CH: casa-hogar; VS: vivienda supervisada

so algunos síntomas psicóticos⁹) en ambos grupos de pacientes (aproximadamente un 80%). Además, el 39,75% y el 22,97% de los pacientes de CH y VS, respectivamente, están tratados con más de un ansiolítico/hipnótico, lo cual refleja el elevado uso de este tipo de medicación en comparación con otros estudios en los que se reportan tasas de utilización de ansiolíticos inferiores al 50%^{1,2}. Esta elevada utilización de ansiolíticos guarda también relación con la severidad de la enfermedad que afecta a los pacientes estudiados.

Las tasas de utilización de otros fármacos con actividad sobre el sistema nervioso central (anticolinérgicos, antidepresivos y antiepilépticos) entre pacientes esquizofrénicos varía entre diferentes estudios^{1,2,10}, por lo que resulta difícil establecer una comparación.

Además de la medicación utilizada para el tratamiento psiquiátrico de los pacientes de FAISEM, nuestro grupo de investigación ha estudiado las patologías somáticas con mayor prevalencia en este grupo de pacientes¹¹. Como se podía esperar por los datos existentes en la literatura³⁻⁶, una importante proporción de los pacientes esquizofrénicos de FAISEM padece hipertensión, dislipemias, diabetes o problemas respiratorios. Por esta razón estos pacientes también utilizan medicación para tratar estos problemas de salud, lo cual contribuye a aumentar el número de medicamentos que reciben al día. De hecho, aproximadamente la mitad de los pacientes de ambos grupos recibe entre 4 y 6 medicamentos diariamente, e incluso hay un paciente que toma 19 medicamentos al día. Esta puede ser la causa del elevado porcentaje de utilización de fármacos anti úlcera péptica observado en estos pacientes (37,35% y 25,68% de los pacientes de CH y VS, respectivamente), lo cual revela los problemas gastrointestinales que pueden derivarse del elevado consumo de medicamentos.

Conclusión

Los pacientes esquizofrénicos acogidos en FAISEM se caracterizan por ser pacientes poli-medicados puesto que a la utilización de medicación antipsicótica se le unen altas tasas de utilización de fármacos con actividad sobre

el sistema nervioso central, así como medicación para tratar otras patologías de tipo somático. La polifarmacia tiene como desventaja un aumento del riesgo de interacciones, efectos adversos e incumplimiento por parte de los pacientes, por lo que sería beneficioso que los pacientes estudiados estuvieran acogidos a un programa de seguimiento farmacoterapéutico.

Bibliografía

1. Novick D, Bousoño M, Suárez D, Olivares JM, Montejo AL, Haro JM, et al. Use of concomitant medication with antipsychotic treatment in outpatients with schizophrenia: Results from the European Schizophrenia Outpatients Health Outcomes (SOHO) study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:972-82.
2. Parepally H, Chakravorty S, Levine J, Brar JS, Patel AM, Baird JW, et al. The use of concomitant medications in psychiatric inpatients treated with either olanzapine or other antipsychotic agents: A naturalistic study at a state psychiatric hospital. *Progr Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26:437-40.
3. Rouillon F, Sorbara F. Schizophrenia and diabetes: Epidemiological data. *Eur Psychiatry* 2005;20:S345-S8.
4. Casadebaig F, Philippe A, Guillaud-Bataille JM, Gausset MF, Quemada N, Terra JL. Schizophrenic patients: physical health and access to somatic care. *Eur Psychiatry* 1997;12:289-93.
5. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P, Magiria S, Kantartzis S, Papastergiou N, et al. Obesity and smoking in patients with schizophrenia and normal controls: A case-control study. *Psychiatry Res* 2010;176:13-6.
6. Joukamaa M, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A, Raitasalo R, Lehtinen V. Mental disorders and cause-specific mortality. *Br J Psychiatry* 2001;179:498-502.
7. Aguilar-de-Leyva A, Caraballo I, Herrera J. Estudio de la utilización de fármacos antipsicóticos en una fundación pública para pacientes esquizofrénicos en Sevilla (enviado). *Revista de la OFIL* 2011;4:163-70

TABLA 2
Número y porcentaje de pacientes que utiliza medicación para tratar las patologías somáticas más frecuentes

	CH		VS	
	(n = 83)		(n = 74)	
	n	%	n	%
Antihipertensivos^a	10	12,05	9	12,16
1	9	10,84	4	5,41
2	1	1,20	3	4,05
3	0	0,00	2	2,70
Hipolipemiantes^b	11	13,25	7	9,46
1	9	10,84	6	8,11
2	2	2,41	1	1,35
Antidiabéticos^c	8	9,64	2	2,70
1	3	3,61	2	2,70
2	3	3,61	0	0,00
3	2	2,41	0	0,00
F S. Respiratorio^d	8	9,64	3	4,05
1	4	4,82	0	0,00
2	3	3,61	2	2,70
3	0	0,00	1	1,35
4	0	0,00	0	0,00
5	0	0,00	0	0,00
6	1	1,20	0	0,00
Otros fármacos				
Analgésicos/antiinflamatorios	11	13,25	2	2,70
Anti úlcera péptica	31	37,35	19	25,68
Laxantes	6	7,23	3	4,05

CH: casa-hogar; VS: vivienda supervisada. ^aAntihipertensivos = IECA + ARA II + Antagonistas del calcio + Diuréticos + β -bloqueantes. ^bHipolipemiantes = Estatinas + Fibratos + Ésteres etílicos de los ácidos grasos omega 3. ^cAntidiabéticos = Insulina + Antidiabéticos orales (Sulfonilureas + Biguanidas). ^dFármacos utilizados para patologías del sistema respiratorio = Antiasmáticos + Mucolíticos

8. Williams CL, Johnstone BM, Kesterson JG, Javor KA, Schmetzer AD. Evaluation of antipsychotic and concomitant medication use patterns in patients with schizophrenia. *Med Care* 1999;37:AS81-AS6.
9. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia. Second Edition. Washington DC; American Psychiatric Association: 2004.
10. Edlinger M, Hausmann A, Kemmler G, Kurz M, Kurzthaler I, Walch T, et al. Trends in the pharmacological treatment of patients with schizophrenia over a 12 year observation period. *Schizophr Res* 2005;77:25-34.
11. Aguilar-de-Leyva A. Análisis de la administración de medicamentos a pacientes esquizofrénicos. Caracterización de una formulación multiparticular de clozapina [tesis doctoral]. Universidad de Sevilla; 2010.

Revisión de la indicación y la eficacia de citostáticos orales en un hospital de tercer nivel

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:171-176

GÓMEZ PÉREZ M¹, CASTILLO BAZÁN E², BONILLA PORRAS M², SAAVEDRA GARCÍA I²

1 Licenciada en Farmacia, Farmacéutica Residente

2 Farmacéutica Especialista en Farmacia Hospitalaria, Farmacéutica Adjunta

Servicio de Farmacia. Fundación Jiménez Díaz. Madrid. España

Resumen

Objetivo: Evaluar la eficacia y la indicación de los citostáticos orales más frecuentes dispensados en Farmacia.

Métodos: Durante el período comprendido entre junio de 2009 y septiembre de 2010 se revisaron las historias de 43 pacientes en tratamiento con sorafenib, sunitinib, lapatinib, erlotinib y lenalidomida y se comparó su evolución con los resultados que reflejan los Ensayos Clínicos.

Resultados: Al comparar los resultados con los de los ensayos clínicos, muestran que tanto el erlotinib como el sorafenib no cumplen las expectativas. Sin embargo en el caso del lapatinib y del sunitinib sí que se cumplen e incluso se superan, como ocurre en el caso de éste último. La lenalidomida no cumple las expectativas marcadas por los ensayos clínicos, aunque los pacientes llevan poco tiempo en tratamiento.

Conclusiones: Deberían realizarse estudios con un número mayor de pacientes para contrastar los resultados de los ensayos clínicos con la práctica clínica diaria.

Palabras clave: Citostático, sorafenib, sunitinib, erlotinib, lapatinib, lenalidomida, evaluación.

Revision of the effectiveness and indications of oral cytostatics in a third level hospital

Summary

Objective: To evaluate the effectiveness and indications of the most frequently dispensed oral cytostatics in Pharmacy.

Methods: During the period between June 2009 and September 2010 medical records of 43 patients treated with sorafenib, sunitinib, lapatinib, erlotinib y lenalidomide were reviewed and their outcome was compared with the results reflected by clinical trials.

Results: When comparing the results with Clinical trials, they show that both erlotinib and sorafenib don't meet expectations. However, in the case of lapatinib and sunitinib expectations are met and even succeed, as in the case of the latter. Lenalidomide doesn't meet expectations showed in Clinical trials, although our patients have been little time in treatment.

Conclusions: More Studies must be undertaken with a larger number of patients in order to compare the results of clinical trials with daily clinical practice.

Key Words: Cytostatic, sorafenib, sunitinib, erlotinib, lapatinib, lenalidomide, evaluation.

Introducción

Durante los últimos años han aparecido nuevas terapias contra el cáncer por vía oral. Estos fármacos suponen una mejora en el tratamiento quimioterápico, ya que permiten al paciente recibir el tratamiento en su domicilio, mejorando su calidad de vida.

Método

En nuestro hospital hemos llevado a cabo un estudio observacional prospectivo revisando algunos de estos nuevos citostáticos, para comprobar si su efectividad se corresponde con los resultados de los ensayos clínicos publicados. Los fármacos revisados han sido sorafenib, sunitinib, lapatinib, erlotinib y lenalidomida.

El erlotinib, es un fármaco que inhibe el receptor del factor de crecimiento epidérmico^{1,2} y está indicado para el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM), en segunda línea; y para el cáncer de páncreas, asociado a gemci-

tabina. El CPNM es una de las principales causas de muerte por cáncer en el mundo y se suele diagnosticar en estadios avanzados de la enfermedad^{1,3}. El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo, y al igual que en el caso anterior se suele detectar en estadios muy avanzados de la enfermedad¹.

El sorafenib es un inhibidor del receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular, indicado para cáncer renal⁴ y hepático⁵. En nuestro hospital, además, se ha utilizado para tratar cáncer de pulmón y de tiroides mediante su solicitud por uso compasivo.

Sunitinib inhibe múltiples receptores tirosina kinasa que están implicados en el crecimiento tumoral, la angiogénesis patológica y la progresión a metástasis del cáncer^{6,4}. Sunitinib está indicado, entre otros tumores, en casos de cáncer de células renales metastático no tratado previamente^{6,7}.

Lapatinib es un inhibidor de los dominios intracelulares tirosin kinasa de los receptores EGFR (ErbB1) y ErbB2 (HER2). Está indicado en

TABLA 1
Resultados de la evolución de los pacientes durante el periodo de estudio

Sorafenib	Nº pacientes totales	En tto	Nº pac con SLP > esperada	Nº ttos suspendidos por RAM	Nº ttos suspendidos por PE	Exitus	NO DATOS	PAC EN TTO < TPO QUE SLP
	13	5	2	3	2	0	3	4
Cancer renal	2	0	0	1	2	0	0	0
Hepatocarcinoma	9	4	2	2	0	0	2	3
cancer pulmon microcitico *(uso compasivo)	1	0	0	0	0	0	1	0
Cáncer tiroides metastásico *(uso compasivo)	1	1	0	0	0	0	0	1
Sunitinib	Nº pacientes totales	En tto	Nº pac con SLP > esperada	Nº ttos suspendidos por RAM	Nº ttos suspendidos por PE	Exitus	NO DATOS	PAC EN TTO < TPO QUE SLP
Cáncer de células renales metastásico no tratado previamente	9	7	4	0	2	0	0	3
Lapatinib	Nº pacientes totales	En tto	Nº pac con SLP > esperada	Nº ttos suspendidos por RAM	Nº ttos suspendidos por PE	Exitus	NO DATOS	PAC EN TTO < TPO QUE SLP
Cáncer mama metastático	4	4	4	0	0	0	0	0
Erlotinib	Nº pacientes totales	En tto	Nº pac con SLP > esperada	Nº ttos suspendidos por RAM	Nº ttos suspendidos por PE	Exitus	NO DATOS	PAC EN TTO < TPO QUE SLP
	37	13	14	1	6	11	7	6
CPNM metastásico o localmente avanzado tras fallo de al menos 1 tratamiento QT	23	7	7	0	3	8	6	3
Cáncer páncreas en combinación con gemcitabina metastásico o localmente avanzado	14	6	7	1	3	3	1	3
Lenalidomida	Nº pacientes totales	En tto	Nº pac con SLP > esperada	Nº ttos suspendidos por RAM	Nº ttos suspendidos por PE	Exitus	NO DATOS	PAC EN TTO < TPO QUE SLP
Mieloma múltiple que haya fracasado al menos a un tratamiento previo	10	5	1	3	2	0	1	4

TTO: tratamiento. SLP: supervivencia libre progresión. RAM: reaccion adversa a medicacmentos. SG: supervivencia global. PE: progresión de la enfermedad. PAC: pacientes. TPO: tiempo

casos de cáncer de mama metastásico en combinación con capecitabina en pacientes que hayan progresado tras tratamiento previo con antraciclinas, taxanos o trastuzumab⁸.

El último fármaco revisado es la lenalidomida, su mecanismo de acción se basa en sus propiedades antineoplásicas, antiangiogénicas, proeritropoyéticas e inmunomoduladoras. Lenalidomida inhibe la proliferación de determinadas células hematopoyéticas tumorales (incluidas las células plasmáticas tumorales en el mieloma múltiple y las que presentan deleciones en el cromosoma 5), potencia la inmunidad celular mediada por los linfocitos T y por los linfocitos natural killer (NK) y aumenta el número de células T/NK, inhibe la angiogénesis, aumenta la producción de hemoglobina fetal por las células madre hematopoyéticas CD34+, e inhibe la producción de citocinas proinflamatorias (por ejemplo, TNF- α e IL-6) por los monocitos⁹. Está indicado en el tratamiento del mieloma múltiple siempre que haya fracasado un tratamiento previo^{9,10}.

Durante el periodo comprendido entre junio de 2009 y septiembre de 2010 se revisaron las historias de los pacientes en tratamiento con dichos fármacos para observar su evolución. Se registraron los pacientes que estaban en ese momento en tratamiento, los que se había suspendido el tratamiento por RAM o por progresión de la enfermedad, así como los que habían fallecido. También se registraron los que habían superado el tiempo libre de progresión que indica su ficha técnica.

Resultados

Se revisaron las historias de 73 pacientes: 13 pacientes en tratamiento con sorafenib, 9 con sunitinib, 4 con lapatinib, 37 con erlotinib y 10 con lenalidomida. (Tabla 1).

Respecto al Erlotinib los ensayos clínicos llevados a cabo comparan la eficacia del mismo frente a placebo, y aunque las diferencias son estadísticamente significativas, clínicamente los tiempos de supervivencia global y principalmente los tiempos de progresión de la enfermedad no son muy diferentes; tanto en el caso del cáncer de pulmón no microcítico como en el cáncer de páncreas^{10,11}.

Los pacientes que reciben o recibieron este

tratamiento en nuestro hospital no han seguido las tendencias que muestran los estudios, ya que se han encontrado grandes diferencias, hallándose un grupo muy reducido de pacientes con una supervivencia mayor a un año y otro grupo, el mayoritario, que tuvo que suspender tratamiento debido a distintas causas, y que estuvo muy poco tiempo con erlotinib. De los 37 pacientes en tratamiento con erlotinib 11 fallecieron, 8 con CPNM metastático (que tomaron tratamiento durante una media de 96 días) y 3 con cáncer de páncreas (que recibieron tratamiento durante una media de 36 días). 14 de los pacientes presentaron una supervivencia global superior a la esperada, pero solo 6 : 3 pacientes (13%) con CPNM y 3 (21%) con cáncer de páncreas presentaron una supervivencia mayor a un año, lo que difiere de los ensayos clínicos que mostraron una supervivencia mayor a un año del 31,2% en CPNM y 23% en cáncer de páncreas^{11,1}. El tiempo medio hasta la progresión observado fue de 54 semanas en el caso del cáncer de páncreas y de 11,4 semanas en CPNM.

Los resultados encontrados con Sorafenib muestran que el efecto adverso más frecuente es la mala tolerancia al fármaco lo que hace que sea limitante del tratamiento. En total se revisaron 13 pacientes en tratamiento: 2 con cáncer renal, 9 con hepatocarcinoma, 1 con cáncer de pulmón (uso compasivo) y 1 con cáncer de tiroides (uso compasivo), 3 de ellos tuvieron que suspender el tratamiento por efectos adversos y en otros 3 pacientes fue necesario disminuir la dosis (200 mg/12h). Los ensayos clínicos mostraron una mediana de tiempo libre de progresión de la enfermedad que supone el doble para el sorafenib que para el placebo (167 días frente a 84 días con placebo), en nuestro caso encontramos que el tiempo hasta la progresión fue de 125 días en hepatocarcinoma y 105 días en cancer renal. 8 de los pacientes estuvieron menos de 4 meses en tratamiento. Y sólo 2 alcanzaron el año sin progresión de la enfermedad.

Sunitinib es mejor tolerado, y en nuestro estudio, el número de pacientes que superan el tiempo de progresión de la enfermedad es de 4 pacientes, los ensayos clínicos solo aportan datos de respuesta objetiva al tratamiento, que en el caso del sunitinib es del 31%, mien-

TABLA 2
Datos de supervivencia de los ensayos clínicos

Sorafenib (Nexavar®)	Cáncer renal: mediana SLP 167 días vs 84 días (sorafenib vs placebo), Hepatocarcinoma: mediana supervivencia 19,3 meses vs 15,9 (sorafenib vs placebo)
Sunitinib (Sutent®)	SLP 47,3 semanas vs 22 semanas (sunitinib vs IFN-alfa)
Lapatinib (Tyverb®)	SLP 23,9 semanas. Supervivencia global 74 semanas.
Erlotinib (Tarceva®)	CPNM:SG 6,7 meses vs 4,7 meses placebo y SLP 9,7 semanas vs 8 semanas con placebo. PANCREAS: mediana supervivencia global 6,4 meses vs 6 meses con placebo
Lenalidomida (Revlimid®)	SLP 48 semanas vs 20 semanas con placebo

SLP: supervivencia libre de progresión. CPNM: cáncer de pulmón no microcítico. SG: supervivencia global

tras que en nuestra revisión se vio que era del 75%⁶. También hay casos de mala tolerancia al fármaco que generalmente suelen desaparecer cuando se disminuye la dosis de 50 a 37,5 mg (en 4 pacientes fue necesario disminuir la dosis en nuestro estudio). También hay que destacar que de los 9 pacientes, 4 estuvieron en tratamiento durante más de un año sin progresión de la enfermedad y que 3 pacientes no llevaban en tratamiento el tiempo suficiente como para ser valorados. El tiempo medio hasta la progresión de la enfermedad observado fue de 19 semanas.

Los datos recogidos de las pacientes (4 en total) en tratamiento con Lapatinib muestran que han respondido bastante bien al mismo, superando el tiempo de 24 semanas sin progresión de la enfermedad observado en los ensayos clínicos, sin embargo ninguna paciente había superado aun el tiempo de supervivencia global marcado por los mismos en el tiempo al finalizar el estudio¹².

En el caso de lenalidomida no hay datos suficientes para analizar los resultados ya que solo un paciente ha superado el tiempo de tra-

tamiento sin progresión de la enfermedad durante un tiempo superior al indicado por los estudios, y los pacientes en tratamiento durante nuestro estudio, llevaban tomando lenalidomida poco tiempo. En total se revisaron las historias de 10 pacientes y se detectaron 3 casos de progresión de la enfermedad: a los 2 meses, a los 7 y a los 9 meses respectivamente. En 2 casos hubo que disminuir las dosis por mala tolerancia. Los resultados observados son peores que los que indican los ensayos clínicos, en parte porque estos pacientes habían recibido varias opciones terapéuticas previamente. En los ensayos clínicos se vio que la supervivencia global a 1 año alcanzaba el 82% mientras que en nuestro caso sólo hemos encontrado un paciente (10%) que llevaba en tratamiento más de 1 año (64 semanas).

Discusión

Al comparar los resultados con los de los ensayos clínicos (Tabla 2), muestran que tanto el erlotinib como el sorafenib no cumplen las expectativas. Sin embargo en el caso del lapati-

nib y del sunitinib si que se cumplen e incluso se superan, como ocurre en el caso de éste último. La lenalidomida no cumple las expectativas marcadas por los ensayos clínicos, aunque este dato no es definitivo en nuestro estudio ya que ha sido un fármaco de reciente introducción y los pacientes llevan poco tiempo en tratamiento por lo que no son evaluables.

Uno de los factores que puede influir en estos datos es que los ensayos clínicos muestran los resultados comparando los diferentes fármacos frente a placebo y además en nuestro caso, algunos pacientes han recibido varias terapias previas antes de iniciar tratamiento con citostáticos orales, por lo que en algunos casos, son pacientes muy pretratados y con mal pronóstico.

Debido al escaso número de pacientes en tratamiento con cada una de las terapias, no hemos creído conveniente la realización de un análisis estadístico de los datos. Pero creemos que deberían hacerse estudios con mayor número de pacientes para contrastar los resultados que muestran los ensayos clínicos con los observados en la práctica clínica diaria, debido al gasto sanitario que originan.

Bibliografía

1. Wheatley-Price P, Ding K, Seymour L, Clark GM, Shepherd FA. Erlotinib for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer in the Elderly: An Analysis of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.21. *J Clin Oncol.* 2008 May 10;26(14):2350-7.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ficha técnica erlotinib (Tarceva®) disponible en www.agedmed.es
3. NICE appraisal guidance 162. Erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer. Nov 2008.
4. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, Demkow T, Staehler M, Rolland F, et al. Randomized Phase II Trial of First-Line Treatment With Sorafenib Versus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10;27(8):1280-9.
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica sorafenib (Nexavar®). Disponible en www.agedmed.es.
6. NICE technology appraisal guidance 169. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Mar 2009.
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ficha técnica sunitinib (Sutent®) disponible en www.agedmed.es.
8. Gómez HL, Doval DC, Chavez MA, Ang PC, Aziz Z, Nag S, et al. Efficacy and Safety of Lapatinib As First-Line Therapy for ErbB2-Amplified Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2008 Jun 20;26(18):2999-3005.
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ficha técnica lenalidomida (Revlimid®) disponible en www.emea.es.
10. NICE technology appraisal guidance 171. Lenalidomide for the treatment of multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy. Jun 2009.
11. Malcolm J Moore, David Goldstein, John Hamm, Arie Figer, Joel R. Hecht, Steven Gallinger, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 2007 May 20;25(15):1960-6.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. Ficha técnica lapatinib (Tyverb®) disponible en www.emea.es.

Farmaconutrientes: evidencia clínica actual

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:177-186

MARTINS C

Assessor Superior. Especialista em Farmácia Hospitalar.
Membro do Grupo de Nutrição Clínica

Serviços Farmacêuticos do Hospital de Faro, E.P.E. Portugal

Resumo

O objectivo fundamental da nutrição artificial é o fornecimento de energia e azoto. Igualmente importante é o fornecimento de vitaminas, minerais e oligoelementos.

As evidências acumuladas, quanto aos efeitos metabólicos e imunológicos que os nutrientes podem exercer, podendo modificar a evolução da doença de base dos doentes desnutridos, deram origem ao conceito de farmaconutrientes.

São vários os nutrientes que se têm incluído nesta classificação, nomeadamente a glutamina, a arginina, os ácidos gordos ómega-3, os nucleótidos e os antioxidantes.

Neste trabalho será efectuada uma abordagem dos mais estudados com especial enfoque nos que apresentam maior evidência científica na sua utilização.

Relativamente aos macronutrientes o trabalho foca-se nos efeitos terapêuticos demonstrados por diferentes autores e nas recomendações das diversas guidelines no que concerne ao uso da glutamina, arginina e ácidos gordos ómega-3. Quanto aos micronutrientes a abordagem limita-se à utilização de zinco e selénio.

Palabras clave: **Farmaconutrientes, glutamina, arginina, ácidos grasos omega-3, zinco, selenio.**

Correspondencia:

Carmina Martins

Correo electrónico: carmina.bento@gmail.com

Pharmaconutrients: current clinical evidence

Summary

The fundamental objective of artificial nutrition is the supply of energy and nitrogen. Equally important is the supply of vitamins, minerals and trace elements.

The evidence accumulated, as metabolic and immunological effects that nutrients can exercise, and may modify the evolution of the basic disease patient malnourished, gave rise to the concept of pharmaconutrients.

There are several nutrients that have included in this classification, including glutamine, arginine, Omega-3 fatty acids, nucleotides and antioxidants.

This article will be carried out an approach of the most studied with special focus on presenting greater scientific evidence in its use.

Respect of macronutrients this article focuses on the therapeutic effects demonstrated by different authors and in the recommendations of the various guidelines regarding the use of glutamine, arginine and Omega-3 fatty acids and micronutrients the approach is limited to the use of zinc and selenium.

Key Words: Pharmaconutrients, glutamine, arginina, omega-3 fatty acids, zinc, selenium.

Introdução

O desenvolvimento das técnicas de nutrição artificial constituiu um importante avanço no tratamento de défices nutricionais associados a uma grande variedade de doenças, tanto médicas como cirúrgicas.

O objectivo da nutrição artificial é o fornecimento de energia e azoto (além de quantidades imprescindíveis de vitaminas, minerais e oligoelementos).

Em nutrição parentérica este objectivo é obtido mediante a associação de misturas standard de aminoácidos, glucose e emulsões lipídicas.

As dietas utilizadas em nutrição entérica são constituídas por proteína intacta ou hidrolizada na forma de peptídeos, hidrolizados de amido (maltodextrinas) e gorduras de origem vegetal.

Nos últimos anos têm-se acumulado evidências de que certos nutrientes podem exercer efeitos metabólicos ou imunológicos além

das suas acções estritamente nutricionais que, pelo menos, em teoria, poderiam modificar a evolução da doença de base dos doentes desnutridos¹.

Este conceito deu origem ao uso da terminologia de farmaconutrientes ou farmacologia nutricional.

São vários os nutrientes que se têm incluído nesta classificação, nomeadamente glutamina, arginina, ácidos gordos ómega-3, nucleótidos e antioxidantes^{1,2,3,4,5}. Neste trabalho será efectuada uma abordagem dos mais estudados com especial enfoque nos que apresentam maior evidência científica quanto à sua utilização.

Relativamente aos macronutrientes a abordagem vai-se centrar fundamentalmente nos efeitos terapêuticos e nas recomendações das diversas guidelines no que concerne ao uso da glutamina, a arginina e os ácidos gordos ómega 3. Quanto aos micronutrientes a abordagem limita-se à utilização de zinco e de selénio.

Glutamina

A glutamina é o mais abundante aminoácido do organismo humano, contribuindo em mais de 50% para o pool de aminoácidos livres^{3,6}.

A glutamina participa em numerosos processos metabólicos. Está envolvida no metabolismo proteico e da glucose, é transportador de azoto e carbono entre órgãos, está intimamente ligada com muitos outros aminoácidos sendo um precursor da síntese proteica e do glutatião. É o combustível preferencial de enterócitos, colonócitos, leucócitos e macrófagos do sistema imune e outras células envolvidas na reparação de tecidos. Igualmente participa na homeostasia ácido-base, altera a expressão de proteínas de choque térmico, e promove a proliferação de linfócitos^{4,6,7,8}.

A síntese e degradação da glutamina está regulada por duas enzimas, a glutaminase, que catalisa a hidrólise da glutamina a glutamato e amónia, e a sintetase que produz glutamina a partir de glutamato e amónia⁹.

Muitos órgãos são essencialmente consumidores de glutamina (mucosa intestinal, linfócitos e células tubulares renais), outros são produtores, como o músculo-esquelético, os neurónios ou o tecido pulmonar. Relativamente ao fígado, este pode ser produtor ou consumidor em função das necessidades extra-hepáticas⁹.

Tradicionalmente, a glutamina foi considerada como um aminoácido não essencial, dado que o mesmo é sintetizado in vivo (predominantemente no musculo esquelético) numa proporção de 50-80 g/24 horas^{3,7}.

No entanto, recentemente foi demonstrado que durante estados catabólicos resultantes de cirurgias major, trauma ou sépsis, o consumo de glutamina pode exceder a produção endógena. Assim, este aminoácido passou a ser considerado um aminoácido “condicionalmente essencial”.

Numerosos estudos clínicos têm demonstrado que a suplementação de glutamina melhora o balanço azotado e a função imunitária no pós-operatório. Igualmente foi demonstrado que a suplementação de glutamina mantém a estrutura e a função do tracto gastrointestinal com diminuição da permeabilidade intestinal.

Yan Wang, et al efectuaram uma meta-análise de modo a determinarem o impacto da

suplementação de glutamina na nutrição parentérica em doentes cirúrgicos⁶.

Dos estudos analisados no de Novak, et al foi efectuada uma revisão da relação entre a suplementação de glutamina e os resultados obtidos no doente cirúrgico e no doente crítico. Verificou-se que a administração parentérica de glutamina pode estar associada com a redução de complicações infecciosas e uma redução no tempo de hospitalização sem efeitos adversos na mortalidade. Os maiores benefícios foram observados em doentes recebendo altas doses de glutamina por via parentérica⁶.

No entanto, também encontraram alguns estudos contraditórios relativamente à utilização de glutamina na prática diária⁶.

Atendendo a que a glutamina é instável em solução aquosa e não pode ser esterilizada pelo calor, a glutamina de administração parentérica é disponibilizada na forma de dipeptídeos como a glicil-glutamina ou a alanil-glutamina, os quais são estáveis durante a esterilização pelo calor e altamente solúveis⁶.

Esta meta-análise em doentes cirúrgicos revelou que a suplementação de glutamina via parentérica esteve associada a uma significativa redução nas complicações infecciosas e no tempo de internamento. A análise dos autores revelou uma significativa redução das complicações infecciosas quando compararam os efeitos no grupo onde houve intervenção com o grupo controlo⁶.

Esta análise demonstrou uma redução no tempo de internamento em cerca de 4 dias com a suplementação de alanil-glutamina, e 5 dias com a suplementação de glicil-glutamina. Com a excepção de dois estudos, todos os outros mostraram uma significativa redução no tempo de internamento⁶.

Nesta meta-análise o índice de mortalidade não foi considerado um óptimo indicador para avaliar os efeitos da suplementação de glutamina em doentes cirúrgicos⁶.

Os custos são considerados um factor importante no momento de decisão⁶.

Mertes, et al constataram que o custo médio no grupo tratado com glutamina era significativamente inferior ao valor encontrado no grupo controlo. Klek, et al relataram que a utilização de glutamina via parentérica era mais custo-efectiva porque observou-se uma

diminuição da percentagem de complicações infecciosas, apesar do acréscimo dos custos do tratamento diário⁶.

Griffiths, et al demonstraram uma redução em 25% no total dos custos em doentes em cuidados intensivos e uma redução de 15% no total dos custos hospitalares nos doentes que receberam suplementação com glutamina⁶.

Ziegler, et al encontraram que a suplementação de glutamina em doentes catabólicos foi custo-efectivo, presumivelmente devido à baixa incidência de complicações e à redução do tempo de internamento⁶.

Os efeitos benéficos da glutamina podem ser dose dependente. Administração parentérica de glutamina em doses superiores a 0,2 g/Kg/dia proporcionam maiores benefícios clínicos no doente crítico e no doente cirúrgico. Indivíduos com elevados níveis de stress podem necessitar doses de glutamina superiores de modo a obterem-se concentrações plasmáticas normais⁶.

Como conclusões desta meta-análise considerou-se vantajosa a utilização de glutamina pelos resultados na redução do tempo de internamento e das complicações infecciosas⁶.

No entanto, consideram-se necessários outros estudos que clarifiquem aspectos como: os mecanismos envolvidos nos resultados positivos da suplementação da glutamina, o timing óptimo e a dose adequada que deve ser administrada em situações de catabolismo e as reais diferenças entre alanil-glutamina e glicil-glutamina⁶.

Relativamente às *guidelines* da ESPEN (European Society of Parenteral and Enteral Nutrition) de salientar os seguintes aspectos:

- Nas *guidelines* de nutrição entérica estabelece-se que a glutamina pode ser adicionada às preparações de nutrição entérica em doentes queimados e doentes com trauma com um grau A de recomendação, não existindo dados suficientes para que seja administrada na população heterogénea de doentes críticos⁹.

- *Guidelines* ESPEN no doente cirúrgico: uma meta-análise mostrou que a suplementação de glutamina-dipeptideo no pós-operatório (20-40g/24h) melhora o balanço azotado e reduz o tempo de recuperação em doentes sujeitos a cirurgia abdominal¹⁰.

Em alguns estudos foi demonstrado que doentes cirúrgicos em cuidados intensivos

recebendo nutrição parentérica ou entérica enriquecida com glutamina observava-se uma redução na mortalidade, diminuição da incidência de infecções e diminuição da falha de órgãos. No entanto, definitivas evidências continuam em falta pelo que estão em progresso estudos randomizados¹⁰.

- As *guidelines* sobre nutrição parentérica em doentes de cuidados intensivos recomendam: quando a nutrição parentérica está indicada no doente de cuidados intensivos, a solução de aminoácidos deve conter 0,2-0,4g/Kg/dia de L-glutamina (0,3-0,6g/kg/dia de dipeptideo alanil-glutamina) – sendo o grau de recomendação A¹¹.

Arginina

A arginina é também considerada um aminoácido condicionalmente essencial, dado as suas necessidades estarem aumentadas durante o stress metabólico, bem como no desenvolvimento e maturação de órgãos^{1,4,8}.

Em circunstâncias normais este aminoácido é sintetizado endogenamente a partir da citrulina².

Representa a maior fonte de ureia no organismo, é necessária para a síntese de colagénio na cicatrização de feridas, modifica a indução e desenvolvimento de tumores malignos através dos seus efeitos sobre o sistema imunológico, tem capacidade de estimular a resposta do timo, além de favorecer a libertação de diferentes hormonas como a hormona do crescimento, insulina, glucagon, somatostatina, catecolaminas, aldosterona e vasopressina^{1,4}.

A arginina constitui o único substrato para a síntese de óxido nítrico¹.

O óxido nítrico tem uma função fundamental nos processos inflamatórios, favorece um estado de oxirredução tecidual adequado, limita o aparecimento de aterosclerose, favorece a resposta citotóxica das células imunológicas, mantém o fluxo sanguíneo (microcirculação)^{1,8}.

Deste modo, a arginina é de grande importância na adaptação dos doentes críticos devido ao seu papel na imunomodulação.

As *guidelines* da ESPEN para o uso de nutrição parentérica no doente cirúrgico referem: a arginina também tem recebido especial atenção, devido ao conhecimento da sua função

na estimulação de células T e como um precursor de óxido nítrico. Estudos recentes mostraram que arginina quando administrada com outros imunonutrientes reduziu a incidência de infecções no pós-operatório e o tempo de internamento de doentes com cancro sujeitos a cirurgia abdominal. Os potenciais benefícios da arginina administrada por via entérica a doentes cirúrgicos não pode dissociar-se dos efeitos dos ácidos gordos ómega-3 e RNA contido nessas fórmulas. Nem é certo de que estes resultados possam ser extrapolados para a nutrição parentérica. Continua a existir alguma controvérsia sobre a utilização de arginina quer por via entérica quer por via parentérica no doente com sépsis e no doente crítico com falha orgânica¹¹.

Um estudo efectuado por Pascal Crenn e Luc Cynober de modo a determinar os efeitos da recessão intestinal no metabolismo da arginina, permitiu constatar particularidades interessantes, nomeadamente:¹²

- Os efeitos da suplementação de arginina em doentes com síndrome de intestino curto continuam a ser controversos¹².

- Igualmente o efeito da arginina na adaptação intestinal também é controversa. A administração entérica de arginina tem efeitos negativos na adaptação intestinal em modelos de ratos com síndrome de intestino curto¹².

- Contrariamente num estudo apresentado por Jiang, et al foram encontrados resultados opostos, com a utilização de altas doses de arginina (300 mg/Kg/dia) administradas a um grupo de ratos com síndrome de intestino curto. Neste estudo a suplementação de L-arginina aumentou a proliferação de enterócitos enquanto diminui a apoptose de enterócitos. Este facto sugere que a suplementação de L-arginina de forma contínua por via entérica pode estimular a adaptação intestinal, exercendo uma acção trófica após uma recessão massiva de intestino¹².

- Atendendo a que a citrulina não sofre metabolização hepática e passa facilmente para o rim onde é metabolizada a arginina, transforma-a num óptimo candidato na disponibilização de arginina de modo a melhorar o estado nutricional¹².

- Igualmente é de salientar que a arginina é relativamente mal absorvida pelo intestino, provocando desconforto intestinal e diarreia

quando administrada em altas doses. Enquanto que, a citrulina apresenta uma alta biodisponibilidade¹².

- De acordo com este estudo a citrulina poderá ser um bom candidato na produção de arginina e melhorar o estado nutricional após uma recessão intestinal massiva¹².

No trabalho efectuado por Moïse Coëffier e Pierre Déchelotte, são avaliados os efeitos da associação de glutamina com arginina sendo de destacar os seguintes aspectos:⁸

A glutamina e a arginina são aminoácidos condicionalmente essenciais dado a sua depleção ocorrer em situações de stress. A suplementação de glutamina por administração intravenosa reduz a morbilidade e a mortalidade em doentes críticos alimentados por via parentérica. Em doentes cirúrgicos, as dietas enriquecidas em arginina apresentam benefícios, no entanto o uso de suplementação de arginina em doentes críticos deve ser evitado em muitas situações⁸.

A glutamina regula a função da barreira intestinal, a resposta imunológica e o status antioxidante⁸.

O metabolismo da arginina origina a produção de óxido nítrico e/ou poliaminas e assim modula a resposta imuno-inflamatória e a cicatrização de feridas⁸.

O metabolismo da glutamina e da arginina estão relacionados, e assim podem originar efeitos aditivos ou antagónicos. Os efeitos da combinação de arginina e glutamina ainda estão pouco documentados⁸.

A administração conjunta de arginina e glutamina resulta em efeitos aditivos ou sinérgicos na função da barreira intestinal e na resposta inflamatória, no entanto a arginina reduz os efeitos da glutamina na protecção contra o stress oxidativo⁸.

Como conclusões deste estudo podemos salientar:

Alguns dados sugerem que administrar glutamina e arginina pode ser benéfico, em particular na resposta inflamatória e defesa contra patogéneos. Os resultados no stress oxidativo são controversos. No entanto, os efeitos de cada aminoácido isolado ou em combinação devem ser avaliados com cada situação fisiopatológica de modo a avaliar quando a adição de arginina à glutamina é realmente benéfica⁸.

Excepto em situações de doentes com inflamação intestinal e trauma, até à data, a evidência para suportar a combinação de glutamina com arginina é insuficiente⁸.

Ácidos gordos ómega-3

O principal papel das emulsões lipídicas como parte integrante dos regimes de nutrição parentérica utilizados em doentes críticos é o facto de serem fornecedores de energia, bem como transportadores de ácidos gordos essenciais e vitaminas lipossolúveis. Adicionalmente, os ácidos gordos são precursores de prostaglandinas e outros eicosanóides e por isso têm importantes funções metabólicas^{1,4,13,14}.

As emulsões lipídicas tradicionalmente utilizadas contêm quantidades importantes de ácido linoleico.

O ácido linoleico é o precursor essencial da série -6 de ácidos gordos poliinsaturados (AGPI), da qual o ácido araquidónico é o produto mais importante. O ácido araquidónico é o substracto a partir do qual se sintetizam eicosanóides – prostaglandinas e trombaxanos dienóicos, leucotrienos tetraenóicos, compostos com marcados efeitos vasoactivos ou que actuam como mediadores da resposta inflamatória. Como consequência, a administração de ácido linoleico não parece, *a priori*, a melhor estratégia em doentes com processos inflamatórios ou sépsis^{1,3,4}.

Os AGPI da série -3 (eicosapentanóico e docosahexanóico), especialmente abundantes nos óleos de peixe, constituem uma fonte lipídica alternativa com potenciais efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Em particular o ácido eicosapentanóico (EPA) compete com o ácido araquidónico pelos sistemas enzimáticos responsáveis pela síntese de eicosanóides¹⁵.

Os eicosanóides derivados do EPA (PGE₃, TxA₃, LTB₅) têm acções proinflamatórias e vasoactivas muito mais atenuadas do que as dos eicosanóides derivados do ácido araquidónico^{14,16}.

Ao AGPI -3 podem modificar a produção de determinadas citocinas envolvidas na inflamação e na indução da caquexia.

Em modelos experimentais de trauma, sépsis e cancro a administração de AGPI -3 demonstrou ser efectiva em termos de diminuição

do catabolismo, melhoria do balanço azotado e da função imune¹⁴.

Relativamente às *guidelines* ESPEN são de destacar os seguintes aspectos:

Nutrição parentérica no doente de cuidados intensivos¹¹.

Recomendação: adição de EPA e DHA (ácido docosahexanóico) às emulsões lipídicas tem efeitos demonstrados nas membranas das células e nos processos inflamatórios (Grau B). Emulsões lipídicas enriquecidas com óleo de peixe provavelmente diminuem o tempo de internamento em doentes críticos (Grau B)¹¹.

As emulsões lipídicas contendo óleo de peixe, fornecem EPA e DHA, resultando numa elevada proporção de EPA e DHA nas membranas celulares e uma baixa proporção de ácido araquidónico, diminuindo a síntese de eicosanóides inflamatórios e citocinas, incluindo TNF-, IL-6 e IL-8¹¹.

Em doentes sujeitos a cirurgia abdominal a administração de óleo de peixe por via intravenosa diminui o TNF- e a IL-6 quando comparado com a administração de lípidos LCT/MCT¹¹.

Um estudo multicentrico envolvendo 661 doentes mostrou que a suplementação intravenosa de óleo de peixe tem efeitos favoráveis na sobrevivência, taxa de infecções, necessidades de antibioterapia e tempo de internamento quando administrado em doses entre 0,1 e 0,2 g/Kg/dia¹¹.

O uso de óleo de peixe em nutrição parentérica em doentes com pancreatite severa também resultou numa diminuição da resposta inflamatória e melhorias na função respiratória¹¹.

Uma recente revisão dos efeitos de incluir óleo de peixe nas nutrições parentéricas administradas a doentes em cuidados intensivos, concluiu que existe uma significativa redução no tempo de internamento, no entanto não se encontraram diferenças significativas em termos de mortalidade¹¹.

Nutrição parentérica no doente cirúrgico¹⁰.

Recomendação: O regime óptimo de nutrição parentérica no doente cirúrgico em estado crítico pode incluir a suplementação de ácidos gordos -3 (Grau C)¹⁰.

Actualmente existem algumas evidências de que a inclusão de ácidos gordos -3 na nutrição parentérica pode beneficiar as funções orgânicas e reduzir o tempo de internamento em doentes sujeitos a cirurgia major ou admitidos em unidade de cuidados intensivos cirúrgicos¹⁰.

De salientar que nem sempre a suplementação com ácidos gordos -3 é benéfico. Tal aspecto encontra-se referido no artigo de revisão sobre emulsões lipídicas com óleo de peixe publicado por P. Fürst e K.S. Kuhn. Os autores referem que existem numerosos estudos que demonstram a supressão de células-T que medeiam a função imunitária. Este é claramente um efeito indesejável especialmente em indivíduos com supressão do sistema imune. Isto pode ser demonstrado pelo facto de a supressão do sistema imune ser atribuído ao aumento da peroxidação lipídica e à diminuição dos níveis de anti-oxidante (especialmente a vitamina E). Estudos recentes mostram que o efeito supressor dos ácidos gordos -3 sobre a função das células-T pode ser prevenido pela suplementação de vitamina E¹⁰.

Zinco

Baixos níveis de zinco são constantemente documentados em doentes críticos (adultos e crianças), e as estratégias nutricionais habitualmente utilizadas não conseguem repor os níveis plasmáticos de zinco adequadamente¹⁷.

O zinco é um oligoelemento essencial à vida, sendo necessário para o normal funcionamento de muitas enzimas, factores de transcrição e de replicação¹⁷.

A manutenção da homeostasia do zinco é fundamental para a manutenção da função do sistema imunitário, as respostas oxidativas ao stress, o controlo da glucose e a cicatrização de feridas¹⁷.

Daren K e colaboradores escreveram um artigo sobre o papel da suplementação do zinco no doente crítico¹⁸.

Neste artigo são descritas as principais funções do zinco, sendo igualmente efectuada uma revisão sobre a suplementação deste¹⁸.

Zinco e imunidade:

Está bem estabelecido que a normal homeostasia do zinco é necessária para o funcionamento do sistema imune¹⁸.

A deficiência de zinco provoca uma perda de maturação de células T e B, o qual leva consequentemente ao aparecimento de linfopenia e uma deficiência em células natural Killer (NK) e células de função fagocítica (monócitos, macrófagos e neutrófilos). Adicionalmente, a

deficiência de zinco resulta numa alteração da secreção de um número de citocinas essenciais para regulação da resposta imune, incluindo interferão-, factor de necrose tumoral e interleucina-2¹⁸.

Zinco e resposta de fase aguda:

É conhecido que a inflamação e a infecção estão associadas com a redução dos níveis plasmáticos de zinco. O exacto mecanismo pelo qual estes efeitos ocorrem e o benefício/prejuízo desta resposta não está clarificada. Foi demonstrado que o zinco é redistribuído a partir de tecidos, particularmente do fígado, onde este é necessário para a síntese de proteínas de fase aguda. Numa situação aguda, de severas deficiências dietéticas de zinco, a fracção deste mineral absorvido aumenta até próximo dos 100%, e a excreção através das fezes e urina é praticamente eliminada. No entanto, em numerosos estudos, a resposta inicial ao stress resulta num aumento da excreção urinária de zinco. Assim, o mecanismo normal de regulação da homeostasia do zinco pode estar inicialmente diminuído na fase de resposta ao stress, resultando numa diminuição de zinco disponível, devido a um aumento da sequestração tecidular e aumento da sua excreção¹⁸.

A diminuição dos níveis plasmáticos de zinco durante a resposta de fase aguda está bem documentada em estudos clínicos¹⁸.

As bactérias necessitam de zinco, assim a diminuição plasmática dos seus níveis induzida pela resposta de fase aguda pode ser protectora limitando a disponibilidade deste para as bactérias. Uma diminuição temporária das concentrações plasmáticas de zinco podem igualmente ser benéficas ao limitar a resposta de citocinas durante a inflamação. No entanto, num estudo recente de resposta genómica em crianças com síndrome de resposta inflamatória sistémica (sépsis), a diminuição dos níveis plasmáticos de zinco foram associados com a não sobrevivência na situação de choque séptico¹⁸.

Zinco e stress oxidativo:

O zinco é importante nas defesas antioxidantes via uma variedade de mecanismos, incluindo a cobre-zinco-superoxido dismutase¹⁸.

Está bem documentado que a deficiência de zinco, aumenta o dano oxidativo e diminui os mecanismos de reparação do DNA¹⁸.

Zinco e homeostasia da glucose:

O zinco é essencial na síntese e na acção da insulina no pâncreas¹⁸.

A deficiência de zinco afecta negativamente a secreção de insulina e a tolerância à glucose¹⁸.

Num estudo efectuado em doentes com nutrição parentérica, Wolman, et al encontraram que um balanço negativo de zinco resultava na redução dos níveis de insulina e no aumento dos níveis de glucose. A correcção do balanço de zinco teve como efeito a regularização dos valores de insulina e glucose¹⁸.

Zinco e cicatrização de feridas:

Características clínicas da deficiência de zinco incluem uma diminuição da epitelização e uma pobre cicatrização de feridas. Na pele, o zinco estabiliza a membrana celular e é necessário para a normal proliferação e regeneração¹⁸.

Dose de zinco:

Nos estudos sobre suplementação de zinco, as doses normalmente utilizadas variam de 5 a 20 mg de zinco elementar por dia. No entanto, num estudo foi administrada por via oral uma dose superior, nomeadamente 150 mg de zinco elementar em 42 doentes com queimaduras graves sem que se tenham manifestado efeitos adversos¹⁸.

Em circunstâncias normais a biodisponibilidade entérica do zinco é baixa, só 20 a 40% da dose é absorvida. Por outro lado, a absorção e a motilidade intestinal estão alteradas no doente crítico. O zinco de administração intravenosa, apresenta uma biodisponibilidade de 100%, sendo rotineiramente administrado à nutrição parentérica como um micronutriente. A dose standard de zinco por via intravenosa é de 200 g/kg/dia em pediatria e de 2,5 a 5 mg em doentes adultos¹⁸.

Alguns estudos têm utilizado doses superiores sem que se tenham manifestado reacções adversas¹⁸.

A literatura sobre toxicologia indica que os sintomas de toxicidade provocada pelo zinco é relativamente inespecífica e inclui vómitos, diarreia, febre, letargia e dores musculares. Toxicidade grave está associada a anemia, insuficiência renal e pancreatite aguda¹⁸.

Como conclusões deste estudo de salientar:¹⁸

São necessários mais estudos que nos possam clarificar o papel da suplementação do zinco¹⁸.

O primeiro passo deverá ser determinar a dose óptima que produza os efeitos positivos máximos a nível dos processos inflamatórios, imunológicos e metabólicos, e que simultaneamente seja segura e bem tolerada pelos doentes críticos¹⁸.

A dose entérica de 20 mg revelou-se insuficiente para repor os níveis plasmáticos de zinco ou influenciar os resultados fisiológicos¹⁸.

A via parentérica poderá ser uma melhor estratégia para suplementar o zinco, no entanto é desconhecida a dose óptima¹⁸.

Uma vez que a dose óptima seja determinada, são necessários diversos estudos que permitam determinar se de facto o zinco é um farmaconutriente primordial na terapêutica nutricional moderna¹⁸.

Selénio

O selénio é um oligoelemento essencial, o qual possui uma reconhecida função antioxidante e imunológica^{19,20,21}.

Os compostos inorgânicos de selénio como o selenito de sódio e o ácido selenioso são as fórmulas mais eficazes para suplementar selénio intravenoso em doentes críticos^{19,20,21}.

A evidência actual, permite afirmar que sob certas circunstancias os compostos de selénio comportam-se como pró-oxidantes e antioxidantes. De facto, quando o selenito é administrado por via intravenosa o mesmo tem uma acção bifásica:^{19,20,21}

1) Inicialmente apresenta uma acção pró-oxidante;

2) Acção anti-oxidante, a qual depende da incorporação do selenito no local activo das selenoenzimas.

Em modelos de sépsis/shock séptico foi determinado que o efeito pró-oxidante do selenito de sódio é inicial e transitório; este efeito é dependente do bólus inicial e dita acção poderia ser utilizada como estratégia terapêutica^{19,20,21}.

De facto, uma dose de carga administrada na forma de bólus inicial na fase inicial do shock séptico pode exercer os seguintes efeitos:^{19,20,21}

a) Inibição reversível da translocação nuclear do factor de transcrição nuclear kapa-B (NF-kB) com posterior união à molécula de ADN, quando a concentração sérica de selénio é superior a 5 mol/l; este efeito seria responsável pela inibição na expressão de genes pró-inflamatórios e por tanto da síntese de citocinas pró-inflamatórias na fase precoce do síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS);

b) Indução de apoptose e citotoxicidade sobre células pró-inflamatórias na microcirculação;

c) Efeito virucida e bactericida.

Finalmente, a acção antioxidante do selenito é secundária à incorporação do selénio no resíduo de selenocisteína (Se-cis) a nível do local activo das selenoproteínas glutatão peroxidase (GPx) selenoproteína P (SeP) e outras selenoproteínas com função antioxidante. Por outro lado, Forceville determinou que o efeito tardio do bólus intravenoso e a posterior perfusão contínua de selenito de sódio pode ser capaz de induzir a síntese de SeP exibindo deste modo uma acção protectora sobre a disfunção endotelial no shock séptico^{19,21}.

Evidencia clínica actual:

Nos doentes críticos com inflamação sistémica, as necessidades diárias de selénio podem ser amplamente variáveis e de acordo com o conhecimento actual uma dose única não pode ser actualmente recomendada^{19,20,21}.

O grupo autor do trabalho "Suplementação com selénio no doente crítico: aspectos farmacológicos e evidência actual" concluíram que:¹⁹

A administração de uma dose de carga de 2000 g administrado num bólus inicial em duas horas, seguido de uma perfusão contínua de 1600 g durante 10 dias, foi capaz de otimizar a actividade GPx-3 dentro de um intervalo fisiológico e por conseguinte dentro de níveis de segurança sem efeitos colaterais graves por toxicidade do selénio.

Este grupo ainda apresentou as seguintes conclusões:¹⁹

Na actualidade existe uma vasta evidência sobre o rol antioxidante do selénio, actuando como cofactor enzimático de numerosas selenoenzimas antioxidantes, em particular da GPx e a SeP^{19,21}.

A evidência recente permite afirmar que no doente crítico, o aporte de selenito intravenoso mediante um bólus inicial, continuado com uma perfusão contínua durante um período de tempo não superior a 2-3 semanas é uma posologia segura não associada com o aparecimento de efeitos adversos atribuíveis à toxicidade por selénio^{19,21}.

Igualmente, este esquema de suplementação foi capaz de otimizar os níveis séricos de selénio bem como a actividade selenoenzima GPx-3^{19,21}.

Recentemente, defende-se que o aporte combinado de glutamina e selénio pode ser capaz de otimizar o perfil farmacodinâmico da GPx-3 otimizando deste modo o status antioxidante^{19,21}.

O grupo acredita que nos próximos anos, a determinação dos níveis plasmáticos de selénio e glutamina no momento do internamento em cuidados intensivos fará parte da avaliação clínica inicial dos doentes críticos, permitindo seleccionar aqueles doentes que beneficiarão do aporte de selénio e glutamina. Igualmente acreditam que a suplementação precoce destes dois micronutrientes fará parte da estratégia terapêutica inicial em doentes críticos com sépsis grave e em grandes queimados^{19,21}.

Conclusões

Em imunonutrição, deve considerar-se cada nutriente individualmente como um micronutriente, considerando a dose, o tempo necessário para obter o efeito terapêutico desejado e a via de administração.

Individualizar o tratamento do doente com estes nutrientes também é fundamental.

Os micronutrientes devem ser administrados, quando possível, separadamente das formulações de nutrição artificial, dado que se o doente não tolerar a nutrição artificial receberá estes nutrientes.

Sugere-se que sejam efectuados novos estudos que considerem os micronutrientes isolados e não em formulações para uso entérico e parentérico que combinam vários desses nutrientes. Deste modo, será possível esclarecer muitas das controversas e dúvidas ainda existentes, bem como a determinação das doses ideais de modo a obterem-se os efeitos terapêuticos pretendidos sem que sujam sinais de toxicidade.

Bibliografía

1. Mote JD, Meza SD, Gómez RBV, Gutiérrez JB, Policarpio LF, Castro VEL. Inmunonutrición: logros y promesas. Rev. Asociación Mexicana de Med Crítica y Ter Intensiva. 2005;19(5-6):183-193.
2. Grimm H, Kraus A. Inmunonutrition – supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. Langenbeck's Arch Sur. 2001;386:369-376.
3. Iapichino G, Radrizzani D, Destrebecq A, Vincenzi M, Zanella M. Metabolic support of critically ill: 2008 update. Minerva Anestesiologica. 2008;74(12):709-711.
4. Uscátegui H. Inmunonutrición: enfoque en el paciente quirúrgico. Rev. Chilena de Cirugía. 2010;62(1):87-92.
5. Loi C, Zazzo JF, Delpierre E, Niddam C, Neveux N, Curis E, et al. Increasing plasma glutamine in postoperative patients fed a arginine-rich immune-enhancing diet – a pharmacokinetic randomized controlled study. Crit Care Med. 2009;37(2):501-509.
6. Wang Y, Jiang ZM, Nolan MT, Jiang H, Han HR, Yu K, et al. The impact of glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition on outcomes of surgical patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. JPEN. 2010;34(5):521-529.
7. Wernerman J. Clinical use of glutamine supplementation. The J Nutr. 2008;138:2040S-2044S.
8. Coeffier M, Déchelotte P. Combined infusion of glutamine and arginine: does it make sense? Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:70-74.
9. Bonet A, Grau T. La glutamina, un aminoácido casi indispensable en el enfermo crítico. Med Intensiva. 2007; 31(7):402-406.
10. Braga M, Ljungqvist O, Soeters P, Fearon K, Weimann A, Bozzetti F. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: surgery. Clinical Nutrition. 2009;28:378-386.
11. Singer P, Berger MM, Berghe GV, Biolo G, Calder P, Forbes A, et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: intensive care. Clin Nutr. 2009;XXX:1-14.
12. Crenn P, Cynober L. Effect of intestinal resections on arginine metabolism: practical implications for nutrition support. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:65-69.
13. Piper SN, Schade I, Beschmann RB, Maleck WH, Boldt J, Rohm KD. Hepatocellular integrity after parenteral nutrition: comparison of a fish-oil-containing lipid emulsion with an olive-soybean oil-based lipid emulsion. European Journal of Anaesthesiology. 2009;26:1-7.
14. Adolph M. Lipid emulsions in total parenteral nutrition state of the art and future perspectives. Clin Nutr. 2001;20(supplement 4):11-14.
15. Furst P, Kuhn KS. Fish oil emulsions: what benefits can they bring? Clin Nutr. 2000;19(1):7-14.
16. Mayer K, Schaefer MB, Seeger W. Fish oil in the critically ill: from experimental to clinical data. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2006;9:140-148.
17. Prasad AS. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12:646-652.
18. Heyland DK, Jones N, Cvijanovich NZ, Wong H. Zinc supplementation in critically ill patients: a key pharmacological nutrient?. JPEN. 2008;32(5):509-519.
19. Manzanares W, Hardy G. Suplementación con selenio en el paciente crítico: aspectos farmacológicos y evidencia actual. Nutr Hosp. 2009;24(4):429-436.
20. Andrews PJD. Selenium and glutamine supplements: where are we heading? A critical care perspective. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:192-197.
21. Manzanares W, Hardy G. Selenium supplementation in the critically ill: pharmacology and pharmacokinetics. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2009;12:273-280.

Farmacogenómica y atención farmacéutica: “La Genética como pilar básico de las Ciencias Farmacéuticas”

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:187-193

CORNO A¹, CORNO JA², CORNO C²
1 Farmacéutico-Genetista Clínico
2 Análisis Genéticos ANCOR

Resumen

El propósito del autor es exponer algunos conceptos y ejemplos de las aplicaciones de la Genética en el Mundo Farmacéutico. En nuestro País, hoy, es una ciencia escasamente conocida y presente en los planes de estudios universitarios y de formación continuada; sin embargo juega un papel central en la profesión farmacéutica en todos los ámbitos.

En la **Fabricación**, pues a partir de los años 80 comenzaron a producirse por Ingeniería Genética moléculas activas, bien como fármacos de sustitución como la insulina, bien como nuevos principios activos como la eritropoietina. En la **Investigación para la búsqueda** de nuevas dianas terapéuticas, hoy inconcebible sin herramientas genómicas (Secuenciadores, Arrays, GWAs, etc). Y por último en la **Prescripción personalizada-MEDICINA INDIVIDUALIZADA** es decir en la elección del fármaco mas apropiado, a la dosis adecuada para cada paciente en función de sus características genéticas.

Es precisamente en este último aspecto donde la farmacogenómica va camino de introducirse en la atención farmacéutica por su repercusión directa en la disminución de efectos adversos y en una mejor respuesta terapéutica por ajuste de la dosis y caracterización molecular de la diana farmacológica en el paciente. Existe el conocimiento y los métodos analíticos para de una forma anticipada poder realizar una prescripción más segura y eficaz en algunos fármacos. No siendo el coste un factor condicionante de su uso.

Correspondencia:
Andrés Corno
Correo electrónico: aacorno@hotmail.com

FIGURA 1

Portadas de las revistas Science y Nature de 15 Febrero 2001.
 Portada Science Diciembre 2007: Human Genetic Variation
 “El Descubrimiento de que el ADN difiere de persona a persona mucho
 más de lo que se había sospechado”



En este número de Nature se decía: “The face of the human genome. A scientific milestone of enormous proportions, the sequencing of the human genome will impact all of us in diverse ways—from our views of ourselves as human beings to new paradigms in medicine. This entire issue is devoted to the scientific announcement of the sequencing of the human genome, initial analyses of the genome and genomic data, as well as Viewpoints and News features discussing the implications of the results and paths for the future”.

“La cara del genoma humano. Un hito científico de enormes proporciones, la secuenciación del genoma humano nos impactará de diferentes maneras, desde la visión de nosotros mismos como seres humanos a nuevos paradigmas en medicina. Este número (se refiere a la revista) se dedica por completo al anuncio de la secuenciación del genoma humano, análisis iniciales del genoma y de datos genómicos así como puntos de vista y nuevas características, con debates sobre las implicaciones de los resultados y los caminos para el futuro”.

Introducción

Charles D Hepler (Conferencia Anual de la Asociación Americana de Farmacéuticos de Hospital) expuso en 1985 públicamente sus ideas de la profesión, introduciendo el concepto generalmente aceptado pero escasamente aplicado de “Pharmaceutical Care - **Atención Farmacéutica**” hablaba de: “*Pharmacy's opportunity to mature as a profession by accepting its social responsibility to reduce preventable drug-related morbidity and mortality is explored*”, “*Pharmacist must abandon factionalism and adopt patient-centered pharmaceutical care as their philosophy of practice. Changing the focus of practice from products and biological systems to ensuring the best drug therapy and patient safety will raise pharmacy's level of responsibility and require philosophical, organizational and functional changes*”.

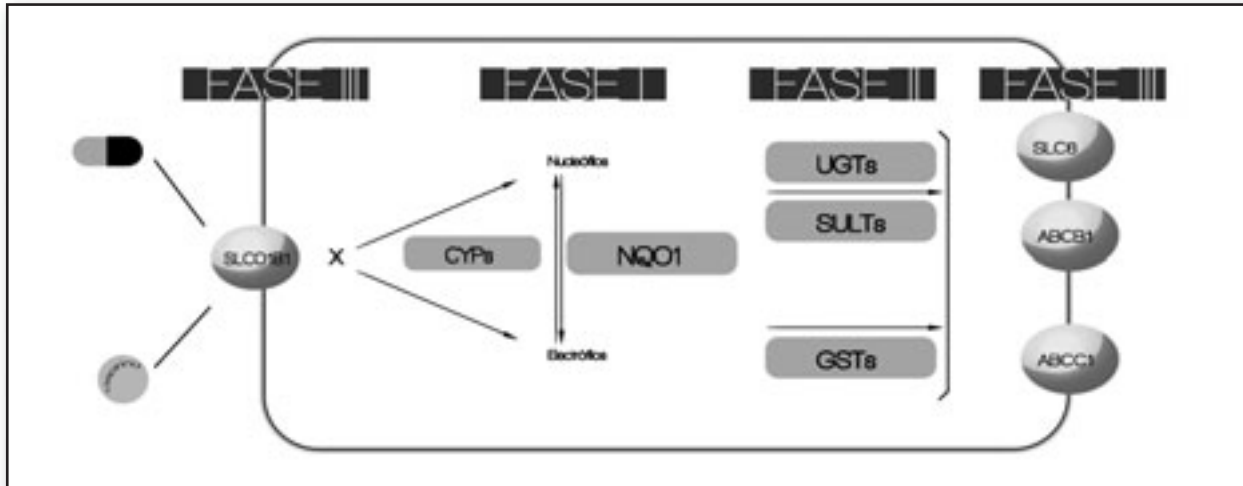
Se reflexiona sobre la oportunidad de la farmacia para evolucionar como profesión acep-

tando su responsabilidad social para reducir la morbilidad y mortalidad prevenibles asociadas al medicamento. Los farmacéuticos deben abandonar el faccionalismo y adoptar una atención farmacéutica centrada en el paciente como filosofía de su quehacer. Cambiando el foco de su práctica desde los productos y sistemas biológicos para asegura la mejor terapia farmacológica y seguridad del paciente lo que aumentará el nivel de responsabilidad farmacéutica y requerirá cambios, filosóficos, funcionales y de organización.

Hoy, 25 años después, tras la finalización del proyecto Genoma Humano, teniendo presentes las aplicaciones relativas al fármaco, a su seguridad y a su eficacia, el farmacéutico tiene la posibilidad aceptando su responsabilidad social, de reducir la morbilidad y mortalidad prevenibles relacionadas con el medicamento, analizando de una forma predictiva o anticipativa aquellas variantes genéticas asociadas a efectos adversos.

FIGURA 2

Esquema de un hepatocito y ejemplos de algunas enzimas integrantes del sistema de biotransformación de fármacos. Transportadores (Fase III, entrada y salida de la célula) como SLCO1B1, SLC6, ABCB1 y ABCC1. Enzimas de Fase I como CYPs (Citocromo P450) y NQO1 NADPH quinona oxidoreductasa 1, Enzimas de Fase II, UGTs UDP glucuroniltransferasas, SULTs sulfotransferasas; GSTs glutation S transferasas



Una transformación mas profunda de la práctica sanitaria, en la que el Farmacéutico, tendrá que analizar y definir su papel, es aludida por Hepler aunque sin concreción, dice : “hay que cambiar el foco de la práctica de los productos y sistemas biológicos centrándose en el paciente para asegurar la mejor terapia posible”. Centra la cuestión en el binomio Paciente-Fármaco. Considero que a la vista de los conocimientos generados, un enfoque más correcto debería centrarse en el trinomio: **Paciente-Patología Molecular-Fármaco**. El objetivo a superar es el de **mejorar la eficacia de los fármacos, que en el siglo XXI, es muy baja, entorno al 50% para todos los grupos farmacológicos**. Ello es debido en parte al concepto existente de las enfermedades. Clasificadas mayoritariamente, a excepción de las infecciosas y hereditarias mendelianas, en función de sus síntomas, órganos afectados y no en función de los agentes causales o de sus mecanismos patogénicos.

Science y Nature comunicaron en 2001 la finalización del Proyecto Genoma Humano, se decía que “The face of the human genome. A scientific milestone of enormous proportions, the sequencing of the human genome will

impact all of us in diverse ways-from our views of ourselves as human beings to new paradigms in medicine”. Veamos concisamente dos paradigmas biomédicos que el Proyecto Genoma Humano y otros proyectos científicos derivados han invalidado y que tienen repercusiones directas en nuestra profesión.

1.-Una dosis estándar para todas las personas

La gran variabilidad genética humana, particularmente en aquellos genes que codifican las proteínas que intervienen en la metabolización de fármacos (absorción, transporte, metabolización y excreción), demuestran la no validez del citado paradigma médico que hoy sigue rigiendo la prescripción. Las variaciones son la regla, no la excepción. La frecuencia de aquellas que afectan a la respuesta farmacológica no es despreciable.

La eliminación de sustancias exógenas y endógenas (el fármaco es una más) corre a cargo de uno de los sistemas biológicos más importantes y poco conocidos para el mismo farmacéutico. Es aquel que nos ha permitido sobrevivir a la pugna reino animal-reino vegetal, este produciendo sustancias tóxicas para

TABLA 1

Ejemplos de genes de fase I, II y III y de algunos polimorfismos importantes en atención farmacéutica asociados a baja actividad-pobres metabolizadores. Ejemplos de algunos fármacos metabolizados por los mismos

Reacción	Gen	Variaciones metabolización pobre	Fármacos
Fase I	CYP2D6	*3,*4,*6,*10	carvedilol, chlorpromazina, citalopram, clozapina, codeína, dextrometorphano, flecainida, fluoxetina, fluvoxamina, gefitinib, haloperidol, metoprolol, morfina, nortriptylina, paroxetina, risperidona, tamoxifeno, timolol, tramadol
	CYP2C9	*2,*3	irbesartan, phenytoina, cyclofosphamide, tamoxifeno, fluvastatina, celecoxib, diclofenaco, ibuprofeno, glipizida, tolbutamida, warfarina
	CYP2C19	*2,*3	omeprazol, pantoprazol, phenytoina, fenobarbitona, amitriptylina, carisoprodol, citalopram, clomipramine, cyclophosphamide, hexobarbital, imipramine, indomethacina, nelfinavir, nilutamide, primidone, progesterone, propranolol, warfarin, clopidogrel
Fase II	UGT1A1	*28,*6	Irinotecan. Etoposido. Tranilast. H Tiroidea
	SULT1A1	*2	Acetaminofeno. Minoxidil. Estrógenos
	TPMT	*2,*3B,*3C,*4	Azatioprina. Mercaptopurina. Tioguanina
	COMT	V108M	Levodopa. Metildopa
Fase III	SCN5A	R34C,H558R,S110Y	Quinidina. Procainamida. Flecainida. Propafenona. Lidocaina.
	ABCB1	*1,*2,*13	Doxorubicina. Daunorubicina. Paclitaxel. Topotecan. Atorvastatina. Fexofenadina. Ritonavir. Tacrolimus. Talinolol. Digoxina. Verapamilo
	SLC19A1	G80A	Metotrexato. Leucovorin. Tomudex

no ser comido y aquel desarrollando un sistema para aprovechando los nutrientes necesarios, eliminar las sustancias tóxicas y sobrevivir en ambientes diversos.

En la carrera estudiamos las reacciones de Fase I (activación metabólica) y de Fase II (conjugación) a las que hay que sumar hoy las de Fase III (transporte). Genes de la familia del Citocromo P450, genes **CYPs**: como CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, etc.; Glutation Transferasas, N-Acetil Transferasas, UDP-glucuronil transferasas, canales de sodio, potasio, transportadores de serotonina, noradrenalina, transportadores ligados a ATP son sólo algunos miembros de amplias familias génicas responsables del sistema humano de protección frente al daño químico (Figura 2).

Todos los miembros de estas familias génicas que intervienen en la metabolización de fármacos, son polimórficos, ello quiere decir

que de un mismo gen existen en la población varias formas; orgánicamente estas formas se diferencian por cambios en una posición determinada de una base nucleotídica. Por ejemplo si en el gen normal o Wild type en la posición 3 hay una A (adenina) **AGATG**, en la variante polimórfica hay una G (guanina) en su lugar **AGGTG**, este cambio sencillo en un nucleótido recibe el nombre de **SNP** (single nucleotide polymorphism). Uno de los descubrimientos derivados de la Secuenciación del Genoma es que los humanos diferimos en nuestra secuencia nucleotídica mucho más de lo que habíamos imaginado. La consecuencia funcional es que alguno de estos cambios en la secuencia (que podemos analizar y analizamos en clínica) comportan diferencias en la eficacia de la proteína que el gen codifica. Bajo un punto de vista farmacológico, polimorfismos genéticos en los genes que intervie-

TABLA 2
Algunos ejemplos de genes/variaciones y fármacos en los que hoy es posible predecir/prevenir efectos adversos

PharmGKB
Pharmacogenomics Knowledge Base

Gen	Fármaco	Efecto Adverso
DPD	5-FU Antineoplásico	Toxicidad severa: estomatitis, diarrea, neutropenia, neurotoxicidad
CYP2C9	Warfarina Anticoagulante	Riesgo sangrado
CYP2C9	Ibuprofeno Aceclofenaco Celecoxib AINES	Sangrado digestivo
CYP2C8	Bifosfonatos	Osteonecrosis
HLA-B*5701	Abacavir Antirretroviral	Hipersensibilidad. Acidosis láctica. Hepatomegalia severa
TPMT	Azatioprina Antineoplásico	Riesgo mielotoxicidad
GRIIA-GRIK2	Olanzapina Antidepresivo	Ideación suicida
SLCO1B1	Estatinas Hipolipemiantes	Mialgias. Miositis. Rabdomiolisis
SCNA5	Tioridazida, clariytromicina	Prolongación inducida del QT
NR3C1	Betametasona Dexametasona Glucocorticoides	Carcinoma escamosos cutáneo

nen en la metabolización de los fármacos determinan diferencias en la farmacocinética y farmacodinamia con repercusión en la toxicidad y en la eficacia terapéutica. De tal manera que podemos genotipar (determinar el genotipo, determinar las variantes que el individuo porta) de aquellas variaciones genéticas asociadas a un efecto adverso, para poder prestar así una **Atención Farmacéutica basada en el conocimiento** como Hepler no pudo sospechar.

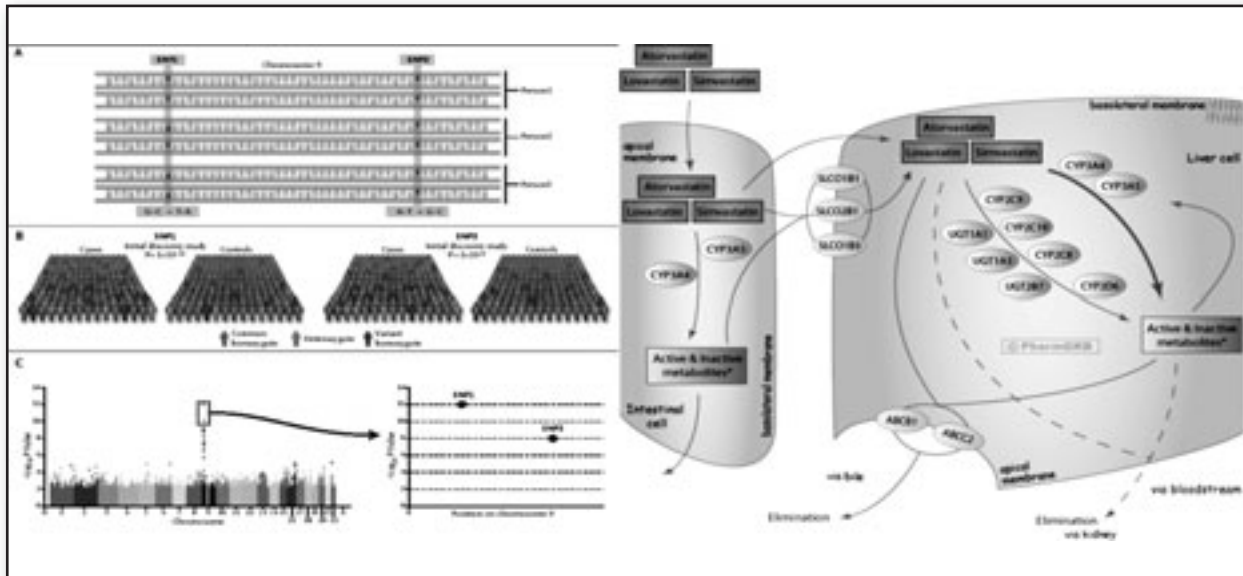
Se dispone de los conocimientos y de las herramientas para reducir en parte la morbilidad y mortalidad prevenible asociada al uso del medicamento. El conocimiento en Farmacogenómica está recopilado en bases de datos de uso público como Pharmacogenomics Knowledge Base. Base creada por la Universidad de Stanford en 2001 a instancia del NIH (Tabla 2).

2.-Un mismo fármaco para tratar entidades clínicas que comparten síntomas

Un gran número de los fármacos que se prescriben en la actualidad son escasamente eficaces. Como he comentado anteriormente la eficacia media para todos los grupos farmacológicos es tan sólo del 50%. O dicho de otra forma uno de cada dos fármacos que se consumen no sirven para lo que se prescribe. Una razón que explica en gran medida esta situación es que un gran número de los fármacos utilizados se han desarrollado empíricamente con escaso conocimiento de los agentes causales o de los mecanismos implicados y en consecuencia las dianas farmacológicas no están bien definidas. De nuevo las herramientas y los conocimientos generados fundamentalmente por la Genética arrojan una nueva luz. Estudios **GWAs** (Genome Wide

FIGURA 3

Esquema que ilustra un estudio GWAs de casos y controles para identificar SNPs asociados a enfermedades, efectos adversos, etc.⁷. Esquema del mecanismo de acción de las estatinas y genes implicados en las rutas de metabolización disponible en Pharmacogenomics Knowledge base



Association) en los que se analizan entre 500.000 y 1.000.000 de estas variaciones SNPs en grandes muestras poblacionales (3.000 controles y 2.000 casos) en patologías frecuentes en la población como: **Enfermedad Bipolar, Artritis Reumatoide, Hipertensión, Enfermedad de las Arterias Coronarias, Enfermedad de Chron, Diabetes tipo 1 y Diabetes tipo 2** han descubierto nuevas variaciones genéticas que afectan a funciones bien insospechadas, bien desconocidas hasta el presente. Así tenemos por citar algún ejemplo como enfermedades como la Artritis Reumatoide clásicamente clasificada, diagnosticada y tratada como enfermedad inflamatoria autoinmune, en la que un GWAs reciente al evaluar en que rutas se acumulan un mayor número de variaciones genéticas menos eficientes, revela que ellas se dan en una ruta neuroendocrina en la que células de la pituitaria condicionan variaciones en la secreción del factor de migración de macrófagos. O por ejemplo en la Enfermedad Bipolar en la que conocemos la importancia de las rutas de señalización de la dopamina, el descubrimiento del papel de sulfotransferasas (enzimas de conjugación, fase II) responsables de la inacti-

vación de la dopamina o de la implicación en la enfermedad del metabolismo de la niacina.

Estas herramientas y conocimientos están permitiendo caracterizar las patologías de una forma distinta a como se venía haciendo, la clasificación además de los síntomas se hará en función de los mecanismos y agentes implicados en cada individuo en concreto. Se ampliará el arsenal farmacoterapéutico y se ganará en eficacia. Está surgiendo una nueva fase del diagnóstico, la **estratificación de los pacientes** con implicaciones farmacológicas que exigen nuevos conocimientos. Los primeros pasos se están dando en oncología, en la que la utilización de un fármaco está determinada por la presencia o no de mutaciones en genes como K-ras, EGFR, BRAF, etc. pues condicionan su efectividad. Otras especialidades como psiquiatría, cardiología, reumatología pueden empezar a beneficiarse de la utilización de modelos farmacogenéticos en la elección del fármaco más adecuado a cada paciente.

Una de las aplicaciones más útiles en clínica de los GWAs es la identificación de variaciones responsables de la aparición de efectos adversos, un ejemplo de este tipo relativo al daño muscular nos permite realizar un test

predictivo de efectos adversos de las estatinas analizando un SNP en el gen transportador SLCO1B1⁶ (Figura 3).

Algunas cifras relacionadas con la Farmacogenómica y la Atención Farmacéutica

En los Estados Unidos más de 100.000 personas mueren cada año por eventos farmacológicos adversos². El 16% de los fármacos aprobados en USA están ligados a reacciones adversas severas³. Se citan frecuentemente a 27 fármacos como causantes de reacciones adversas. De estos 27 fármacos, el 59% son metabolizados por al menos una enzima que tiene variantes genéticas que provocan una metabolización deficiente⁵.

Entre el 30-60% de las personas tratadas con medicamentos no obtienen beneficio alguno de los mismos¹. Se estima que la farmacogenética ejercería un beneficio directo en el 10-20% de las reacciones farmacológicas adversas y desempeña un papel indirecto en un 15-40% adicional⁴.

La información genética en prospectos es cada vez mayor, tendencia que seguirá creciendo en los próximos años. En EEUU una revisión sobre Biomarcadores Farmacogenéticos en prospectos de fármacos aprobados entre 1945 y 2005 proporcionó la siguiente información: de 1.200 fármacos revisados, 121 contenían información farmacogenética. De esos 121, 69 se referían a Biomarcadores Genéticos Humanos y 52 se referían a Biomarcadores Genómicos en Microorganismos (datos del genoma por ejemplo de *Mycobacterium Tuberculosis* o HIV responsables de resistencias que condicionan el fármaco a prescribir). De los 69 Biomarcadores humanos, 43 (62%) se referían a polimorfismos en el Citocromo P450, siendo **CYP2D6** el más común. En USA en 2006 de 36,1 millones de pacientes con prescripciones procesadas, 8,8 millones (24,3%) recibían uno o más fármacos con información sobre Biomarcadores Genéticos en sus prospectos.

Esta realidad, la relativa a la existencia de información genética presente en los prospectos de fármacos prescritos, en nuestro país, no debe ser sustancialmente diferente y aunque lo fuera, lo cierto es que si el Farmacéutico bien sea Comunitario o de Farmacia Hospitalaria actualiza sus conocimientos en esta área de las Ciencias sin lugar a dudas tendrá la posibili-

dad de prestar una Atención Farmacéutica acorde con la responsabilidad social que tiene.

Algunas Reflexiones

Es necesario un esfuerzo organizado y coordinado de puesta al día de todos los actores implicados: Industria, Organismos Reguladores, Entidades Profesionales, Estamentos docentes, etc. para que la sociedad en su conjunto se beneficie de estos avances.

En este escenario surgen numerosas preguntas: ¿a quién le corresponderá la estratificación de los pacientes? ¿quién realizará la analítica que permita la estratificación? ¿quién seleccionará el PA o conjunto de ellos mas efectivo según la ruta afectada y el genotipo de metabolización de un paciente concreto y de un fármaco concreto? Evidentemente tiene que haber una transformación profunda y gradual de la práctica sanitaria, en la que se están dando los primeros pasos. Y nuestra profesión, ¿qué papel debe ejercer el farmacéutico? **¿qué responsabilidades queremos asumir?**

Creo, aceptando los planteamientos de Hepler, actualizándolos, que el Profesional Farmacéutico debe y puede actuar de promotor y motor de esta transformación ¿no somos los especialistas del fármaco o del principio curativo? El futuro de la profesión está en juego, el trabajo no es ni pequeño, ni fácil, pero para los que decidimos con vocación sanitaria optar por esta profesión es una obligación ética para con la sociedad a la que debemos servir y un compromiso moral con nuestro paciente-cliente que confía en nosotros.

Bibliografía

1. Spear BB, et al. Trends Mol Med 2001;7: 201-204.
2. Jason Lazarou, et al. JAMA 1998;279(15): 1200-1205.
3. HG Xie & FW Frueh. Personalized Medicine 2005;2(4):325-337.
4. M Ingelman-Sundberg Journal of Internal Medicine 2001.
5. Phillips, et al. JAMA 2001;286(18):2270-2279.
6. SEARCH collaborative group. N Engl J Med 2008;359:789-99.

Cátedra de Atención Farmacéutica

Rev. O.F.I.L. 2011, 21;4:194

La Universidad de Granada ha creado una Cátedra de Atención Farmacéutica, en base a la recomendación de la OMS dirigida a las universidades para que desarrollen actividades, tanto en el grado como en el postgrado, que preparen a los profesionales de la farmacia para realizar esta nueva tecnología sanitaria y llevar a cabo actividades investigadoras en este campo.

Esta Cátedra nace con los objetivos de promover la formación en Atención Farmacéutica e impulsar la investigación en este ámbito, facilitando la colaboración interdisciplinar y el trabajo en equipo de los farmacéuticos con el resto de profesionales sanitarios.

La Cátedra de Atención Farmacéutica es una apuesta decidida por el desarrollo de una farmacia profesional basada en la oferta de Servicios Farmacéuticos de calidad orientados al paciente.

El equipo de dirección de la Cátedra de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada está formado por la Dra. María José Faus Dáder, el Dr. Fernando Martínez Martínez y el Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández.

Se podrán adscribir a la Cátedra de Atención Farmacéutica todos aquellos profesores de la UGR interesados en este campo y aquellos profesionales de reconocido prestigio y que acrediten experiencia en Atención Farmacéutica.

Para conseguir los objetivos de la Cátedra se están diseñando toda una serie de actividades, entre las que destacan cursos on-line en los servicios incluidos en la Atención Farmacéutica, un Máster en Farmacoeconomía Hospitalaria en colaboración con la SEFH, y proyectos de consultoría para la implantación de servicios farmacéuticos.

La Cátedra potenciará los convenios de colaboración establecidos entre la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la UGR, para el desarrollo de actividades investigadoras que están permitiendo la realización de tesis doctorales a numerosos profesionales farmacéuticos.

La primera actividad de la Cátedra de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, organizada en colaboración con la SEFH tendrá lugar en Madrid el próximo 12 de diciembre, sobre Dirección de Tesis Doctorales.

Para más información: www.atencionfarmaceutica-ugr.es