

ESTUDIO TOXICOLOGICO DE UN INYECTABLE APOCRIFO CONTENIENDO HIERRO COMO PRINCIPIO ACTIVO

Bezzi, María Paula; Rodríguez, Yanina; Barlaro, Claudia; Gruñeiro, Elena; Bindstein, Edith; Chiale, Carlos. Institución donde se realizó el trabajo: Departamento de Farmacología, Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Caseros 2161, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Código Postal: 1264 Teléfono: 4340-0800 Int. 2664. Fax: 4340-0853 Correspondencia: Elena Gruñeiro: gruneiro@anmat.gov.ar

Resumen: ESTUDIO TOXICOLOGICO DE UN INYECTABLE APOCRIFO CONTENIENDO HIERRO COMO PRINCIPIO ACTIVO. María Paula Bezzi; Yanina Rodríguez; Claudia Barlaro; Elena Gruñeiro; Edith Bindstein; Carlos Chiale. *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (1): 8-10.* Una mujer embarazada murió luego de la administración parenteral de un preparado de hierro (sorbitol), producto que fue identificado por la Autoridad Sanitaria Argentina como un medicamento apócrifo. Su análisis químico determinó que el contenido de hierro era 3.5 veces mayor al rotulado. Los estudios toxicológicos demostraron que su administración representa un riesgo sanitario y podría ser el causante de la muerte.

Abstract: TOXICOLOGICAL STUDY OF A COUNTERFEIT MEDICINAL PRODUCT CONTAINING IRON SORBITOL. María Paula Bezzi; Yanina Rodríguez; Claudia Barlaro; Elena Gruñeiro; Edith Bindstein; Carlos Chiale. *Acta Toxicol. Argent. (2006) 14 (1): 8-10.* After the injection of an iron sorbitol preparation a pregnant woman died. Its chemical analysis determined a huge amount of iron (3.5-fold higher than the labeled). Results obtained by toxicological studies show that such medicinal product represents a sanitary risk and probably it could be presumed as the cause of death..

Palabras clave: Toxicidad hierro sorbitol, intoxicación por hierro parenteral.
Key Words: Iron sorbitol toxicity, Iron parenteral intoxication.

INTRODUCCIÓN

Las preparaciones con hierro (Fe) son muy eficaces en el tratamiento de la anemia ferropénica (deficiencia de Fe). La administración por vía oral es la vía de elección para esta terapéutica ya que, si la dosis administrada parenteralmente satura la capacidad de combinación plasmática puede quedar Fe libre y aparecer reacciones sistémicas severas con riesgo de muerte. Estas incluyen anafilaxia, colapso circulatorio con shock y paro cardíaco. De modo que se debe recurrir a la vía parenteral solamente cuando la oral no es posible y tiene que haber indicaciones específicas para su administración (1, 2 y 4).

Debido al fallecimiento de una paciente embarazada en el Hospital A. P. Viedma de Río Negro posterior a la administración intramuscular de un producto inyectable que contenía Fe (solución estéril de un complejo de hierro III, sorbitol y ácido cítrico, estabilizado con dextrina y sorbitol), se remitió una muestra del mismo al Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) para su estudio.

El Programa de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos del INAME determinó que se trataba de un medicamento apócrifo.

El Departamento de Química y Física del INAME determinó que el producto apócrifo contenía 343 % del valor de hierro declarado en el rótulo y que el producto original, del mismo número de lote, contenía la cantidad declarada.

El objetivo de este trabajo fue establecer la relación causa efecto entre la concentración de Fe y el efecto tóxico de un producto apócrifo.

MATERIALES Y MÉTODOS

1-Ensayo de toxicidad

("undue toxicity" de la monografía de "iron sorbitol injection" de la Farmacopea Británica)

Animales y tratamientos

Para la realización del ensayo se utilizaron ratones de la cepa CF1, provistos por el bioterio del INAME, de ambos sexos, con pesos comprendidos entre 17 y 22 gr. Los animales fueron mantenidos con dieta balanceada y agua ad libitum. Durante el ensayo se mantuvieron en un ambiente de temperatura y humedad controlada, con periodo de luz de 12 horas y aislados de ruido. Se asignaron aleatoriamente a los grupos controles y tratados. El cuidado y tratamiento de los animales se realizó de acuerdo al protocolo de la Federation of European Laboratory Animal Science Association (FELASA).

Procedimiento analítico

Se preparó, una solución con 20 µl del producto y 0.2 ml de solución fisiológica (SF) por ratón. Se inyectaron 0.2 ml de la solución anterior por vía intravenosa (vena de la cola) a un total de diez ratones y se procedió a controlar la posible letalidad producida por esta concentración del producto. De acuerdo a la técnica utilizada (3), no deben morir más de tres ratones (30%) dentro de los cinco días posteriores a la administración. Si más de tres ratones mueren, debe repetirse el ensayo con otro grupo de 20 ratones. Para cumplir con el ensayo (3) no más de 10 de los 30 ratones totales utilizados en los dos ensayos combinados, pueden morir dentro de los cinco días posteriores a la administración del producto ensayado.

Esquema experimental

Se realizó el ensayo antes descrito con las siguientes muestras:

- con el producto apócrifo
- con el producto original
- con el producto original en una concentración 3.5 veces mayor

- con solución fisiológica (SF)

Además, se realizó el siguiente ensayo. Se administró a diez ratones el producto apócrifo, luego de dos horas se le administró el antídoto específico para el Fe (Deferoxamina) y se repitió la administración del mismo tres veces más cada doce horas.

Dosis: 100 mg/kg de ratón por vía intraperitoneal.

2- Observación animal

Con el objeto de detectar signos de toxicidad durante el transcurso del ensayo se observaron en su caja hogar a los ratones sometidos a los distintos tratamientos.

3-Necropsia (observación macroscópica)

Se realizó necropsia de los animales muertos que recibieron el producto apócrifo y de los animales controles (tratados con SF), previa dislocación cervical bajo anestesia con éter. Se extrajeron y compararon macroscópicamente los siguientes órganos: hígado, riñón e intestino delgado; por estar afectados en una intoxicación por Fe.

RESULTADOS

Se observó una notoria diferencia de mortalidad entre los animales tratados con el producto apócrifo, el original y SF (100%, 0% y 0% respectivamente). Los 10 ratones inicialmente tratados con el producto apócrifo murieron el día dos del ensayo y mostraron signos severos de toxicidad pocos minutos después de la administración del producto. En la repetición del ensayo con un grupo de 20 ratones más, dos murieron el día uno y los dieciocho restantes el día dos del ensayo.

La administración del producto original en una concentración 3.5 veces mayor que la recomendada provocó una mortalidad del 90 %. En el ensayo con diez ratones, nueve murieron el día

uno y uno el día tres del ensayo. En la repetición con veinte ratones más, dieciséis murieron el día uno del ensayo, uno el día cuatro y tres ratones sobrevivieron (Tabla 1).

PRODUCTO ENSAYADO	MORTALIDAD %
Producto apócrifo	100
Producto original	0
Producto original en concentración 3.5 veces mayor	90
Solución Fisiológica	0

Tabla 1. Mortalidad producida por preparaciones con hierro.

En el caso de intoxicación sistémica en humanos se debe administrar 15 mg/kg/hora de Deferoxamina por infusión intravenosa hasta normalizar la ferremia. Ante la imposibilidad de realizar un tratamiento similar en los ratones en nuestro laboratorio se decidió tratar a los mismos con el esquema propuesto en la parte experimental. Esto se realizó con el objetivo de observar reversión de la toxicidad por el uso del antídoto específico para el Fe. No obstante, a pesar de no ser el tratamiento de desintoxicación el recomendado, la disminución de la mortalidad a un 50 % demuestra que la intoxicación observada se debe al alto contenido de Fe. Los ratones tratados con el producto apócrifo mostraron inmediatamente signos de toxicidad con respecto a los controles. Presentaron: somnolencia, piloerección, menor número de movimientos, dificultades respiratorias, alteraciones neurológicas (parálisis del tren posterior), alteraciones del ritmo cardíaco y heces negras. Los ratones tratados con el producto original o con SF no presentaron estos signos. No hubo diferencias entre sexos.

La necropsia reveló un aumento de tamaño y decoloración del hígado y de los riñones, así como

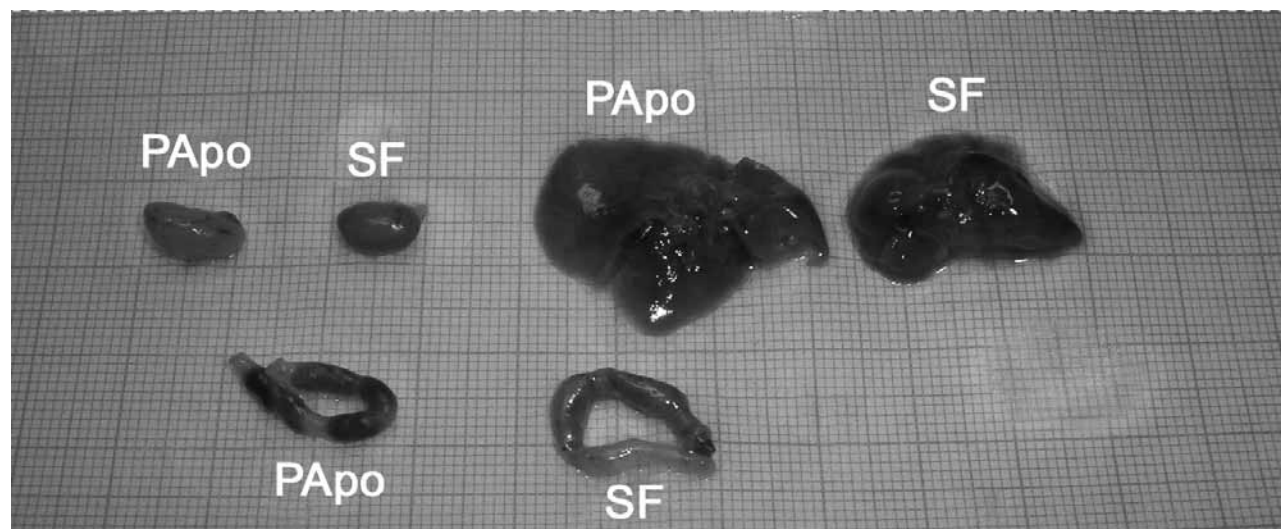


Foto 1. Necropsia (observación macroscópica) **PApo**: producto apócrifo (riñón, hígado e intestino delgado). **SF**: solución fisiológica (riñón, hígado e intestino delgado).

depósitos oscuros en intestino delgado en los animales tratados con el producto apócrifo (*Foto 1*).

DISCUSIÓN

Las especialidades medicinales deben cumplir con los requisitos establecidos en la Farmacopea Argentina o Farmacopeas internacionalmente reconocidas. La Farmacopea Británica requiere que un inyectable que contiene Fe (sorbitol) cumpla con el requerimiento del ensayo de Toxicidad descrito en la monografía correspondiente (3). El producto apócrifo no satisface este requerimiento. Por tratarse de un medicamento apócrifo se desconoce el método y las condiciones de elaboración, las materias primas utilizadas y controles realizados; por lo tanto, no puede descartarse a priori que la toxicidad sea producida por una sustancia distinta al Fe. La mortalidad registrada del 100 % en los animales tratados con el medicamento apócrifo, la observación en los mismos de signos compatibles con intoxicación por Fe y la observación macroscópica de órganos como hígado, riñón e intestino delgado con características también compatibles con intoxicación por Fe demostraron que el medicamento apócrifo es altamente tóxico y que esta toxicidad podría deberse al elevado contenido de Fe (1, 2, 4 y 5).

La administración del medicamento original en una concentración 3.5 veces mayor produjo un

porcentaje de mortalidad similar (90%) al producido por el medicamento apócrifo y la administración del antídoto a los animales tratados con el medicamento apócrifo redujo considerablemente el porcentaje de mortalidad. Estos hechos demuestran que los efectos observados están relacionados con el contenido de Fe.

Se puede concluir que la administración de un inyectable que contiene Fe en una concentración 3.5 veces superior a la habitual representa un riesgo sanitario elevado pudiendo comprometer la vida humana.

BIBLIOGRAFÍA CITADA

1. Hillman, R. (1996). Fármacos hematopoyéticos: factores del crecimiento, minerales y vitaminas. Las bases farmacológicas de la terapéutica, Goodman & Gilman. Hardman J., Limbird, L. Mc Graw-Hill Interamericana, 9ª edición, México D.F., 1391 pp.
2. Physicians Desk Reference, 58ª edición (2004). Thomson PDR, Montvale, NJ, p 3321.
3. Iron sorbitol injection. Farmacopea Británica (2002), p 2254.
4. Manuel Litter (1986). Drogas antianémicas o hematinicas. Hierro y antagonistas. Vitamina B12 y ácido fólico. Farmacología Experimental y Clínica, El Ateneo, 7ª edición, Buenos Aires, 1235 pp."
5. Therapeutics Index, Sección 3 (1984). Clinical Toxicology of Commercial Products. Gosselin R., Smith R., Hodge H. Tracy T., Williams & Wilkins, 5ª edición, Baltimore, p 179.