

O.F.I.L.

REVISTA DE LA

VOL. 11 - Nº 2 - 2001

INCLUIDA EN EL INTERNACIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ORGANIZACIÓN DE FARMACÉUTICOS IBERO-LATINOAMERICANOS

Editorial

Atención farmacéutica y usuario
FRANCISCO A. CÁRCELES GUARDIA

11

Originales

Implantación y estructuración de un Centro de Información de Medicamentos
LÚCIA DE ARAÚJO COSTA BEISL NOBLAT, NOBLAT LACB LINDEMBERG ASSUNÇÃO COSTA, COSTA LA ROSA MARTINS, MARTINS R

12

Medicamentos genéricos: evolución en el mercado farmacéutico español
IRANZO FERNÁNDEZ M D, PLAZA ANIORTE J, VENTURA LÓPEZ M, LEÓN VILLAR J, NÁJERA PÉREZ M D, VICTORIO GARCÍA L, MATOSOS CHIRIVELLA C

17

Terapia antiviral de elevada potencia: inhibidores de proteasa y nelfinavir
LICEAGA CUNDÍN G, IRASTORZA LARBURU B, ODROZOLA CINCUNEGUI B, IRIBARREN LOYARTE J A, BARCIA ROMERO M J

25

Estudio de utilización de fosfato oral en pacientes con trasplante renal
SANTOS I, PENALBA M, ESTEPA M J, CUBERO J J, FRUNS I, LISO J

32

Análisis de Costos Variables Totales en una Cooperativa de Hospitales de Colombia
RODRÍGUEZ MÁRCELES M

35

Determinación de ritonavir e indinavir en plasma mediante cromatografía líquida de alta eficacia
LÓPEZ CASTELLANO A C, BERTOLÍN OLMOS B, JIMÉNEZ TORRES N V

46

As imunoglobulinas endovenosas nas doenças auto-imunes
JOÃO ROCHA M, FILIPA FIGUEIREDO A, PROENÇA E CUNHA E, TORRES M A

54

Farmacocinética de vancomicina en pacientes pediátricos con trasplante hepático
BRAMUGLIA G, ZYLBERSZTAJN B, RUBIO M, CÁCERES GUIDO P, MORONI A, DÍAZ A, IMVENTARZA O, MATO G

68

Documentando intervenções farmacêuticas e problemas relacionados ao uso dos medicamentos numa farmácia comunitaria
DE SANTANA REIS C, SODRÉ ARAÚJO P, ARAÚJO MARTINS R M

73

REVISTA DE LA O.F.I.L.

Director

Javier Liso Rubio

Subdirectora

M^º José Estepa Alonso

Secretario de Redacción

Juan Francisco Rangel Mayoral

Comité Editorial

Zully Moreno de Landívar. BOLIVIA

Edith Flores. BOLIVIA

Micheline M.M. de A. Meiners. BRASIL

M^º Jesús Martínez Tutor. ESPAÑA

G. Solís Chavarín. MÉXICO

Blas A. Vázquez. PARAGUAY

Yaritza Castillo Díaz. VENEZUELA

Comité de Redacción

F. Zaragoza García. ALCALÁ DE HENARES

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. ÁVILA

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Rivas Sala. BARCELONA

J.J. Urende Haro. DON BENITO

Lourdes Santos Miranda. ELVAS (Portugal)

M^º J. Faus Dader. GRANADA

F. Martínez Romero. JAÉN

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

B. Del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

M.C. Martí Bernal. MADRID

J.M. González de la Riva L. PAMPLONA

J. Bautista Paloma. SEVILLA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuela Martínez Camacho. TOLEDO

F. Selma Medrano. VALENCIA



La Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana (O.F.I.L.) surge en España en diciembre de 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 los farmacéuticos de Latinoamérica y de la Península Ibérica con los fines citados y hablando en nuestros idiomas español y portugués.

Son sus OBJETIVOS:

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

JUNTA DIRECTIVA **de la Organización de Farmacéuticos** **Ibero-Latinoamericanos (O.F.I.L.)**

Presidenta

Zully Moreno de Landívar
Padilla, 349
Tel. (591) 64 - 5 45 55
Fax (591) 64 - 5 20 90
Sucre - Bolivia
E-mail: landiv@mara.scr.entelnet.bo

Vicepresidenta

Yaritza Castillo Díaz
Apartado Postal 48030
Los Chaguaramos
Tel. y Fax (582) 662 86 82
Caracas, Venezuela

Secretaria General

Edith Flores Giráldez
Calle 7 nº 1777. Barrio Gráfico
Tel. (591) 02 - 21 24 25
La Paz - Bolivia

Tesorera

María Eugenia Delgado de Vera
Raúl Fernández de Córdova, 71
Tel. (591) 64 - 4 50 91
Sucre - Bolivia

Presidente anterior

Guadalupe Solís Chavarrín
Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa
C.P. 06140
México, D.F.
Tel. y Fax Casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsa.com.mx
ofisolis@spin.com.mx

EXPRESIDENTES

Guadalupe Solís Chavarín

Calle Benjamín Franklin, 47
Colonia Hipódromo Condesa. C.P. 06140
México, D.F.
Tel. y Fax casa (52) 5534 34 11
Fax ULSA (52) 5271 25 53
Tel. móvil 212 99 066
E-mail: gsolis@ci.ulsacom.mx
ofilsolis@spin.com.mx

Alberto Herreros de Tejada

Jefe del Servicio de Farmacia
Hospital 12 de Octubre
Ctra. de Andalucía, Km. 5400
28041 Madrid, España
Tels. (34) 91 390 80 59 / 91 390 80 97
Fax (34) 91 390 80 67
E-mail: aherreros@hdoc.insalud.es

Luz Milagros Gutiérrez

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

Ana María Menéndez

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

Teresa Catalina Domecq Jeldres

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

José Aleixo Prates e Silva

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

Joaquín Ronda Beltrán

Colegio Oficial de Farmacéuticos
Jorge Juan N. 8
03002 Alicante, España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
Tel. Hospital mañanas (34) 965 938 218
E-mail: j.ronda.000@recol.es
j.ronda@meditex.es

Antonio Iñesta García

Profesor Asociado de Farmacología de la
Universidad Complutense de Madrid
Escuela Nacional de Sanidad
Jefe de Departamento
C/ Sinesio Delgado, 8
28029 Madrid, España
Tel. (34) 91 38 77 853
Fax (34) 91 38 77 868
E-mail: aimesta@isciii.es

DELEGADOS

Argentina

Hugo Carriles
Ramón Carrillo 737, C.P. 1706
Buenos Aires, Argentina
Tel. (541) 659 68 73
Fax (541) 334 84 24
E-mail: hcarriles@trinidad.com
anfevi@sinectis.com.ar

Bolivia

Victoria de Urioste
Edif. Mcal. Ballivian piso 15
Casilla 6418
Tel. (591) 02-320260
La Paz - Bolivia

Brasil

Micheline Marie M. de A. Meiners
SQN 416 Bl 'J', Apartado 202
C.P. 70879-100, Brasilia-DF, Brasil
Tel. y Fax (556) 13 40 81 64
E-mail: michelinemeiners@zaz.com.br
micheline@conectanet.com.br
cebrim@cff.org.br

Colombia

Martha Nelly Cascavita
Fundación Clínica Shaio
Farmacia
Av. 54 n° 104-50, Santafe de Bogotá.
Colombia
Tel. (571) 2714-941
E-mail: farmshaio@yahoo.co

Costa Rica

Sonia Cruz Vega
Jefe de Sección Farmacia
Dirección Técnica de Servicios de Salud
Apartado 161-2200 Coronado
Tels. (506) 295 2137 - (506) 295 2288
Fax (506) 223 4959
Celular (506) 381 2515

Cuba

Caridad de los Angeles Sedeño Argilagos
Facultad de Farmacia y Alimentos
Universidad de La Habana
San Lorenzo y L. Vedado
Ciudad de La Habana, Cuba
Tels. (537) 78 35 42 / 70 76 11 / 79 27 84
Fax (537) 33 68 11
E-mail: ffarm@comuh.uh.cu
ffarm@nova.uh.cu
carv@ital.uh.cu

Chile

Alma Belmar Herrera
C/ Juan Moya Morales, 990, 1 Ñuñoa
Santiago de Chile, Chile
Tels. (562) 364 05 54 / 350 72 67
Fax (562) 350 75 71
E-mail: almabh@entelchile.net
almabh@hotmail.com

Ecuador

Marco Antonio Dehesa González
Lugo, 327 entre Lérica y Ladrón de Guevara
La Floresta, Quito
Ecuador
Tel. (593) 22 27 113
Fax (593) 25 07 653
E-mail: bolrod@uiio.satnet.net

España

M^º Jesús Martínez Tutor
Jefe del Servicio de Farmacia
Complejo Hospitalario San Millán-San Pedro
Autonomía de la Rioja 3
26004 Logroño, España
Tel. (349) 41 29 45 75
Fax (349) 41 29 45 14
E-mail: m.martinez.000@recol.es
farmacia@hsanmillan.es

Guatemala

Anne Marie Liere de Godoy
3ra. Calle 6-47 Zona 1
Antigão Edif. Facultad de Farmacia
Ciudad de Guatemala, Guatemala
Tels. (502) 230-0530 / 230-0184
Fax (502) 253-9905
E-mail: amlgodoy@infovia.com.gt

Honduras

Narda Madariaga de Nazar
Residencial Lomas de Sta. Lucía, Km. 6.
Ctr. Valle de Anyele
Tegucigalpa, Honduras
Tel. y Fax (504) 32 59 36

México

Ricardo Oropeza Cornejo
Río Ometepc, 5. Col. Colinas del Lago
Cuautilán Izcalli, C.P. 54744
Estado de México
Tel. (52) 5230 81 75
E-mail: roropeza@abchospital.com

Nicaragua

Julia Casaya de Rocha
Colegio Farmacéutico de Nicaragua
Altamira D Este, 52, Apartado Postal 2221
Managua, Nicaragua
Tel. (505) 266 46 50

Panamá

Hildauro Acosta de Patiño
Apartado Postal 10816, Estafeta Universitaria
República de Panamá, Panamá
Tel. y Fax (507) 223 85 30
Tel. particular (507) 212 33 71
Tel. móvil 614 9255
E-mail: hiacosta@cwpanama.net

Paraguay

Blas A. Vázquez Fleitas
Bertoni, 553, P.O. Box 935
Asunción, Paraguay
Tels. ofic. (595) 21 50 71 31 / 21 50 33 89
Fax ofic. (595) 21 50 85 83
Tel. particular (595) 21 60 18 43
E-mail: droital@pla.net.py

Perú

José R. Juárez Eyzaguirre
Los Tulipanes K. 7, Urb. Sirius. Lima 12
La Molina, Perú
Tel. (511) 495 35 72
Fax (511) 328 47 41
E-mail: d130037@unmsm.edu.pe
unmsm.farmacotecnia@mailexcite.com

Portugal

Jorge Aperta
Serviços Farmacêuticos
Hospital Sousa Martins
Av. Rainha Dª Amélia, 104.- 6301-857 Guarda
Tel. 27120036
Fax 271200339
E-mail: servfarm@hsmguarda.min-saude.pt

República Dominicana

Altagracia Méndez
Avenida 27 de Febrero, 287
Don Bosco, Santo Domingo
República Dominicana
Tel. (180) 9683 5712

El Salvador

Salvador Castillo Arévalo
Vice-rector de la Universidad de El Salvador
Facultad de Farmacia, San Salvador
El Salvador
E-mail: sarevalo@bib.uses.edu.sv

Uruguay

Mª Esther Píriz
Hospital Sanatorio Español Servicio de
Farmacia
Garibaldi 1729
Uruguay
E-mail: mpiriz@adinet.com.uy

Venezuela

Yaritza Castillo Díaz
Apartado Postal 48030
Los Chaguaramos
Caracas, Venezuela
Tel. y Fax (582) 662 8682

Director de la Revista

Francisco Javier Liso Rubio
Jefe Servicio Farmacia
Hospital Infanta Cristina
Avda. Elvas, s/n.
06080 Badajoz
España
Tel. y Fax 34-924-21 81 13
E-mail: jlisor@sefh.es

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

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

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

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

Presentación de originales

1. Se presentarán preferiblemente en soporte magnético (disquettes de 3 y 1/2) con las siguientes especificaciones de formato para el procesador de textos Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:

- a) Tamaño del papel: A4.
- b) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
- c) Espaciado interlineal: Doble.
- d) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
- e) Se acompañarán siempre original y copia en soporte papel.

2. Como medio alternativo se podrá utilizar el correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe «Recepción de originales».

3. En su primera página deberá constar:

- a) Título del trabajo.

- b) Título reducido para la portada de La Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.

- c) Nombre y apellidos del autor o autores.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:

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

- b) Palabras clave en español.

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

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

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

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

— Artículos procedentes de revistas

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales

de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá «et al». Ejemplo:

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

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

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

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

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

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

- Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos:

Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988, 3:81-82.

- Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo:

Cardiovascular risks and oral contraceptives (editorial). *Lancet* 1979; 1:1503.

- e) Si es una carta al editor se hará constar entre paréntesis después del título. Ejemplo:

Wallach HW. Intrapleural therapy with tetracycline and lidocaine for malignant pleural effusions (letter). *Chest* 1978; 73:246.

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

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

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

— *Referencias procedentes de libros*

Los datos se dispondrán en el siguiente orden:

Nombre del autor o autores. Título del libro. Volumen. Edición. Lugar de la publicación: Editorial, Año: páginas.

Si el libro consta de capítulos de varios autores diferentes:

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor o autores sin puntos ni comas.

- b) Se incluirán el nombre del editor o editores si se indican en el libro y figurará esta denominación ed. o eds.

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

Ejemplos:

Litter M. *Farmacología* 4ª ed. Buenos Aires: Editorial El Ateneo, 1971: 317-321.

Williams RH, Porte D Jr. The Pancreas. En: Williams RH, ed. *Textbook of Endocrinology*, 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, 1974: 595-598.

Dibujos, Tablas, Fotografías

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

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

Aceptación y publicación

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

RECEPCIÓN DE ORIGINALES

Francisco Javier Liso Rubio

Director de la Revista O.F.I.L.

Jefe Servicio Farmacia

Hospital Regional Universitario Infanta Cristina

Avda. de Elvas, s/n.

06080 Badajoz, España

Tel. y Fax 34-924-21 81 13

E-mail: jlisor@sefh.es

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

Impresión:

Tecnigraf, S.A.

Tel. 924 28 60 06

Badajoz

EDITORIAL

- 11 Atención farmacéutica y usuario
FRANCISCO A. CÁRCELES GUARDIA

ORIGINALES

- 12 Implantación y estructuración de un Centro de Información de Medicamentos
LÚCIA DE ARAÚJO COSTA BEISL NOBLAT, NOBLAT LACB LINDEMBERG ASSUNÇÃO COSTA, COSTA LA ROSA MARTINS, MARTINS R
- 17 Medicamentos genéricos: evolución en el mercado farmacéutico español
IRANZO FERNÁNDEZ M D, PLAZA ANIORTE J, VENTURA LÓPEZ M, LEÓN VILLAR J, NÁJERA PÉREZ M D, VICTORIO GARCÍA L, MATOSES CHIRIVELLA C
- 25 Terapia antiviral de elevada potencia: inhibidores de proteasa y nelfinavir
GARBIÑE LICEAGA CUNDÍN, BELÉN IRASTORZA LARBURU, BERTA ODROZOLA CINCUNEGUI, JOSÉ ANTONIO IRIBARREN LOYARTE, M^a JESÚS BARCIA ROMERO
- 32 Estudio de utilización de fosfato oral en pacientes con trasplante renal
SANTOS I, PENALBA M, ESTEPA M J, CUBERO J J, FRUNS I, LISO J
- 35 Análisis de Costos Variables Totales en una Cooperativa de Hospitales de Colombia
MÁXIMO RODRÍGUEZ MÁRCELES
- 46 Determinación de ritonavir e indinavir en plasma mediante cromatografía líquida de alta eficacia
LÓPEZ CASTELLANO A C, BERTOLÍN OLMO B, JIMÉNEZ TORRES N V
- 54 As imunoglobulinas endovenosas nas doenças auto-imunes
MARÍLIA JOÃO ROCHA, ANA FILIPA FIGUEIREDO, EUNICE PROENÇA E CUNHA, MARIA ALEXANDRA TORRES
- 68 Farmacocinética de vancomicina en pacientes pediátricos con trasplante hepático
BRAMUGLIA G, ZYLBERSTAIN B, RUBIO M, CÁCERES GUIDO P, MORONI A, DÍAZ A, IMVENTARZA O, MATO G
- 73 Documentando intervenções farmacêuticas e problemas relacionados ao uso dos medicamentos numa farmácia comunitaria
DR. CLÓVIS DE SANTANA REIS, DRA. PATRÍCIA SODRÉ ARAÚJO, DRA. ROSA MARÍA ARAÚJO MARTÍNS

EDITORIAL

- 11** Pharmaceutical care and user
FRANCISCO A. CÁRCELES GUARDIA

ORIGINALES

- 12** Structuration and insertion process of a Drug Information Center
LÚCIA DE ARAÚJO COSTA BEISL NOBLAT, NOBLAT LACB LINDEMBERG ASSUNÇÃO COSTA, COSTA LA ROSA MARINS, MARTINS, R
- 17** Generic drugs: evolution in the Spanish Pharmaceutical Market
IRANZO FERNÁNDEZ M D, PLAZA ANIORTE J, VENTURA LÓPEZ M, LEÓN VILLAR J, NÁJERA PÉREZ M D, VICTORIO GARCÍA L, MATOSES CHIRIVELLA C
- 25** Highly active antiretroviral therapy: protease inhibitors and nelfinavir
GARBIÑE LICEAGA CUNDÍN, BELÉN IRASTORZA LARBURU, BERTA ODOZOLA CINCLUNEGUI, JOSÉ ANTONIO IRIBARREN LOYARTE, M^o JESÚS BARCIA ROMERO
- 32** Use evaluation of oral phosphates in renal transplantation patients
SANTOS I, PENALBA M, ESTEPA M J, CUBERO J J, FRUNS J, LISO J
- 35** Total variable cost analysis in a Hospital's corporation in Colombia
MÁXIMO RODRÍGUEZ MÁRCELES
- 46** Determination of ritonavir and indinavir in plasma by high-performance liquid chromatography
LÓPEZ CASTELLANO A C, BERTOLÍN OLMOS B, JIMÉNEZ TORRES N V
- 54** Intravenous Immunoglobulins in autoimmune diseases
MARÍLIA JOÃO ROCHA, ANA FILIPA FIGUEIREDO, EUNICE PROENÇA E CUNHA, MARIA ALEXANDRA TORRES
- 68** Pharmacokinetic of vancomycin in pediatric patients with hepatic transplantation
BRAMUGLIA G, ZYLBERSTAJN B, RUBIO M, CÁCERES GUIDO P, MORONI A, DÍAZ A, IMVENTARZA O, MATO G
- 73** Documenting pharmaceutical interventions and drug related problems in a community pharmacy
DR. CLÓVIS DE SANTANA REIS, DRA. PATRÍCIA SOLDEIRA ARAÚJO, DRA. ROSA MARÍA ARAÚJO MARTINS

editorial

Atención farmacéutica y usuario

Que duda cabe, que los medicamentos, son un instrumento básico en la recuperación de la salud, siendo utilizado por el facultativo como herramienta en un alto porcentaje irrenunciable, con el fin último de mejora de la salud del paciente; Esta afirmación me atrevería a decir que es compartida por todos.

Pero, que no debe hacernos olvidar, que su finalidad última de añadir calidad a la vida, cuando de la recuperación de la salud hablamos, va muy ligada a otros factores y otros actores que intervienen en el proceso, así como una serie de circunstancias que condicionan la correcta utilización de los mismos a veces lamentablemente imposibilitada su correcta utilización por la "inexistencia" o imposibilidad de acceso, claro esta en referencia directa al precio que impide su adquisición a determinados segmentos de población en los denominados "países pobres", donde ONG y otros colaboradores, intenta paliar la accesibilidad a los medicamentos. Pese a contar con información de cualidades y ahorros económicos que supondría la utilización de determinados medicamentos que ayudarían a la erradicación de enfermedades endémicas, mejoras de la calidad de vida y años de vida ganados, tan solo con contar con medicamentos esenciales.

Parece lógico que una prestación, tan básica y a la vez tan "compleja", este sometida a todos los condicionantes sociales y haga que todos los estamentos responsables, desde su descubrimiento síntesis y elaboración, distribución, prescripción y consumo; deban tomar conciencia de la necesidad de contar con una correcta gestión de los recursos en los diferentes niveles. Así farmaindustria debe aportar una buena relación coste-eficacia y una función social aproximando costes a precios (PVP)¹. No menos responsabilidad deben aportar los distribuidores, cuando los márgenes comerciales entre los países de nuestro entorno van del 21 al 29,2 % sobre el PVP². Sobre los precios repercutidos al ciudadano o Servicio Nacional de Salud.

Que decir del facultativo, decisor último del tratamiento a aplicar en cada una de las patologías que presenta el paciente, siempre sobreentendiendo que existe el libre consentimiento del paciente y que el mismo se realiza bajo el principio de calidad y beneficencia, teniendo clara la perspectiva que las demandas son ilimitadas y los recursos limitados, debiendo tener conocimiento de las necesidades de la población que asiste, como premisas básicas para un uso racional de los medicamentos y una mas que correcta gestión, más en un entorno de Servicio Nacional de Salud, donde lo gastado de forma ineficiente supone una pérdida de recursos públicos aplicable en otras necesidades.

Pero entre médico y paciente existe otro actor imprescindible, el farmacéutico como elemento clave para la correcta interpretación del uso de los medicamentos por parte del paciente. No debemos olvidar la morbi-mortalidad asociada a un uso incorrecto, así como los frecuentes fracasos terapéuticos, consecuencia, cada vez menos, por la ausencia de la educación sanitaria, realizable a través de la atención farmacéutica, al disponer estos de información integral sobre los tratamientos y el refuerzo del uso correcto, remarcando aspectos como, la opinión facultativa, eliminación de la automedicación y sus consecuencias.

No puede olvidarse la necesidad de información por parte del usuario y que nos situamos en el siglo de las comunicaciones, con posibilidad de acceso a toda la existente, pero a veces no contrastable ni validada, obligándonos a realizar un sobreesfuerzo a todos los interlocutores, más que justificado.

FRANCISCO A. CÁRCELES GUARDIA
Presidente Sociedad Española
de Atención al Usuario
de la Sanidad (SEAUS)

1. Tasa incremento anual de IPC (2000) para medicinas y conservación salud en España fue de 3.1.

2. Datos de 1999.

Implantación y estructuración de un Centro de Información de Medicamentos

Rev. O.F.L.L. 2001, 11; 2: 12-16

LÚCIA DE ARAÚJO COSTA BEISL NOBLAT (1) - NOBLAT LACB LINDEMBERG ASSUNÇÃO COSTA (2) - COSTA LA ROSA MARTINS (3) - MARTINS R

(1) Profesora Adjunta de la disciplina de Farmacia Hospitalaria, coordinadora del CIM

(2) Profesor Auxiliar de la disciplina de Farmacia Hospitalaria, vice-coordinador del CIM

(3) Farmacéutica del CIM

Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Farmácia. Centro de Informação de Medicamentos.

Resumen

Este artículo describe el proceso de estructuración y puesta en marcha del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Farmacia de Universidad Federal de Bahia.

Un grupo de profesores de la Facultad de Farmacia, sensibilizados de la importancia y la necesidad de estructurar y puesta en funcionamiento de un Centro de Información de Medicamentos asumió, con el apoyo del Proyecto UNI-Bahia de la Fundación Kellog, la creación del primer Centro de Información de Medicamentos del Estado de Bahia.

El coste inicial de implantación del Centro de Información de Medicamentos da Bahia fue de veinticuatro mil doscientos cuarenta y tres dólares y son necesarios treinta y dos mil seiscientos ochenta dólares por año para su mantenimiento.

Palabras clave: CIM, Estructuración, Implantación, Costos.

Correspondencia:
Rua Barão de Geremoabo s/n.
Campus Universitário de Ondina
CEP 40.170-290. Salvador/Bahia/Brasil
Telefone/Fax (071) 237-7082
E-mail: cim@ufba.br

Structuration and insertion process of a Drug Information Center

Summary

This article describe the structuration and insertion process of the Drug Information Center of the Pharmacy College of Bahia Federal University.

A professor group of the Pharmacy College, moved on the necessity and significance about structuration and insertion of the Drug Information Center adopted, with support of the Kellogg Foundation UNI-Bahia Project the structuration and insertion of the Drug Information Center the first one of the Bahia State.

The insertion initial cost was twenty four thousand two hundred forty tree dollars and it is necessary about thirty two thousand six hundred eighthy dollars for year to maintein the activities.

Key words: *DIC, Structuration and insertion, Cost.*

Introducción

El Centro de Información de Medicamento (CIM) es un organismo constituyente de los servicios farmacéuticos, cuya misión es la comunicación de datos evaluados críticamente y de forma independiente. El esclarecimiento de dudas sobre los medicamentos para profesionales y estudiantes del área de salud y para la comunidad contribuye al uso racional de los mismos.

El creciente volumen de información generado tanto por la industria farmacéutica como por los grupos de investigación sobre el uso de medicamentos nuevos o no, la dificultad en la evaluación crítica de este material, la constante presión de la industria para el uso de sus productos y los avances tecnológicos en la producción de nuevos medicamentos para ser incorporados en el arsenal terapéutico, son algunas de las justificaciones para la creación de un CIM¹.

El primer CIM fue fundado en la Universidad de Kentucky en los EUA, en 1962, cuya expectativa era tener un papel activo en la formación de profesionales de salud. Otra meta establecida fue influir a los estudiantes de farmacia en el desarrollo de su papel como

consultores sobre medicamentos². Siete años más tarde fue fundado el primer CIM de Europa en London Hospital en Londres, Inglaterra¹. El primer CIM de América Latina fue el Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Farmacia de la Universidad Central de Venezuela, fundado en julio de 1981, con el propósito de constituirse en "un organismo de apoyo institucional orientado a proveer al equipo de salud de soporte adecuado para contribuir a la optimización del acto farmacoterapéutico y, además, participar en actividades dirigidas a la comunidad para la promoción del uso racional de los medicamentos"^{3, 4}.

En Brasil, el primer CIM surgió en enero de 1979 en el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Prof. Onofre Lopes de la Universidad Federal de Río Grande del Norte, cuyo acervo fue donado por el Prof. Juan Robayo de la Universidad de Oklahoma en los Estados Unidos, con el propósito de apoyar las actividades del servicio de Farmacia Clínica de dicho hospital⁵.

En 1992, se creó en el Colegio Federal de Farmacia, en Brasilia, el Centro Brasileño de Información sobre Medicamentos (CEBRIM) con el propósito de implantar el Sistema Brasileño

de Información sobre Medicamentos (SISMED) fundamentado en el apoyo a la organización y estructuración de CIMs a través del Programa de Medicamentos Esenciales de la OMS/OPAS⁶. En el período de 1992 a 1998 se crearon dieciocho CIMs integrados al SISMED, y otros seis CIMs existentes en el país que no formaban parte de este sistema⁷⁻¹⁶.

El CIM de la Facultad de Farmacia (Fac. Far.) de la Universidad Federal de Bahía (UFBA) fue ideado por un grupo de profesores que sensibilizados por la necesidad de suplir las carencias relacionadas con la información de medicamentos para estudiantes y profesores de esta unidad, asumieron la estructuración e implantación del mismo, que hoy constituye el tercero del Nordeste y el undécimo del país¹⁷.

Objetivo

Describir el proceso de estructuración e implantación del CIM de la Fac. Far. UFBA; describir los costos de implantación y mantenimiento del CIM de la Fac. Far. UFBA.

Metodología y desarrollo

La discusión para la implantación del CIM de la Fac. Far. de la UFBA surgieron en una reunión de dirección en el segundo semestre de 1995, donde un grupo de profesores discutía la creación de un laboratorio de informática con bancos de datos conteniendo informaciones sobre medicamentos para consulta de alumnos y profesores extendiéndose posteriormente a los demás estudiantes, profesores, profesionales del área de salud y la comunidad. Esta idea fue sustituida por la creación de un CIM, cuyo principal objetivo fuese el de prestar información técnico-científica independiente y evaluada críticamente para profesionales y estudiantes del área de salud y para la comunidad.

Se elaboró una propuesta, aprobada en reunión de Departamento, objetivando un convenio con el Proyecto UNI-Bahía/Fundación Kellogg para la captación de recursos, con vistas a la estructuración, organización y capacitación de los recursos humanos. Este fue aprobado e incluido en el Plan Operativo del Proyecto UNI para ejecución en 1996. En este convenio proporciona

a la Fac. Far. la estructura física, mantenimiento de los recursos humanos y materiales y equipos.

Posteriormente a este proceso, la Fac. Far. estableció otro convenio con los Colegios Regional (CRF) y Federal (CFF) de Farmacia para la participación de un farmacéutico en el III Curso sobre Información de Medicamentos, realizado por el CFF con apoyo de las Organizaciones Pan-Americana de Salud y Mundial de la Salud (OPS/OMS). El Proyecto UNI-Bahía también subsidió para el farmacéutico un entrenamiento de corta duración en CEBRIM.

El 31 de marzo de 1997, con una ceremonia oficial abierta, con acta de instalación, boletín de inauguración y amplia divulgación en prensa, el CIM fue inaugurado^{18, 19}.

Discusión

El CIM dispone de excelente estructura física y material, base de datos actualizados y medios de comunicación que lo colocan en condiciones de igualdad con los mejores Centros del país.

Los costos iniciales de implantación y mantenimiento de un CIM son muy variables, dependiendo del país donde estará localizado, de los salarios, del número de funcionarios y de la infraestructura inicial pretendida^{20, 21}. En la literatura nacional existe el dato de estimación del costo²² de implantación de U\$12.000,00 con costo anual de mantenimiento estimado en U\$5.000,00 y son necesarios por año para su mantenimiento.

El costo inicial, aproximado, de implantación fue de veinticuatro mil doscientos cuarenta y tres dólares (tabla 1) y el costo con mantenimiento está estimado en treinta y dos mil seiscientos ochenta dólares por año (tabla 2). Los recursos financieros destinados a mantenimiento de las bases de datos están asegurados por el Proyecto UNI-Bahía hasta el año 2000, plazo previsto para la finalización de este convenio con la UFBA.

La principal dificultad enfrentada desde la estructuración del CIM, ha sido los recursos financieros para el mantenimiento del servicio. Actualmente la Fac. Far. está buscando nuevas posibilidades de financiación (CRF, Secretaría

TABLA 1
Costo de implantación del CIM

ITEM	CRF-Ba/CFF	Fac. Farmacia UFBA	Proyecto UNI-BAHÍA	Valor estimado, en dólares
Mat. Consumo			X	1.079,00
Mobiliario			X	881,00
Computadora y accesorios			X	7.193,00
Fax/secretaría electrónica			X	565,00
Libros			X	2.866,00
Bases de datos			X	7.415,00
Línea telefónica			X	1.090,00
Entrenamiento	X		X	2.000,00
Conexiones a INTERNET		X		200,00
Aire acondicionado		X		954,00
TOTAL				24.243,00

de Salud del Estado y Municipios, Organismos Particulares, etc.) para mantenimiento y ampliación del mismo. Esta dificultad parece común a los CIM de América Latina y está relacionada con la falta de inserción de los Centros en el Sistema de Salud del País.

Conclusión

La decisión de un grupo de profesores de la Facultad de Farmacia, el importante convenio efectuado con el Proyecto UNI-Bahía de la Fundación Kellogg, así como el apoyo inicial dado por los CFF/CRF fueron decisivos para que la implantación, estructuración y desarrollo del CIM del Estado de Bahía se hiciese una realidad.

Agradecimientos

Diretoria Fac. Farmácia - UFBA.
 Empresa Junior de Economía - Fac. Economía/UFBA.
 Prefeitura Campus Universitário - UFBA.
 Dr. Edmundo Bond - CEDIME/Venezuela.
 Dr. Tarcisio José Palhano - UFRN.
 Dr. Carlos Vidotti - CEBRIM.
 Dr. Emilio Pol Yanguas - Espanha.

TABLA 2
Costo anual de mantenimiento del CIM

ITEM	Valor anual estimado, en dólares
Renovación de las Bases de Datos	3.500,00
Material de consumo	500,00
Actualización bibliográfica	2.500,00
Entrenamiento*	2.000,00
Salario profesores (2 profesores 10 horas/semana= 3.600,00 + 3.040,00)	6.640,00
Salario farmacéutico (1 farmacéutico 40 horas/semana)	10.800,00
Cuenta teléfono/fax	48,95
Fotocopias (1.080 copias/año)	54,00
Limpieza	46,36
Luz***	1.994,18
Alquiler de la sala	4.396,62
Gastos menores**	200,00
TOTAL	32.680,11

* Entrenamiento en el país dos veces al año.

** Gastos como correos, Bireme, etc.

*** Aproximadamente 4% del valor total gasto por la Fac. Far.

Bibliografia

1. The Drug Information Pharmacists Group of the UK. UK Drug Information Manual. 3 ed. Leeds, 1992.
2. AMERSON AB. Introduction to the concept of Drug Information. En: MALONE PM, MOSDELL KW, KIER KL, eds. Drug Information, a guide for pharmacists. Stamford: Appleton & Lange, 1996: 3-11.
3. BOND, E. Respuesta a tu último mail. 05 out. 1999. CORREIO ELETRÔNICO: edmundobond@yahoo.com.
4. BOND, E. Un saludo desde Venezuela. 24 set. 1999. CORREIO ELETRÔNICO: edmundobondt@yahoo.com.
5. Termo de instalação Farmacia Clínica. Natal, 15/01/1979. (Arquivos CIM).
6. VIDOTTI CCF. Projeto para implantação de uma Rede Nacional de Centros de Informação sobre Medicamentos. Brasília: CFF, 1992: 77 p.
7. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1996; 01.
8. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1997; 01.
9. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1997; 04.
10. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1997; 05.
11. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1998; 01.
12. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1998; 02.
13. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1998; 03.
14. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1998; 04.
15. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1998; 05.
16. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. Farmacoterapêutica 1998; 06.
17. Ata de instalação CIM. Salvador, 31/03/1997. (Arquivos CIM).
18. Centro de Informação de Medicamentos (editorial). Boletim de Inauguração 1997; 1: 1.
19. Relatório Anual de Atividades. Salvador: Faculdade de Farmacia, 1997.
20. Grupo de Trabajo Regional (OPAS/OMS). Centros de Información de Medicamentos: una estrategia de apoyo al uso racional de medicamentos. República Dominicana, 1995 (abril 3-6).
21. MOLINA GG, ALBEROLA C. Información sobre Medicamentos. AEFH 1984; VIII, 1:5-18.
22. VIDOTTI CCF. Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos. En: Dossiê dos Centros de Informação de Medicamentos. SOBREVIVIMÉ 1996; 20:4-6.

Medicamentos genéricos: evolución en el mercado farmacéutico español

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 17-24

IRANZO FERNÁNDEZ MD*, PLAZA ANIORTE J**, VENTURA LÓPEZ M**, LEÓN VILLAR J**, NÁJERA
PÉREZ MD**, VICTORIO GARCÍA L***, MATOSOS CHIRIVELLA C****

* Licenciada en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefa Servicio de Farmacia

** Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Facultativo Especialista de Área.

*** Licenciada en Farmacia. Residente II

**** Licenciada en Farmacia. Residente I

Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario José M^o Morales Meseguer de Murcia

Resumen

Se revisan los distintos tipos de medicamentos existentes en el mercado farmacéutico español y el concepto de bioequivalencia. Se evalúa la política de los medicamentos genéricos, íntimamente relacionada con el concepto de precio de referencia. Se analiza el marco legal por el que se regula su dispensación, así como su situación actual y su perspectiva de futuro. Se concluye que, para racionalizar la contención del gasto farmacéutico, estas medidas deberán ir ligadas a una política de incentivos a pacientes y personal sanitario, así como al desarrollo de sistemas de información y formación en terapéutica a los profesionales y una mayor educación sanitaria a la población.

Palabras clave: especialidades farmacéuticas genéricas.

Generic drugs: evolution in the Spanish Pharmaceutical Market

Summary

The different kind of drugs are revised at the Spanish pharmaceutical market, and it is revised the concept of bioequivalent drugs. It is evaluated of generic drugs politic, which it is closely related with the concept of reference price. It is analysed the legal concept by which it is regulated its use with its present and futura situation. To sum up, it is important to rationalise the contention of pharmaceutical cost. These steps should go together with a politic to patients, to health professionals and to develop information systems to get a better knowledge on therapeutic rules to health professionals and a better health education to people.

Key words: **generic drugs.**

Introducción

Entre las medidas establecidas por parte de la Administración para la contención del gasto en el mercado farmacéutico español, se encuentra la política de medicamentos genéricos, estrechamente ligada a la aprobación e implantación de los precios de referencia, junto a otra serie de medidas como son la reducción de los márgenes comerciales de: los precios industriales de la venta al por mayor de medicamentos, los de las oficinas de farmacia y las compras de medicamentos por concurso o por negociación directa.

La política de medicamentos genéricos, es un tema que se comenta no sólo en el ámbito sanitario, sino también en los medios de comunicación y cómo es lógico entre los consumidores de medicamentos.

Se suelen identificar los genéricos como «medicamentos sin marca» y al ser más baratos, se asocian con el concepto de peor calidad que las especialidades farmacéuticas originales.

El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión del concepto de medicamento genérico y de bioequivalencia, así como de la política de genéricos en el mercado farmacéutico español y su perspectiva de futuro.

Tipo de especialidades farmacéuticas

Para aclarar el concepto de medicamento genérico, empezaremos por describir los distin-

tos tipos de medicamentos registrados por varios laboratorios farmacéuticos, con diferentes nombres comerciales para un mismo principio activo. Si se clasifican estas especialidades farmacéuticas, en función de la titularidad de la investigación realizada con el fármaco y del tipo de expediente de autorización, se pueden agrupar en cuatro tipos: innovador, licencias, copias y genéricos.

Medicamento innovador

Corresponde al laboratorio que ha desarrollado la primera especialidad con una nueva molécula y que ha realizado todos los estudios clínicos de eficacia y seguridad que avalan la utilización terapéutica del fármaco (1).

Licencias o segundas marcas

Son autorizaciones que concede el laboratorio investigador a otros laboratorios farmacéuticos para comercializar el mismo preparado. Sólo se diferencian en el nombre comercial: los componentes y el proceso de fabricación son los mismos (1).

Copias

En este grupo estarían incluidas todas las especialidades que salen al mercado después de comercializarse un medicamento por el laboratorio innovador y sin consentimiento del mismo. Estas especialidades tienen que cumplir los mismos criterios de calidad que los anteriores. Se benefician de la investigación realizada

por el laboratorio investigador, basando los datos de eficacia y seguridad terapéutica de su especialidad en la documentación aportada por el investigador.

Desde julio de 1993, con la entrada en vigor de un nuevo Real Decreto sobre evaluación, autorización y registro de medicamentos (2), se alude a las copias como especialidades "esencialmente similares" a otras ya comercializadas, siendo necesaria para su autorización, demostrar que el producto es intercambiable con el anterior, reservando a la Dirección General de Farmacia el establecimiento de los requisitos específicos que han de cumplirse para ser considerado esencialmente similar. En la práctica, se traduce en que todos los productos copia evaluados a partir de entonces, han tenido que demostrar equivalencia terapéutica con una especialidad de referencia, mediante los correspondientes ensayos de bioequivalencia.

El motivo por el que en España, a diferencia de otros países comunitarios o Estados Unidos o Canadá, se han podido registrar copias casi de forma inmediata a la autorización de los medicamentos innovadores, se debe a la legislación vigente hasta octubre de 1992; antes de esta fecha sólo estaba vigente la patente de procedimiento de obtención de un producto farmacéutico, si otro laboratorio obtenía el mismo principio activo por otro procedimiento lo podía patentar y fabricar legalmente.

A partir de octubre de 1992, fecha en la que entra en vigor el Convenio Internacional de Patentes, había miles de copias en el registro que fueron paralizadas, procediéndose al archivo de la solicitud. Estas copias se habrían transformado en genéricos si no se hubieran extremado las exigencias sobre bioequivalencia. En los otros países existía ya la patente de producto que impide todas las copias del producto, mientras esté vigente la patente del mismo.

En cuanto al nombre comercial de estas especialidades farmacéuticas, puede designarse un nombre de fantasía, o bien, el nombre del principio activo según la denominación oficial española (DOE), o la denominación común internacional (DCI), seguido del nombre del titular o fabricante de la especialidad.

Genéricos

1. Concepto y definición

El concepto de especialidad farmacéutica genérica (EFG) se introduce legalmente en diciembre de 1996, e incluye las características que debe de cumplir el medicamento para que se considere genérico. Se define (EFG) como: "La especialidad con la misma forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, cuyo perfil de eficacia y seguridad esté suficientemente establecido por su continuado uso clínico. La especialidad farmacéutica genérica debe demostrar equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata podrán considerarse la misma forma farmacéutica siempre que hayan demostrado su bioequivalencia"(3).

"Cuando se trate de especialidad farmacéutica genérica, la denominación estará constituida por la DOE, o en su defecto por la denominación común o científica. Las especialidades farmacéuticas genéricas se identificarán por llevar las siglas EFG en el envase y etiquetado general" (4).

El menor precio final no es como consecuencia de una peor calidad, sino por no necesitar amortizar gastos de investigación.

2. Procedimiento de registro

La equivalencia farmacéutica es una exigencia previa a la bioequivalencia que es preciso demostrar para registrar un genérico y asegurar su intercambiabilidad con el producto de referencia.

Las especialidades farmacéuticas comercializadas en el mercado español pueden registrarse a través de dos sistemas: el procedimiento nacional, o el procedimiento descentralizado de mútuo reconocimiento establecido en la Unión Europea. En ambos casos, la Agencia Española de Medicamento es la autoridad encargada de la evaluación, registro y autorización de estas especialidades.

2.1. Las solicitudes de autorización de especialidades genéricas que opten por el procedimiento

nacional, deben de cumplir las mismas exigencias técnicas que lo prescrito para el registro de las demás especialidades farmacéuticas (5). La solicitud irá acompañada de la consiguiente documentación (6), estructurada en las siguientes tres partes que definen la calidad de la especialidad farmacéutica:

1ª. Resumen del expediente.

- Datos administrativos: solicitud de documentación y datos administrativos.
- Resumen de las características del producto: ficha técnica y materiales de acondicionamiento.
- Informes del experto.

2ª. Documentación química, farmacéutica y biológica.

- Composición cualitativa de los componentes.
- Composición cuantitativa.
- Descripción de los métodos de preparación. Guía y métodos de validación.
- Ensayo de control de materia de partida.
- Pruebas de control sobre productos intermedios.
- Ensayos de control sobre producto terminado. Guía y métodos de validación.
- Pruebas de estabilidad y otras informaciones.

3ª. Estudios de bioequivalencia, según las normas vigentes en la Comunidad Europea.

Las "sustancias de referencia" disponibles en las Farmacopeas, permiten contrastar la calidad de las materias primas dedicadas a la fabricación de genéricos frente a estándares que presentan un perfil de calidad bien definido.

Los ensayos de velocidad de disolución in vitro de las formas farmacéuticas sólidas constituyen una prueba adicional para asegurar la equivalencia farmacéutica de un genérico potencial. Si se detectan diferencias en este ensayo, cuya magnitud está bien definida en las Farmacopeas, debe abordarse una reformulación del posible genérico, antes de iniciar un estudio de bioequivalencia.

El acondicionamiento está sometido a unos controles de calidad que garanticen la integridad de la formulación durante el periodo de validez del medicamento. La equivalencia quedaría invalidada si el perfil de calidad no se ajusta a las exigencias oficiales, entre las que figuran la buena práctica del laboratorio y de fabricación.

2.2. Las solicitudes de autorización de especialidades farmacéuticas que se formulen en aplicación del procedimiento de mutuo reconocimiento (7) establecido en la Directiva de la Unión Europea (8), deben atenerse a lo establecido por la Comunidad Europea sobre "especialidades esencialmente similares a otro producto autorizado por la Comunidad".

3. Bioequivalencia

3.1. Concepto de equivalencia o similitud

Las siguientes definiciones determinan los diversos tipos de equivalencia o similitud que se pueden plantear entre los diferentes preparados farmacéuticos, según la guía de bioequivalencia publicada por la Comunidad Europea (9).

Dos o más especialidades son **equivalentes farmacéuticos** cuando contienen idénticas cantidades del mismo principio activo, en la misma forma de dosificación, pero no necesariamente con los mismos excipientes ni con el mismo proceso tecnológico. La equivalencia farmacéutica no implica bioequivalencia, pero tampoco la excluye (10).

Dos o más especialidades son **alternativas farmacéuticas** cuando contienen el mismo componente activo pero en diferente forma química (ácido o base, sales, etc.), distintas formas farmacéuticas o diferente dosificación.

Dos medicamentos son **bioequivalentes** si ellos son equivalentes o alternativas farmacéuticas y si su biodisponibilidad (magnitud y velocidad), después de su administración a la misma dosis molar, son similares en tal grado que sus efectos, respecto a eficacia y seguridad, serán esencialmente los mismos.

Una especialidad farmacéutica puede ser considerada **esencialmente similar** a otra si tiene la misma composición cualitativa y cuantitativa en

lo que se refiere a componentes activos, presenta la misma forma farmacéutica y se ha demostrado la bioequivalencia de ambas mediante los correspondientes estudios de biodisponibilidad. Esto es lo que se exige a los medicamentos genéricos.

Un medicamento es **equivalente terapéutico** de otro si contiene el mismo principio activo y muestra clínicamente la misma eficacia y seguridad que el medicamento que se toma de referencia. Este tipo de equivalencia es muy difícil de demostrar. Los ensayos comparativos se deben realizar sobre grupos poblacionales con patologías y grados de afectación similares, en los que se manifiestan elevadas variabilidades tanto en un mismo individuo como entre varios, lo que dificulta la evaluación de la respuesta.

“En la práctica la equivalencia terapéutica entre medicamentos es sustituida por la demostración de bioequivalencia siempre que los excipientes utilizados no influyan en la eficacia y seguridad del principio activo” (10).

3.2. Estudios de bioequivalencia

La biodisponibilidad se define como la velocidad y extensión en que un principio activo es absorbido a partir de la forma farmacéutica y llega disponible al lugar de acción (11). La biodisponibilidad mide la velocidad y extensión en que el componente activo se incorpora a la circulación sistémica. Su determinación se realiza a través de las curvas de niveles plasmáticos.

Es útil distinguir entre:

- Biodisponibilidad absoluta: se utiliza como referencia la vía intravenosa para asegurar la total incorporación de la dosis administrada (por ejemplo solución oral frente a administración i.v.).
- Biodisponibilidad relativa: compara datos que corresponden a formulaciones administradas por rutas extravasales (comprimido oral frente a solución oral).

Los estudios de bioequivalencia son ensayos en fase I. Cumplen las siguientes características:

- No tienen finalidad terapéutica.
- Se desarrollan con un elevado grado de control sobre un reducido número de sujetos (nunca inferior a 12).

- Habitualmente el estudio se efectúa en dosis única, en ayunas, a la misma hora del día y con idéntica ingesta de líquido.

El número y las características de los sujetos participantes son de gran importancia ya que se va a determinar un parámetro poblacional a partir de una muestra reducida de poblados que, como todo “reactivo biológico”, presenta una elevada variabilidad. El cálculo del tamaño de la muestra se realiza a partir de datos bibliográficos sobre la variabilidad intraindividual asociada al fármaco, y de la diferencia mínima que se pretende detectar entre formulaciones (criterio de aceptación).

En la selección de pacientes se buscará que la población participante sea lo más homogénea posible, por lo que serán preferentemente voluntarios sanos de ambos sexos, con edades comprendidas entre 18 y 55 años y que guarden determinadas características antropométricas.

3.3. Parámetros farmacocinéticos a evaluar

Para medir la velocidad de absorción se calcula el área bajo la curva de niveles plasmáticos (ABC o en inglés AUC), que es directamente proporcional a la fracción de dosis que alcanza la circulación sistémica.

La similitud de niveles plasmáticos entre el medicamento genérico y el innovador lleva asociada la similitud de efectos farmacológicos; se permite la demostración de bioequivalencia como garantía de que el rendimiento terapéutico será el mismo para ambas formulaciones.

4. Dispensación de medicamentos genéricos en España

Dentro del conjunto de disposiciones dirigidas a racionalizar la financiación de medicamentos con fondos públicos, la Ley 25/1990 del Medicamento establece los fundamentos para la regulación de un sistema de precios de referencia por el que se fija la financiación, con cargo a los fondos estatales de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad, de las presentaciones de las especialidades farmacéuticas bioequivalentes.

Según el artículo 90 de la Ley 25/1990 del Medicamento, una especialidad farmacéutica

genérica sólo puede sustituirse por otra especialidad farmacéutica genérica aunque la receta sea privada. Según este mismo artículo, la sustitución de una especialidad farmacéutica de marca o denominación convencional prescrita, sólo podrá realizarla el farmacéutico, cuando por causa legítima no se disponga de la especialidad farmacéutica prescrita, previo conocimiento y conformidad del interesado. "En estos casos el farmacéutico anotará al dorso de la receta la especialidad que dispense, la fecha, su firma y su rúbrica" (12). Quedarán exceptuadas de esta posibilidad de sustitución aquellas especialidades que, por razón de sus características de biodisponibilidad y estrecho rango terapéutico, determine el Ministerio de Sanidad y Consumo" (13).

El artículo 94.6 de la Ley del Medicamento, en su modificación introducida por la Ley 13/1996 de 30 de diciembre, establece los fundamentos para la regulación del sistema de los precios de referencia por el que se fija la financiación con cargo a los fondos estatales de la Seguridad Social o afectos a la sanidad de las presentaciones de las especialidades farmacéuticas bioequivalentes (14).

El Real Decreto 1.035/1999, de 18 de junio, desarrolla lo establecido en las mencionadas disposiciones anteriores y regula el sistema de precios de referencia por el que se regirá la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad (15).

El artículo 1 del mencionado Real Decreto establece el precio de referencia de las presentaciones de especialidades farmacéuticas que se incluyan en los conjuntos homogéneos que se determinen por el Ministerio de Sanidad y Seguridad Social y se prescriban y dispensen a través de receta médica oficial. Las presentaciones de las especialidades farmacéuticas agrupadas en cada grupo homogéneo deberán ser bioequivalentes, debiendo existir, al menos, una especialidad farmacéutica genérica en cada uno de ellos (16). Estas especialidades deberán llevar incorporadas las siglas EQ en el cupón precinto y en el caso de las especialidades farmacéuticas genéricas, además de éstas deberán incluir las siglas EFG (17). Este Real Decreto no es de aplicación a las especialidades farmacéuticas no

bioequivalentes que no llevan ninguna de éstas siglas (18).

El artículo 2 del Real Decreto-Ley 12/1999, establece que cuando el precio de las presentaciones de las especialidades farmacéuticas no bioequivalentes utilizadas para el cálculo del precio de referencia supere éste, se reducirá aquél hasta la cuantía fijada para el de referencia (19).

Cuando la presentación de la especialidad farmacéutica bioequivalente prescrita supere la cuantía establecida como precio de referencia, el farmacéutico deberá sustituirla por una especialidad farmacéutica genérica del mismo conjunto homogéneo cuyo precio no supere el de referencia, salvo que el beneficiario opte libremente por la especialidad prescrita en cuyo caso abonará la diferencia entre ambos, además de efectuar, en caso de que le corresponda la aportación sobre el precio de referencia (20).

Así mismo, con carácter excepcional, no se realizará la sustitución por el farmacéutico, cuando el médico acompañe la prescripción de un informe pormenorizado en el que se justifique la improcedencia de la sustitución por razones de alergia, intolerancia o de cualquier otra incompatibilidad del beneficiario al cambio de excipiente que pudiera conllevar la sustitución de la especialidad prescrita (21). El informe lo consignará en la casilla "Advertencias al farmacéutico" del modelo de receta oficial, pudiendo continuar al dorso de la receta si por su extensión así lo requiere.

La Orden Ministerial de 13 de julio de 2000, desarrolla, a su vez, este Real Decreto y determina los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y aprueba los precios de referencia aplicables a cada uno de los conjuntos homogéneos (22).

El precio de referencia es la cuantía máxima que se financiará, con cargo a los fondos estatales de la Seguridad Social o afectos a la sanidad de las presentaciones de las especialidades farmacéuticas incluidas en cada grupo homogéneo.

La aplicación de los precios de referencia en el Sistema Nacional de Salud entra en vigor a partir del 1 de diciembre de 2000.

5. Objetivo y política de genéricos

La política de genéricos, propiciada por la administración, se encuadra como una más, dentro de estas medidas conducentes a la contención del gasto público y va estrechamente ligada al concepto de precio de referencia y la incorporación de la limitación de la financiación pública de medicamentos.

El desarrollo rápido del mercado de genéricos se ha frenado debido a:

- La insensibilidad del precio por parte de los pacientes, cuya aportación es de las más bajas del mundo. La media entre el 40% que pagan los activos y la gratuidad a los pensionistas se traduce en un 7,6% de aportación (23), con tendencia a bajar por el incremento de pensionistas.
- Falta de incentivos a los médicos.
- Sustitución muy limitada a los farmacéuticos.

Se ha conseguido orientar la prescripción hacia nuevos medicamentos de investigación consiguiendo que el mercado haya variado considerablemente con el paso del tiempo y los genéricos tengan menos posibilidades de alcanzar altas cifras de negocio. Para el desarrollo del mercado de genéricos la solución podría ser proporcionar una serie de incentivos a:

- Médicos: no pueden ser incentivos de carácter exclusivamente negativo y ya empiezan a haber experiencias que premian la prescripción de genéricos.
- Pacientes: los incentivos tienen que relacionarse con su aportación económica.
- Farmacéuticos: los incentivos deben aspirar a ampliar el derecho a sustitución, obteniendo incentivos concretos, como un mayor margen en los genéricos, o un mayor margen sobre los ahorros conseguidos en la sustitución.
- Industria Farmacéutica: a fin de que la potenciación de las especialidades farmacéuticas genéricas, que al no tener que amortizar costes de investigación compiten en el mercado con costes inferiores al innovador, no vaya en detrimento de la investigación sobre nuevos principios activos y el desvío de la prescripción a otros nuevos

medicamentos. El Gobierno debería incentivar a los laboratorios que comercializan el medicamento innovador con incremento de las deducciones contributivas, ampliación del periodo de caducidad de las patentes, acciones que fomenten la investigación, etc.

En el segundo trimestre del año 1997 se autorizaron las 7 primeras especialidades farmacéuticas genéricas, incrementándose paulatinamente su registro, hasta alcanzar un total de 206 a finales del primer trimestre del año 1999, en el que las 54 EFG registradas representaron un 35% sobre el total de las registradas en ese trimestre (24). A pesar de que a finales de 1999 se habían aprobado 350 especialidades con base en 50 principios activos, no alcanzaron más que el 1,1% del mercado (25).

En los próximos cinco años se espera un gran incremento en el mercado de genéricos debido a que, antes del 2004, una docena de las 35 moléculas de mayor éxito comercial van a perder su patente. Así, por ejemplo, el Losec® (omeprazol) de la Compañía Farmacéutica Astra Zeneca, es el fármaco que más ha facturado en todo el mundo en el año 1999 con unas ventas de más de 6.000 millones de dólares (aproximadamente 1,14 billones de pesetas), lo que supone el 40% de las ventas totales de la Compañía. Antes del año 2002, Losec® perderá su patente, y los genéricos le harán competencia en el mercado. Las ventas de su nuevo producto Nexium® (esomeprazol), según previsiones de la Compañía, superarán estas pérdidas (26).

Ante las pérdidas de las patentes, las multinacionales lanzan nuevas especialidades farmacéuticas, que superan con creces, esta pérdida de derechos únicos.

Conclusión

El uso de medicamentos genéricos y la implantación de los precios de referencia son una valiosa herramienta para la reducción del gasto farmacéutico. Se considera que la racionalización del gasto farmacéutico no se va a lograr con medidas exclusivamente economicistas, por lo que esta política, deberá ir ligada al establecimiento de incentivos a los profesionales sanitarios y a los pacientes. Respecto a los incentivos de los profesionales sanitarios, se considera que deben ir dirigidos a conseguir un incremento

paulatino de la prescripción de medicamentos genéricos en el caso de los médicos, y a la consecución de un mayor margen de beneficio bien de medicamentos genéricos o por el ahorro derivado de la dispensación de los mismos en el caso de los farmacéuticos. Los incentivos de los pacientes, deben relacionarse con una menor aportación en este tipo de medicamentos.

A su vez, también, la administración deberá desarrollar sistemas de información y formación en terapéutica a los profesionales y una mayor educación sanitaria a la población.

Referencias bibliográficas

- Molina Martínez IT. Bioequivalencia y genéricos. *Revista Jano Farm. y Humanid.* 2000; 1 (1): 8.
- R.D. 767/1993, de 21 de mayo, por el que se regula la evaluación, autorización, registro y condiciones de dispensación de especialidades farmacéuticas y otros medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (B.O.E. 2-VII-1993).
- Artículo 8.6 bis de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, en su modificación introducida por el art. 169.1 de la Ley 13/1966 de 30-XII, (B.O.E. 31-XII-1996).
- Artículo 16.1, párr. 3º, en su modificación introducida por el art. 169.2 de la Ley 13/1966 de 30-XII (B.O.E. 31-XII-1996).
- Seguirán el procedimiento establecido en el R.D. 767/1993 de 21-V (B.O.E. 2-VII-1993) con las modificaciones introducidas por R.D. 2.000/1995 de 7-XII: (B.O.E. 12-I-1996).
- Circular 15/1997 de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (B.O.E. 17-2-1997).
- Directiva 87/21 CEE de 22-XII-1986 (D.O.C.E. 17-I-1987), donde se modifica el contenido del art. 4.8 de la Directiva 65/65 CEE de 26-I-1995 (D.O.C.E. 9-II-1965).
- Directiva 75/319 CEE de 20-V (D.O.C.E. 9-VI-1975) con modificaciones introducidas por Directivas posteriores.
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Note for guidance on the investigation bioavailability and bioequivalence. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. (CPMP/EWP/QWP/1.401/98).
- Molina Martínez IT. Bioequivalencia y genéricos. *Jano Farm. y Humanid.* 2000, 1 (1): 5.
- Abdou HM. *Dissolutions, Bioavailability & Bioequivalence.* Easton: Mack, 1989.
- Art. 90.2, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre.
- Art. 90.3, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre.
- Art. 94.6, párr. 1º y 2º, de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento, 30 de diciembre, en su modificación introducida por el art. 169.4 de la Ley 13/1966 de 30 de diciembre, de Medidas Fiscales, Administrativas y de Orden Social (B.O.E. 31-XII-1996).
- R.D.1.035/1999 de 18 de junio, por el que se regula el sistema de precios de referencia en la financiación de medicamentos con cargo a fondos de la Seguridad Social o a fondos estatales afectos a la sanidad. (B.O.E. 29-VI-1999). Art. 90.1 párrafo 2º de la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, en su modificación introducida por el art. 169.3 de la Ley 13/1986 de 30-XII (B.O.E. 31-XII-1996).
- Artículo 1.1 de R.D. 1.035/1999 de 18 de junio.
- Artículo 4 de R.D. 1.035/1999 de 18 de junio.
- Artículo 1.3 de R.D. 1.035/1999 de 18 de junio.
- Real Decreto-Ley 12/1999, de 31 de julio de medidas urgentes para la contención del gasto farmacéutico en el Sistema Nacional de Salud.
- Artículo 5.2.1 de R.D. 1.035/1999 de 18 de junio.
- Artículo 5.2.2 de R.D. 1.035/1999 de 18 de junio.
- Orden de 18 de julio de 2000 (B.O.E. 25-VII-2000), por la que se determinan los conjuntos homogéneos de presentaciones de especialidades farmacéuticas y se aprueban los precios de referencia. (B.O.E. 25-VII-2000).
- Pulido Romero F. Fraude Farmacéutico. *Desviaciones. Farmacia Profesional.* 14: 1,6-10.
- González Bueno A. El medicamento genérico en España: el marco legal. *Jano Farm. y Humanid.* 2000; 1 (1): 14.
- Granda E. Evaluación del mercado de genéricos. *Jano Farm. y Humanid.* 2000; 1 (1): 9.
- El lanzamiento en el Reino Unido de Nexium empuja las acciones de AZ. *El Global* (sección revista de prensa); 2000; 1 (31).

Terapia antiviral de elevada potencia: inhibidores de proteasa y nelfinavir

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 25-31

GARBIÑE LICEAGA CUNDÍN*, BELÉN IRASTORZA LARBURU*, BERTA ODOZOLA CINCUNEGUI*, JOSÉ ANTONIO IRIBARREN LOYARTE**, M^o JESÚS BARCIA ROMERO***

* Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia

** Jefe de Servicio de la Unidad de Enfermedades Infecciosas

*** Jefe de Servicio del Servicio de Farmacia

Hospital Nuestra Señora de Aránzazu. San Sebastián. Guipúzcoa. España

Parte de los resultados han sido expuestos como póster en el XLIV Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Pamplona 21-24 de septiembre de 1999.

Resumen

OBJETIVO: Analizar la situación actual de los tratamientos antirretrovirales con inhibidores de proteasa, concretamente, con nelfinavir y reflexionar sobre las directrices futuras del tratamiento con antirretrovirales.

METODO: Revisión de los tratamientos de todos los pacientes adultos VIH en terapia con nelfinavir, desde su comercialización en abril del 98 hasta el 31 de marzo de 1999.

RESULTADOS: El 43,9% del total de pacientes con tratamiento antirretroviral (TAR) recibieron nelfinavir en algún momento de su tratamiento. De estos 334 pacientes, 84 (25,1%) eran naives y 250 (74,8%) habían recibido TAR anteriormente: monoterapia (2,7%), doble terapia (18,6%) y triple terapia (53,3%). Entre los pacientes no naives, los motivos de inicio de tratamiento con nelfinavir fueron el fracaso viral y/o inmunológico (49%), intolerancia (38%) y dificultad de cumplimiento (13%) del régimen anterior. Hasta la fecha del estudio, sólo 26 pacientes (7,8%) abandonaron la terapia con nelfinavir debido a la aparición de efectos adversos, gástricos en su mayoría. Actualmente, son 237 (76,3%) los pacientes que llevan con nelfinavir más de 3 meses, de los cuales 128 (54%) presentan carga viral indetectable. El porcentaje de pacientes que alcanza la indetectibilidad tras haber recibido o no TAR anteriormente es similar.

Palabras clave: *nelfinavir, inhibidores de proteasa, VIH.*

Correspondencia:

Hospital Nuestra Señora de Aránzazu

Servicio de Farmacia (Garbiñe Liceaga)

Pso. Dr. Beguiristain, s/n. 20014 San Sebastián (Guipúzcoa).

Teléfono: 943 00 70 37. Fax: 943 47 35 55

E-mail: afarmac@chdo.osakidetza.net

Highly active antiretroviral therapy: protease inhibitors and nelfinavir

Summary

OBJETIVE: To observe the current state of antiretroviral therapy including protease inhibitors, specially nelfinavir and evaluate the near future for these therapies.

METHODS: We analysed retrospective data from all adults HIV infected patients using nelfinavir from April 1998 to March 1999.

OUTCOMES: 43,9% of patients using HAART received nelfinavir. 84 of them (25,1%) were naives and 250 (74,8%) had received some antiretroviral drug before: 2,7% monotherapy, 18,6% double therapy and 53,3% triple therapy. Among pretreated patients, reasons to start using nelfinavir were virological and/or immunological failure (49%), intolerance (38%) and non-adherence (13%). Only 26 patients (7,8%) abandoned nelfinavir due to adverse effects. Currently, 237 (76,3%) patients have been using nelfinavir for 3 months at least and 128 (54%) of them have reached undetectable viral load. The rate of patients who reach undetectable concentrations with or without being previously treated is similar.

Key words: Nelfinavir, protease inhibitors, HIV, HAART.

El empleo de los inhibidores de la proteasa (IP) en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha supuesto el avance más importante en los últimos años. Se incorporaron a partir de 1996, momento en el que únicamente se disponía del grupo de los inhibidores de la transcriptasa inversa para el abordaje de la enfermedad. Dicha incorporación permitió el empleo de una terapia combinada divergente, con la que se inhiben simultáneamente 2 enzimas claves en el ciclo biológico del virus.

Las últimas recomendaciones para el tratamiento antirretroviral (TAR) señalan que el tratamiento estándar de la infección por VIH debe ser abordado por una triple terapia que contenga 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (NRTI) y 1 inhibidor de la proteasa (1). En general, debe ofrecerse la administración de tratamiento a los pacientes con un conteo de CD4 menor de 500 células/mm³ o carga viral mayor de 10.000 copias/ml (2,3). Esta terapia antiviral de elevada potencia (HAART, highly active antiretroviral therapy) produce una supresión de la replicación viral profunda y

mantenida, retrasa la aparición de enfermedades oportunistas y prolonga la vida en la mayoría de los pacientes con infección por el VIH. Los tratamientos antirretrovirales que incluyen estas moléculas se han convertido en la pieza clave del tratamiento en la actualidad (1).

La disponibilidad de un número creciente de fármacos antirretrovirales y las modificaciones rápidas producidas como consecuencia de nuevos datos hacen que el tratamiento de las personas infectadas por VIH sea complejo. La aparición de efectos adversos importantes, las dificultades respecto al cumplimiento terapéutico, el fracaso terapéutico junto con la aparición de resistencias son los factores que obligan al cambio del TAR.

Si la necesidad de cambiar el tratamiento es debido a la toxicidad de alguno de los fármacos es razonable sustituir el agente sospechoso por otro de la misma potencia y grupo.

En el caso de fracaso de la terapia, la decisión de cambiar el régimen debe hacerse teniendo en consideración una serie de factores

complejos. Estos incluyen el historial clínico reciente, dos mediciones separadas de la carga viral, recuento absoluto de células T CD4+, opciones de tratamiento aún disponibles y su potencia, posibles resistencias derivadas de anteriores terapias antirretrovirales y evaluación de las perspectivas de adherencia y tolerancia al nuevo régimen; es importante la preparación psicológica del paciente ante las implicaciones del nuevo régimen (por ejemplo: efectos secundarios, interacciones, modificaciones en la dieta, etc.). Cuando sea posible, debería cambiarse el régimen de tratamiento de modo que se sustituyeran todos los fármacos por otros con los que no se ha tenido experiencia previa. Con combinaciones triples, el cambio de régimen debe suponer la utilización de al menos 2 nuevos medicamentos, y preferiblemente 3, que se deben seleccionar entre los fármacos que no presenten resistencias cruzadas con los empleados anteriormente. Con ello, se manifiesta la dificultad de cambio para pacientes que han sido tratados anteriormente con varios fármacos antirretrovirales (4).

La terapia HAART, que incluye 1 o más fármacos IP ofrece ventajas indiscutibles en la reducción de la carga viral pero el principal inconveniente sigue siendo la selección de cepas resistentes a los mismos, que generalmente presentan un grado importante de resistencia cruzada (5).

La pérdida de sensibilidad a los diferentes IP ha sido descrita in vivo tras periodos de exposición al fármaco comprendidos entre los 3 y 24 meses (5). En los últimos años, se han caracterizado distintas mutaciones en el gen de la proteasa asociadas a resistencia para cada IP. Las mutaciones primarias son las primeras en seleccionarse, son relativamente específicas de cada IP y por lo general, producen pérdidas de sensibilidad poco perceptibles (incrementos de la [IC50] de 5-8 veces). Las mutaciones secundarias se establecen a continuación y en el caso de que se combinen con las mutaciones primarias de forma más o menos compleja, pueden producir incrementos de la [IC50] de 100 veces. Las mutaciones secundarias son comunes a diferentes IP, lo que explica los patrones de resistencia cruzada para distintos IP (6,7). Nelfinavir (NEL) presenta una mutación primaria que no ha sido descrita para ningún otro IP, por lo que al

comienzo del tratamiento ofrece la menor resistencia cruzada con los demás y es un buen candidato para ser utilizado en terapias de rescate; sin embargo, el patrón de resistencias secundarias sí coincide en gran medida con el de los demás IP (5,7,8).

Entre los IP comercializados en España, saquinavir, ritonavir, indinavir y nelfinavir, éste último está siendo el más ampliamente utilizado en nuestro hospital, desde su comercialización el 1/4/98. NEL se ha convertido en el IP más prescrito en pacientes sin experiencia previa con antirretrovirales (naives) así como en los cambios de TAR en pacientes con otro/s IP administrados anteriormente. Su eficacia, buena tolerancia y comodidad de administración (en dos tomas diarias), lo hacen atractivo como fármaco de elección, aunque con poca experiencia todavía en el mercado.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar la situación actual de los pacientes en tratamiento con nelfinavir en nuestro hospital y reflexionar sobre las directrices futuras del tratamiento con antirretrovirales.

Material y método

El Hospital Nuestra Señora de Aránzazu es el centro sanitario de referencia para la provincia de Guipúzcoa, que incluye unos 600.000 habitantes y actualmente, su Unidad de Enfermedades Infecciosas sigue a 761 pacientes adultos con tratamiento antirretroviral.

Los pacientes deben recoger mensualmente su medicación en el Servicio de Farmacia del Hospital, atendidos personalmente por un farmacéutico.

Para la realización del trabajo, revisamos los tratamientos de todos los pacientes en terapia con nelfinavir (excepto pediatría) de nuestro hospital hasta el 31 de marzo de 1999. Para ello utilizamos los registros de dispensación del servicio de farmacia, el historial informático de la consulta externa de la unidad de enfermedades infecciosas (UEI) así como los registros del hospital de día de UEI y las historias clínicas.

La recopilación de los datos se ha realizado mediante una hoja diseñada para el estudio, en la cual figura para cada paciente:

- Historial del TAR anterior si lo tuviere.
- Motivo de inicio de tratamiento con NEL y fecha.
- Motivo de suspensión del tratamiento con NEL, fecha y nuevo TAR.
- Carga viral (copias /ml) y recuento de CD4 (células/mm³) en el momento de inicio de tratamiento con NEL y actualmente.

El término fracaso terapéutico se ha utilizado para designar el fracaso virológico (mantenimiento o elevación persistente de la carga viral) y/o el fracaso inmunológico (disminución de los linfocitos CD4).

La adherencia se evalúa trimestralmente para todos los pacientes del hospital utilizando los registros de dispensación del Servicio de Farmacia y las historias clínicas, considerando como adherentes a los pacientes que toman al menos un 80% de las dosis prescritas (9).

Resultados

Este estudio abarca un periodo que comienza con la comercialización del nelfinavir, abril de 1998 y finaliza en marzo de 1999. En este intervalo de tiempo se contabilizaron 761 pacientes adultos VIH+ en TAR, de los cuales 334 (43,9%) utilizaron nelfinavir en algún momento de su tratamiento. Estos últimos pacientes son el objeto de este estudio.

A la hora de comenzar, se parte de la valoración del TAR que dichos pacientes pudieron haber utilizado antes del periodo comprendido en este estudio. De esta valoración se deduce que 84 pacientes de los 334 estudiados (25,1%) eran naives, es decir, iniciaban por primera vez un TAR. El resto, 250 pacientes (74,8%) había recibido un TAR anteriormente.

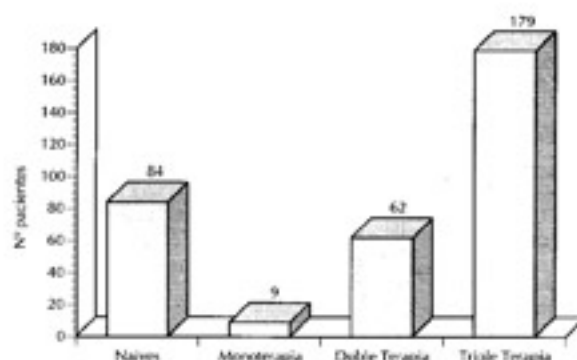
Avanzando en el estudio, se observa que los pacientes no naives provienen de distintos esquemas terapéuticos. De los 250 pacientes no naives, 9 fueron tratados con un sólo fármaco antirretroviral (monoterapia), 62 con dos fármacos (doble terapia) y por último 178 con tres fármacos (triple terapia). Del total de pacientes que habían recibido triple terapia, el 66,3% había recibido un sólo inhibidor de la proteasa

(IP) en sus TAR anteriores, un 27,5% había recibido dos y el resto un 6,2% había probado ya tres IP.

La figura 1 contempla los distintos tipos de TAR que los pacientes utilizaron antes de la inclusión del nelfinavir en sus esquemas.

FIGURA 1

Situación de los pacientes antes del inicio de TAR con nelfinavir



Los resultados del estudio muestran, por otra parte, una disparidad de motivos por los cuales los pacientes tanto naives como no naives comienzan el tratamiento con nelfinavir.

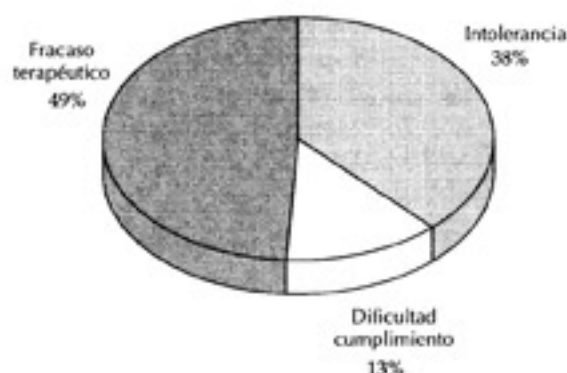
Para los 250 pacientes no naives, observamos tres motivos fundamentales por los cuales abandonaron el TAR anterior:

- Fracaso terapéutico viral y/o inmunológico (49%).
- Intolerancia a algún fármaco del TAR anterior (38%).
- Dificultad en el cumplimiento del régimen anterior (13%).

Estos datos se encuentran recogidos en la figura 2.

Hasta la fecha del estudio, sólo 26 pacientes (7,8%) han abandonado la terapia con NEL debido a la aparición de efectos adversos gástricos (náuseas, vómitos o diarreas invalidantes) en su mayoría. El abandono en todos los casos se produjo de manera temprana, dentro de las dos primeras semanas de tratamiento.

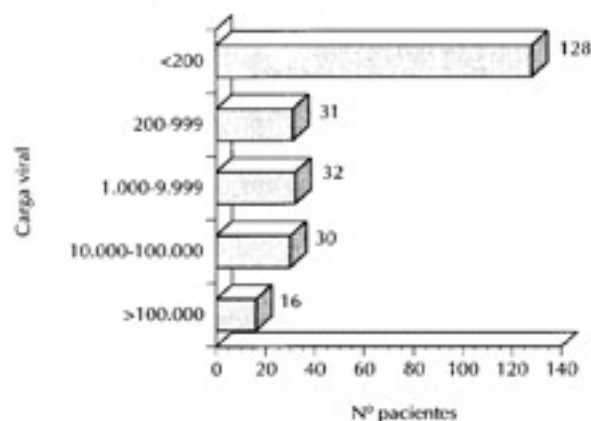
FIGURA II
Motivos de inicio de TAR con NEL



Para valorar la eficacia del tratamiento con nelfinavir, en este estudio sólo se han considerado aquellos pacientes que hayan sido tratados durante un periodo mínimo de tres meses con el mencionado fármaco.

Actualmente, son 237 (76,3%) los pacientes que han recibido nelfinavir durante más de tres meses, de los cuales 128 (54%) presentan carga viral indetectable. A continuación, la figura III muestra la carga viral de los pacientes en TAR con nelfinavir durante más de tres meses.

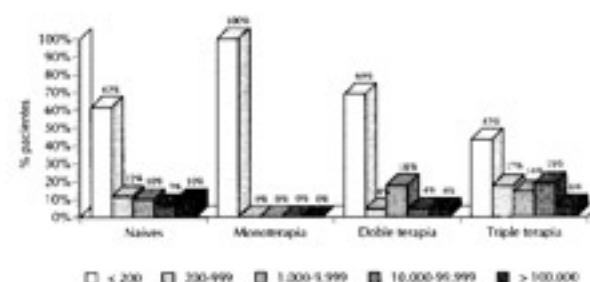
FIGURA III
Carga viral (copias/ml) y porcentaje de pacientes en TAR con nelfinavir durante más de 3 meses



Considerando que el tipo de TAR anterior puede influir en la eficacia del nelfinavir, en la figura IV se detalla la carga viral (nº copias/ml)

de los pacientes tratados con nelfinavir y los TAR que han recibido anteriormente.

FIGURA IV



Entre los 237 pacientes que han recibido nelfinavir durante más de tres meses, únicamente 13 (5,48%) son considerados no adherentes en la valoración trimestral de adherencia del 31/3/99. Y de esos 13 pacientes, 5 presentan carga viral indetectable. El porcentaje de no adherencia del hospital en el conjunto de pacientes en TAR es del 6%.

Discusión y conclusiones

Casi la mitad de los TAR en nuestro hospital incluyen nelfinavir. Las razones por las que NEL se ha impuesto al resto de los IP son principalmente su posología, farmacocinética y baja incidencia de efectos adversos junto con su eficacia terapéutica. Nelfinavir se ha convertido en el tratamiento estándar de rescate para los pacientes que han recibido algún otro IP: el 66,3% de los pacientes con triple terapia en un TAR anterior comienzan con NEL habiendo utilizado previamente un solo IP.

Entre los motivos de cambio a nelfinavir, la mitad de los pacientes inician la terapia por fracaso terapéutico a su TAR, sin embargo, lo más relevante es que el 38% de los pacientes abandonaron su anterior TAR por intolerancia, lo que nos llevaría a plantearnos la seguridad de estos tratamientos a largo plazo y su relación riesgo-beneficio (5, 10, 11, 12). Destacamos que el motivo documentado de un 13% de los pacientes para comenzar con NEL fue exclusivamente la dificultad de adherencia al TAR anterior, generalmente por los problemas de horarios con las tomas o las restricciones alimentarias (9).

Tras tres meses de tratamiento con nelfinavir, el 54% de los pacientes presenta carga viral indetectable (<200 copias/ml), siendo esta cifra inferior a la referenciada en la literatura (13), lo cual podría indicar un probable fracaso terapéutico que a corto plazo conllevará a un cambio de TAR. Esto supondría la utilización de por lo menos dos medicamentos nuevos o preferentemente el uso de un régimen enteramente nuevo (4), lo cual limita las opciones para aquellos pacientes que ya han probado distintos TAR anteriormente. Para estos últimos, la opción alternativa es el uso de regímenes que utilicen combinaciones de 2 IP o bien 1 IP con 1 NNRTI (inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos), cuya experiencia todavía es limitada y con resultados no alentadores hasta la fecha (1,14).

Parece claro que entre los factores asociados al fracaso de las llamadas "terapias de rescate" además de la alta carga viral y un bajo recuento de CD4 (15,16,17,18) están los relacionados directamente con el número de medicamentos activos contra las cepas del virus circulante (4). En nuestro caso (figura IV), esto no parece del todo claro puesto que el porcentaje de pacientes que alcanza la indetectabilidad tras haber recibido o no TAR es similar, lo que podría ser achacable al pequeño tamaño de la muestra.

En los próximos años, el número de medicamentos disponibles en el mercado se incrementará con nuevas familias terapéuticas como los inhibidores de la fusión o los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleótidos, por lo que serán necesarias nuevas herramientas para optimizar la elección del TAR, por ejemplo, la utilización en la práctica clínica de los tests de resistencia a los antirretrovirales (19). Asimismo, conviene tener presente la evolución sobre el conocimiento de la enfermedad que puede modificar a corto plazo los objetivos perseguidos por la TAR, desde la indetectabilidad del virus en sangre a la supresión de su replicación en los llamados "santuarios" (20,21,22).

En cuanto a los resultados contradictorios relacionados con la carga viral de los pacientes no adherentes (23,24) consideramos que se trata de uno de los temas por investigar en profundidad dentro de la TAR, posiblemente relacionado con la variabilidad farmacocinética interindivi-

dual (25, 26, 27) y la influencia de la adherencia en los días previos a la recogida de la muestra analítica.

Tras el análisis de nuestros resultados, queremos resaltar la importancia de la atención farmacéutica especialmente en dos aspectos del TAR: la farmacovigilancia y el apoyo a la adherencia al TAR debido a la aparición constante de nuevos efectos adversos y a la creciente complejidad de estos tratamientos crónicos.

Bibliografía

1. Carr A, Cooper D. Gap between biology and reality in AIDS. *Lancet* 1998; 352: (suppl IV): 16.
2. Carpenter CCJ, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1998. *JAMA* 1998; 280: 78-86.
3. Gazzard B, Moyle G, for the BHIVA Guidelines Writing Committee, 1998. Revision to the British HIV association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet* 1998; 352: 314-316.
4. Ledergerber B, Egger M et al. For the Swiss HIV Cohort Study. Clinical progression and virological failure on highly active antiretroviral therapy in HIV-1 patients: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 863-868.
5. Briones C, Soriano V. Inhibidores de la proteasa del VIH: pros y contras. *Med. Clin.* 1999; 112: 702-705.
6. Flexner C. HIV-protease inhibitors. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 1.281-1.292.
7. Hirsch M, Conway B, D'Aquila R, Johnson V, et al. Antiretroviral drug resistance testing in adults with HIV infection. *JAMA* 1998; 279:1.984-1.991.
8. Menéndez-Arias L, Domingo E. Resistance tables for antiretroviral drugs. *AIDS Cyber J.* 1998; 1: 95-127.
9. Liceaga G, Bachiller MP, Odrizola B, Irastorza B et al. Adhesión al tratamiento antirretroviral en pacientes VIH. Comunicación al XLIII Congreso de la SEFH, Granada. Octubre 1998.
10. Moyle G and Gazzard B. A risk-benefit assessment of HIV protease inhibitors. *Drug safety* 1999; 20(4): 299-321.
11. Piroth L, Grappin M et al. Les arrêts pour intolérance des traitements par inhibiteurs de la protéase du HIV-1. *La Presse Médicale*; 28(8): 381-387.
12. Olloquegui E, Bachiller MP, Liceaga G et al. Inhibidores de proteasa en pacientes VIH: Motivos del cambio. Comunicación al XLII Congreso de la SEFH, Santiago de Compostela. Octubre 1997.

13. Yu G et al. Study 511 viral loads levels during treatment with viracept combination treatment as predictor of response and guidance for treatment choice strategy (abstract) 12th world AIDS conference, Geneva, Jun 28-Jul 3, 1998.
14. Varav H and Holtzer C. Simultaneous use of two protease inhibitors in HIV infection. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 1999; 56: 273-6.
15. Mocroft A, Gill MJ, Davidson N, Phillips AN. Predictors of a viral response and subsequent virological treatment failure in patients with HIV starting a protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 1.261-67.
16. Monforte AD, Testa L, Adorni F et al. Clinical outcome and predictive factors of failure of highly active antiretroviral therapy in antiretroviral-experienced patients in advanced stages of HIV-1 infection. *AIDS* 1998; 12: 1.631-37.
17. Casado JL, Perez Elias MJ, Antela A et al. Predictors of long-term response to protease inhibitors therapy in a cohort of HIV-infected patients. *AIDS* 1998; 12: F131-35.
18. Miller, Mocroft, Reiss et al. Relations among CD4 lymphocyte count nadir, antiretroviral therapy and HIV-1 disease progression: Results from the EuroSida study. *Ann. Intern. Med.* 1999; 130: 570-577.
19. Soriano V, Rodriguez-Rosado R. Introducción de las pruebas de detección de resistencias a los antirretrovíricos en la práctica clínica. *Revista clínica española*, 1999; 199(3): 179-183.
20. Zhang L, Ramratnam B, Tenner-Racz K et al. Quantifying residual HIV-1 replication in patients receiving combinations antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1.605-13.
21. Furtado M, Callaway D, Phair J et al. Persistence of HIV-1 transcription in peripheral-blood mononuclear cells in patients receiving potent antiretroviral therapy. *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1.614-22.
22. Pomerantz RJ. Residual HIV-1 disease in the era of highly active antiretroviral therapy (editorial). *N. Engl. J. Med.* 1999; 340 (21).
23. Paterson D, Swindells J, Mohr J et al. How much adherence is enough? A prospective study of adherence to protease inhibitor therapy using MEMS-Caps. *Abstract 92. 6th Conference on retroviruses and opportunistic infections.* 31/1/99-4/2/99.
24. Knobel H, Carmona, Grau et al. Adherence and effectiveness of HAART. *Arch. Intern. Med.* 1998; 158: 1953.
25. Malaty L, Cooper J. Drug interactions of HIV protease inhibitors. *Drug safety* 1999; 20: 147-169.
26. Barry M, Mulcahy F, Merry C et al. Pharmacokinetics and potential interactions amongst antiretroviral agents used to treat patients with HIV infection. *Clin. Pharmacokinet* 1999 Apr.; 36(4): 289-304.
27. Rocher A, Vargas A, Sánchez A. Monitorización de las concentraciones plasmáticas de inhibidores de la proteasa en pacientes con infección por VIH. *Aten. Farm.* 1999; 1(2): 167-77.

Estudio de utilización de fosfato oral en pacientes con trasplante renal

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 32-34

SANTOS I*, PENALBA M*, ESTEPA M J*, CUBERO JJ**, FRUNS I*, LISO J*

*Farmacéutico. Servicio de Farmacia Hospitalaria

**Médico nefrólogo. Servicio de Nefrología

Hospital Infanta Cristina. Badajoz. España

Resumen

La hipofosfatemia es un hallazgo frecuente en la clínica nefrológica. La pérdida de fósforo excesiva por orina se produce por diversas tubulopatías en las que se altera la reabsorción de fósforo. En el presente estudio se realiza el seguimiento de hipofosfatemia en el grupo de pacientes con trasplante renal normofuncionante. Se enfrentan los valores de hipofosfatemia frente a las cifras de Paratohormona (PTH). Se analiza la tolerancia y reacciones adversas producidas por su administración.

Palabras clave: Fosfato, hipofosfatemia, trasplante renal, hormona paratiroidea.

Use evaluation of oral phosphates in renal transplantation patients

Summary

Hypophosphatemia is a frequent finding in the nephrologic clinic. An excessive phosphoro loss in the urine is provoked by several tubular dysfunctions, in which phosphoro reabsorption is altered. In this study we followed-up the hypophosphatemia in a group of patients with renal transplantation. The hypophosphatemia values are faced with the Parathyroid hormone levels. Tolerance and adverse reaction caused by phosphate administration are also reviewed.

Key words: Phosphate, hypophosphatemia, renal transplantation, parathyroid hormone.

Introducción

La mayor parte del fósforo inorgánico se encuentra en el organismo en el esqueleto, en asociación con el calcio; el resto está distribuido en forma de ácidos nucleicos, fosfolípidos, glicerofosfatos, etc.

El 60% del fósforo de la dieta es absorbido en el yeyuno, sólo una pequeña parte circula en la sangre unido a proteínas plasmáticas, el 85% está libre y es filtrado por el glomérulo.

Los valores normales de fósforo en sangre son $3,5 \pm 0,5$ mg/100 ml.

En condiciones de dieta normales se reabsorbe más del 85% de la carga filtrada. Esta reabsorción se logra por la interrelación de múltiples factores fisiológicos, de ellos uno de los más importantes es la Paratohormona (PTH) que en condiciones de función renal normal inhibe la reabsorción de fósforo, favoreciendo su eliminación (1).

La concentración de fósforo en orina es variable dependiendo de las dietas. Se considera patológico por encima de 1.000 mg/24h.

La hipofosfatemia es un hallazgo frecuente en la clínica de nefrología. En muchas ocasiones se debe a una pérdida urinaria de fósforo excesiva, en el seno de diversas tubulopatías, en las cuales está alterada la reabsorción de fósforo. Estas alteraciones pueden formar parte de un trastorno tubular más complejo, tales como el Síndrome de Fanconi, o afectar a la eliminación de fósforo de forma aislada.

Sin embargo, actualmente donde con más frecuencia se encuentra hipofosfatemia, es en Trasplante renal normofuncionante.

Sin tratamiento, la hipofosfatemia puede causar debilidad muscular y osteomalacia.

Normalmente se administra el fósforo oral 250-500 mg tres veces al día para mantener unos niveles aceptables de fósforo.

Objetivo

Ante el incremento del consumo de fósforo experimentado en el hospital, se propuso estudiar su utilización, los motivos de la hipofosfatemia, la tolerancia y reacciones adversas producidas por su administración.

Material y métodos

Se hace un estudio retrospectivo de las fichas de dispensación del Servicio de Farmacia y las historias clínicas de los pacientes que retiraron el medicamento, Fósforo Sandoz® de la Farmacia del Hospital durante el año 1997.

Se recogieron los siguientes datos: edad, sexo, diagnóstico, y dosis administrada.

El Ca, P y creatinina se midieron en un autoanalizador Hitachi en sangre y orina de 24 horas.

El aclaramiento de P (CIP) y aclaramiento de creatinina (CICr) se calcularon por la fórmula habitual de

$$CI = \frac{\text{Concentración en orina} \times \text{volumen de orina}}{\text{Concentración en sangre}}$$

La reabsorción tubular de fosfato se calculó aplicando la fórmula:

$$RTP = 1 - \frac{CIP}{CICr} \times 100$$

Los valores se expresan en medias con desviación estándar.

Se midió la molécula intacta de PTH por IRMA de Nichols Institute. Los valores normales son 10-40 pcg/ml.

Resultado

Se realizó la dispensación a 53 pacientes, 32 hombres y 21 mujeres, con una edad media de 50 ± 12 años.

Los **pacientes estudiados** tienen un trasplante renal con buena función del injerto como se aprecia en los niveles de creatinina normales (Tabla I y II).

41 de ellos (Tabla I) tienen elevados niveles de PTH.

10 de los pacientes estudiados (Tabla II) tienen una eliminación elevada de fósforo por orina, pero sus niveles de PTH son normales.

En 2 pacientes hubo que suspender el tratamiento debido a molestias gástricas.

Las dosis administradas oscilan entre 1,5 y 2,25 g de P al día.

TABLA I
Parámetros Bioquímicos
de los Pacientes con Hipofosfatemia
atribuible a Hiperparatiroidismo
(n=41)

Creatinina (mg/dl)	1,42±0,32
Calcio (mg/dl)	10,4±0,83
Fósforo (mg/dl)	2,5±0,51
R.T.P. (%)	65±16
PTHi (pg/ml)	164±178

R.T.P.: Reabsorción tubular de fosfatos.

TABLA II
Parámetros Bioquímicos de los
Pacientes con Hipofosfatemia no
atribuible a Hiperparatiroidismo
(n=10)

Creatinina (mg/dl)	1,39±0,2
Calcio (mg/dl)	10,1±0,58
Fósforo (mg/dl)	2,58±0,59
R.T.P. (%)	67±15
PTHi (pg/ml)	50,2±15

R.T.P.: Reabsorción tubular de fosfatos.

Discusión

La hipofosfatemia es muy frecuente en diversas patologías renales, destacando una alta prevalencia en pacientes trasplantados con función renal normal. Concretamente en nuestro hospital se presenta en el 30% de los pacientes trasplantados.

La hipofosfatemia está producida por un efecto fosfatúrico de origen multifactorial, por persistencia de cierto grado de hiperparatiroidismo o por pérdida de fósforo independiente de la PTH. Los corticoides, medicación habitual en pacientes trasplantados, pueden también disminuir la absorción intestinal.

La utilización del fármaco ha sido buena ajustándose a los datos encontrados en la bibliografía consultada.

En el presente estudio 41 pacientes tienen elevados los niveles de PTH que puede ser debido a un estado residual de hiperparatiroidismo secundario post-trasplante. Los otros 11 pacientes con hipofosfatemia tienen elevada eliminación de fósforo por orina, pero no puede ser achacada a la PTH, puesto que sus niveles son normales, por lo que habría que atribuirla a otros factores.

La intervención farmacéutica se ha realizado en el momento de la dispensación, estableciendo un sistema de alerta para la detección de reacciones adversas. Los datos son habituales en la bibliografía consultada. El fármaco en general ha sido bien tolerado. Solamente hubo que suspender el tratamiento en 2 pacientes (3,7%) debido a la aparición de diarreas y molestias gástricas.

Bibliografía

1. Better O. S. Tubular dysfunction following kidney transplantation. *Nephron* 1980; 25 :209-213.
2. Harol Helderman. Regulación de la sal y el agua por el riñón trasplantado. En Kokko Tanen. Líquidos y electrolitos.
3. Nielsen HE. Christensen MS. Melsen F. Tørring S. Bone disease, hypophosphatemia, and hyperparathyroidism after renal transplantation. *Avd. Exp. Med. Biol.* 1977; 81:603-610.
4. Olgaard K. Madsen S. Lund B. Sorensen OH. Pathogenesis of hypophosphatemia in kidney necrograf recipients: a controlled trial. *Adv. exp. Med.* 1980. *Biol.* 128: 255-261.
5. Parfitt A.M. Kleerekoper M. Cruz. C. Reduced phosphate reabsorption unrelated to parathyroid hormone after renal transplantation: implications for the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic renal failure. *Mineral Electrolyte Metabolism* 12:356-362.1986.
6. Rosenbaum R.W. Hruska KA. Korkor A. Anderson C. Slatopolsky E.: Decreased phosphate reabsorption after renal transplantation: evidence for a mechanism independent of calcium and parathyroid hormone. *Kidney int* 1981; 19:568-578.
7. Walter L. Bank N. Parathyroid function after four years of stable cadaveric renal transplantation. *Kidney int* 1983; 23:297.

Análisis de Costos Variables Totales en una Cooperativa de Hospitales de Colombia

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 35-45

MÁXIMO RODRÍGUEZ MÁRCELES
Asesor de Servicios Farmacéuticos

Cooperativa de Hospitales de Caldas y Quindío (COODESCA)

Resumen

Se aplicó un Análisis de Costos Variables Totales (ACVT) a la gestión de suministro de medicamentos y materiales médico-quirúrgicos de la Cooperativa de Hospitales de Caldas y Quindío (COODESCA) en Colombia para el año 1998. A partir de los datos registrados en el sistema contable, se halló que casi el 90% del CVT correspondió a adquisiciones. Los otros costos más importantes fueron los relacionados con el almacenamiento y por agotamiento de los insumos. El costo operativo de compras no alcanzó el 0,5% del CVT. Una simulación hipotética a partir del ACVT permitió sugerir un escenario que ahorraría más de \$280 millones (11,8%) al disminuir los costos de adquisición en un 10% y por vencimientos a \$1 millón anual, aumentar la rotación de inventario que disminuiría el costo de oportunidad financiero, disminuir los costos por agotamiento y aumentar al doble los costos operativos de adquisición. El ACVT significó una herramienta importante para mejorar la gestión administrativa de medicamentos basada en el análisis de los gastos administrativos.

Palabras claves: Análisis de costos variables totales, suministro de medicamentos, gestión de medicamentos, control de inventarios.

Total variable cost analysis in a Hospital's corporation in Colombia

Summary

A Total Variable Cost Analysis (AVCT) was applied to drug and medical supplies management at the Co-operative of Caldas and Quindío Hospitals (COODESCA) in Colombia, during the 1998 fiscal year. Taking data registered at the managerial computing system, almost 90% of the AVCT was related with acquisitions costs. Other considerable expenditures were inventory holding costs and purchasing costs. Purchasing costs were only less than 0.5% of the VCT. An hypothetic simulation suggested an scenery that would save more than \$280 millions (11,8%) if costs acquisitions can be reduced at 10%, losses from inventory down to \$1 million per year, average inventory turnover is increased reducing the financial opportunity cost, shortage cost is also reduced, and purchasing operatives costs are increased two times. The AVCT was considered an important tool to improve drug management supply based on administrative expenditures analysis.

Key words: Total variable cost analysis, drug supply, drug management, inventory control.

1. Introducción

El éxito en la gestión administrativa de medicamentos depende en buena parte de cuán eficiente son las labores de adquisición y control de inventarios. Ambos procesos deben asegurar un balance continuo entre los suministros y la demanda de los productos en una forma que minimicen los costos totales relacionados con los inventarios, lo que no significa necesariamente reducir los inventarios. Diversas técnicas han sido empleadas para optimizar la gestión del suministro de medicamentos al identificar los mayores costos y pérdidas, y las oportunidades para ahorros sin recurrir a suprimir personal. Una de esas técnicas es la denominada Análisis de Costos Variables Totales (ACVT) que consiste en analizar los diferentes costos asociados con las labores de adquisición y de mantenimiento de inventario.

Los costos asociados con los inventarios pueden clasificarse así¹:

1. *Costos de mantenimiento o acarreo (Cm)*. Corresponden a los costos de posesión del producto y es función de su cantidad. Éste incluye el costo de inversión o de oportunidad, los salarios y las prestaciones de los trabajado-

res, elementos de trabajo, mantenimiento, reparaciones, depreciaciones, seguridad y pago de seguros del almacén. También incluye la obsolescencia, que es el caso extremo de devaluación de un bien. En el caso de medicamentos, esto se puede deber a: cambios en los hábitos de prescripción, aparición de nuevos medicamentos o nuevas presentaciones con mejores tecnologías, nuevos conocimientos sobre el medicamento, la patología que trata o sobre el régimen terapéutico.

2. *Costos por agotamiento (Ca)*. Involucra los costos que se asumen por la ausencia del ítem e incluye: pérdidas por no poder realizar la venta, esfuerzos por conseguir el producto, y todos los costos indirectos provenientes por la falta del medicamento en el régimen terapéutico. Asimismo, se presentan costos intangibles relacionados con la pérdida de buena imagen, falta de confianza en el personal sanitario y en los usuarios que afectan la motivación en la empresa.

3. *Costos de reposición (Cr)*. Son los costos de adquisición, incluyendo los costos de preparar la nueva orden de compra, llamadas telefónicas, transporte, recepción y todos los demás asociados con el manejo para poder conseguir rápidamente el ítem faltante.

Por lo tanto, el costo total de inventario o Costo Variable Total (CVT) es la suma de los tres costos:

$$CVT = C_m + C_a + C_r$$

Estos costos variables pueden ser clasificados como *fijos* o *incrementables*. Si el costo permanece igual no importa cuántas transacciones se realicen o cuanto inventario esté involucrado, se considera un costo fijo. Es el caso de los salarios del personal de almacén o compras. En cambio, si los costos se incrementan directamente con el número de compras o el volumen de inventario, se considera un costo incrementable. Las telecomunicaciones (teléfono, fax) asociadas con las compras son un ejemplo. La importancia de diferenciar unos de otros reside en el tipo de intervenciones que habría que hacer para afectar el CVT.

Las aplicaciones del ACVT consisten en²:

- a) analizar los costos actuales para plantear oportunidades donde reducir costos, y
- b) modelar impactos de cambios potenciales en los costos.

Para el ACVT, se toman en cuenta cuatro componentes de los costos de inventarios antes mencionados así:

- **Costos de adquisición** (totalmente incrementables): que corresponde al costo de todas las compras realizadas.

- **Costos de mantenimiento de inventarios** (fijos e incrementables). Los componentes de estos costos son:

- *costo de oportunidad financiero*: costo variable que varía con el valor del inventario promedio. Se obtiene de multiplicar el inventario promedio por una tasa de interés del mercado.
- *pérdidas por inventarios*: costo incrementable que aumenta en la medida que aumenta el inventario.
- *costos operativos por almacenamiento*: son una mezcla de costos fijos e incrementables. Incluye los costos de salarios y prestaciones, activos, comunicaciones y otros que se asumen como fijos en la medida

que aumentos o disminución de los inventarios no afectan su valor.

El total de estos costos se considera como el costo de mantenimiento de inventario.

- **Costos de compras o adquisición** (fijos e incrementables): también llamado costos de reposición y están asociados con las órdenes de compras. La distribución de estos gastos en fijos o incrementables es similar que en los gastos de almacenamiento.

- **Costos por agotamientos** (básicamente incrementables) con cuatro potenciales fuentes:

- costos extras por compras de emergencia.
- pérdida de ventas porque el cliente compra a otro proveedor.
- incremento de la morbilidad y mortalidad debido a escasez de inventarios.
- pérdida de credibilidad e imagen debido a la falta de satisfacción en el suministro.

De éstos sólo los dos primeros pueden ser tentativamente estimados. Aún así, es difícil conocerlos a menos que el sistema de compras permita diferenciar costos extras y valores de las demandas insatisfechas.

En Colombia, desde la década de los 80 en el siglo XX, comenzaron los hospitales del Estado en diferentes regiones del país a organizar Cooperativas de Hospitales como una estrategia racional de adquisición al fortalecer las compras en grupos y centralizadas de insumos hospitalarios como medicamentos y materiales médicoquirúrgicos. Las Cooperativas funcionan con aportes de los hospitales cooperados la mayoría cuenta con locales, donde laboran el personal administrativo y las bodegas desde donde se realiza el suministro. La Cooperativa de Hospitales de Caldas y Quindío (COODESCA) conformada por más de 40 instituciones de atención de salud de los dos departamentos mencionados fue creada a comienzos de los 90 con sede en la ciudad de Manizales (Caldas), en la región cafetera central del país. La aplicación de un ACVT permite para la Cooperativa no sólo estimar la situación actual de la gestión del suministro de medicamentos sino también establecer hipotéticamente diferentes escenarios desde donde se pueden proyectar potenciales ahorros.

2. Metodología

Se analizaron los gastos registrados en el sistema computarizado contable de la Cooperativa para el año de 1998 y junto con el personal administrativo se seleccionó la información pertinente para el análisis. Para la extracción de los datos se realizaron las siguientes consideraciones:

1. Se tomaron en cuenta datos referentes exclusivamente a almacenamiento y adquisición de medicamentos y materiales médico-quirúrgicos.
2. El costo de oportunidad financiero se tomó del promedio anual de Depósito a Término Fijo (DTF) establecido por el Banco de la República de Colombia para 1998 (32%).
3. No se asumieron los costos de servicios de agua y energía, ni por arrendamiento (costos fijos) ya que COODESCA no los efectúa. Tampoco de transporte que corren por cuenta de los hospitales.
4. Para determinar el costo por agotamiento, el sistema de información de la Cooperativa no permitió determinar directamente los costos por agotamientos por lo que se consideró un 20% de las ventas no realizadas sobre el total, y sobre éstas un aumento del 20% en el precio. Lo que significa en otras palabras multiplicar el valor de las ventas por 0,04 (que viene de $0,2 \times 0,2$).
5. Los valores de inventarios de medicamentos y material médico-quirúrgico se tomaron de los balances contables de los años 1997 y 1998.
6. Los valores de los salarios se tomaron del informe Relación de Ingresos Percibidos durante el año de 1998, generado por Tesorería. Este informe involucra salarios, horas extras, primas legales y extralegales y retenciones.
7. El área total de construcción de la Cooperativa es de 406 mts², el almacén tiene un área de 166,32 mts², que corresponde al 41,0% y compras un área de 5 mts² aproximadamente (1,23%). Con este porcentaje se calcularon algunos valores de consumos varios y depreciaciones para almacén y compras.
8. Para el caso del rubro amortizaciones por papelería, se partió del porcentaje de gastos en este rubro asignado a almacén (\$221.618) y se calculó su porcentaje frente al total gastado por la Cooperativa (\$8.953.545). Con este valor se calculó lo correspondiente a la amortización por papelería correspondiente a almacén.
9. Los valores referentes a compras involucrados en el balance en la división financiera fueron divididos entre el número de personas que laboran allí: cinco.
10. Para el gasto por servicio telefónico, se consideró que compras gastó aproximadamente el 30% del costo total de la división financiera.
11. En el análisis se sumaron los valores de gastos por depreciación de activos para 1998 para almacén y compras.

Posteriormente se estimaron algunos indicadores para comparar la eficiencia de la gestión de suministro para el año estudiado. Estos indicadores calculados de diferentes componentes del ACVT fueron:

1. Costo de mantenimiento como porcentaje del inventario promedio.
2. Costo de compras como porcentaje del costo de adquisición, para comparar cuán eficientemente la función de compras es manejada.
3. Rotación de inventario, calculado del valor total de las compras sobre el inventario promedio.
4. Costo total de mantenimiento como porcentaje del valor de las compras, que es un indicador del costo efectivo de contratar o no los servicios de almacenamiento.
5. Relación costo variable total sobre costo total de compras, para determinar la relación de los costos ocultos sobre los de adquisición y almacenamiento.

Finalmente, se modeló un escenario potencial en el que la Cooperativa pudiese obtener ahorros importantes a partir de los datos originalmente obtenidos. Todos los resultados y cálculos fueron realizados en hoja electrónica de Excel v5.0 (Microsoft).

3. Resultados y discusión

Los resultados del ACVT se muestran en la tabla nº 1. El CVT fue de \$2.379.607.908,56 de los cuales el 97,6% fueron costos incrementables y 2,4% fueron fijos. La distribución en valores y porcentaje de los componentes del CVT se muestran en la tabla nº 2. Si las compras totales anuales fueron de \$2.128.238.452,00 significa que mensualmente se compraron en promedio \$177.353.204,30 (de dividir \$2.128.238.452/12).

El costo de adquisición de insumos alcanzó casi el 90% del CVT, siendo muy bajo el costo operativo de compras que no alcanzó siquiera el 0,5%. Es notable, sin embargo, la proporción correspondiente a los costos por agotamiento que superó los \$85 millones según el cálculo teórico de un 20% de las compras con un sobrecosto del 20%. De esta forma, el ACVT menos el costo de adquisición alcanzó los \$251 millones (cerca del 10% del total). Esta diferencia significan los denominados costos ocultos en el suministro. El total de compras de medicamentos y material médico-quirúrgico realizadas en 1998 fue de 1.061. Por lo tanto, el costo operativo de cada compra fue de \$10.686,52, al dividir el costo operativo de compras (\$11.338.393,00) entre 1.061.

Dentro de los costos de mantenimiento de inventarios, el componente de oportunidad financiera (dependiente del costo de inventario promedio) representó casi dos terceras partes, y los gastos por personal cerca del 20%. Los costos incrementables sumaron el 70% de los de mantenimiento (básicamente por los costos de oportunidad financiera y pérdidas por inventario), mientras para el caso de los costos de adquisición sumaron menos del 8%.

Las relaciones halladas a partir del ACVT (tabla nº 3) mostró que el costo de mantenimiento como porcentaje del inventario promedio representó casi la mitad (49%), el índice de rotación fue relativamente bajo (6,74) lo que implica aumento en el costo de mantenimiento por incremento del inventario promedio. Los costos de compras como porcentaje del costo de adquisición representaron muy poco (0,53%) y la relación de CVT sobre el costo total de compras fue un 12% superior.

Estas características indujeron a definir un escenario donde la Cooperativa pudiese alcan-

zar ahorros significativos plausibles sin necesidad de incrementar el presupuesto para los insumos. El escenario implicó:

1. Disminución del costo de adquisición en un 10% por medio de una adecuada selección de proveedores y aplicación de métodos de adquisición competitivos como licitaciones.
2. Aumento de la rotación de inventarios a 10 para así disminuir los promedios de inventarios al optimizar los métodos de control de inventarios y compras racionales.
3. Disminución de las pérdidas por vencimientos y daños a \$1 millón.
4. Disminución de los costos por agotamientos a sólo el 10% de las compras totales manteniendo el mismo sobrecosto del 20%.
5. Para favorecer las anteriores acciones hipotéticamente se requeriría un aumento de los costos operativos de compras invertidos bien en personal o herramientas de informática de tal forma que el costo de este rubro se duplicase.

Los nuevos costos de este escenario se observan en la tabla nº 4. El CVT disminuiría con relación al actual en \$281,199,355 equivalente a un ahorro del 11,82%. Las relaciones de gestión de este escenario se observan en la tabla nº 5. Con relación a los datos de 1998 (tabla nº 3) se destaca que el aumento al doble de los costos operativos de compras poco afecta el CVT. El costo de mantenimiento como porcentaje del valor de compras disminuiría de 7.28 a 5.79 y la relación del CVT de 1.12 a 1.09, indicando así un mejoramiento hipotético de la gestión de suministro.

Sin embargo, en este análisis hay que mencionar algunas limitaciones ya que el sistema de información de la Cooperativa no pudo discriminar los exactos operativos de compras ya que la oficina y el personal son compartidos para otras labores administrativas. Asimismo, no fue posible determinar la real dimensión del costo por agotamiento y el sobrecosto del 20%, para el 20% de todas las adquisiciones fue un supuesto que pudo estar por encima o debajo del valor real. Aun así, los costos operativos de compras como los de agotamiento sólo abarcaron cerca del 4% del CVT (ver tabla nº 2).

TABLA N° 1
Análisis de Costos Variables Totales de CODESCA en 1998

Categoría de Costo	Total (\$)	Variable (\$)	Estable (\$)	%
Costos de Adquisición	2.128.238.452,00	2.128.238.452,00		89,44
Costos de Mantenimiento de Inventario				
Inventario Promedio	315.787.654,18	315.787.654,18		
Costo de oportunidad financiero (promedio anual DTF en 1998= 32%)	101.052.049,34	101.052.049,34		
Pérdidas por inventario:				
Bajas por Vencimientos y Daños	5.200.624,74	5.200.624,74		
Costos Operativos - Bodega				
Salarios Totales Anual Personal de Bodega	24.715.453,00		24.715.453,00	
Auxilio de Transporte	766.244,00		766.244,00	
Viáticos	282.414,00		282.414,00	
Dotaciones	268.344,00		268.344,00	
Bienestar Social	2.087.995,00		2.087.995,00	
Pólizas de Seguro de Vida	66.240,00		66.240,00	
Seguro de Incendios, y otros	1.062.023,00		1.062.023,00	
Póliza de Manejo	300.000,00		300.000,00	
<i>Subtotal</i>	<i>29.548.713,00</i>		<i>29.548.713,00</i>	
Mantenimiento	66.035,00		66.035,00	
Elementos de Aseo	65.618,00		65.618,00	
Cafetería	149.203,00		149.203,00	
Servicio Telefónico	1.602.462,40	1.602.462,40		
Celular	243.695,00	243.695,00		
Energía	1.292.510,00		1.292.510,00	
Transporte	39.000,00		39.000,00	
Papelería	221.618,00	221.618,00		
Gastos de Viajes	16.000,00		16.000,00	
Servicios Temporales (Celaduría)	32.800,00		32.800,00	
Vigilancia y Celaduría	4.100,00		4.100,00	
Combustibles y Lubricantes	4.000,00		4.000,00	
Fletes y Acarneos	10.000,00		10.000,00	
Varios	5.000,00		5.000,00	
Amortización de Papelería	117.679,00		117.679,00	
Mejoras a Bienes Ajenos	7.246.308,00		7.246.308,00	
<i>Subtotal</i>	<i>11.116.028,40</i>	<i>2.067.775,40</i>	<i>9.048.253,00</i>	
Equipos de Computación	1.359.386,00		1.359.386,00	
Equipos de Telecomunicación	1.185.029,00		1.185.029,00	
Muebles y Equipos de Oficina	2.165.661,00		2.165.661,00	
Maquinaria y Equipo	3.274.034,00		3.274.034,00	
<i>Subtotal</i>	<i>7.984.110,00</i>	<i>0,00</i>	<i>7.984.110,00</i>	
Costo de Mantenimiento Total	154.901.525,48	108.320.449,48	46.581.076,00	6,51
Costo de Mantenimiento como % del Inventario Promedio	49,05			
% Variable y Estable		69,93	30,07	

TABLA N° 1 (Continuación)
Análisis de Costos Variables Totales de CODESCA en 1998

Categoría de Costo	Total (\$)	Variable (\$)	Estable (\$)	%
Costos de Compras				
Salarios Totales Líder de Compras	9.174.269,00		9.174.269,00	
Auxilio de Transporte	0,00		0,00	
Viáticos	0,00		0,00	
Dotaciones	0,00		0,00	
Bienestar Social	279.986,00		279.986,00	
Pólizas de Seguro de Vida	13.324,00		13.324,00	
Seguro de Incendios, y otros	31.861,00		31.861,00	
Póliza de Manejo	0,00		0,00	
Subtotal	9.499.440,00		9.499.440,00	
Mantenimiento				
Elementos de Aseo	10.918,00		10.918,00	
Cafetería	39.916,00		39.916,00	
Servicio Telefónico	553.538,00	553.538,00		
Celular	102.771,00	102.771,00		
Energía	38.775,00		38.775,00	
Transporte	0,00		0,00	
Papelería	203.188,00	203.188,00		
Gastos de Viajes	0,00		0,00	
Servicios Temporales (Celaduría)	984,00		984,00	
Vigilancia y Celaduría	123,00		123,00	
Combustibles y Lubricantes	0,00		0,00	
Fletes y Acarreos	0,00		0,00	
Varios	0,00		0,00	
Activos Diversos Menores	33.417,00		33.417,00	
Amortización de Papelería	107.691,00		107.691,00	
Mejoras a Bienes Ajenos	217.389,00		217.389,00	
Subtotal	1.433.677,00	859.497,00	574.180,00	
Equipos de Computación				
Equipos de Telecomunicación	2.742.387,00	0,00	0,00	
Muebles y Equipos de Oficina	0,00		0,00	
Maquinaria y Equipo	405.276,00		405.276,00	
0,00			0,00	
Subtotal	405.276,00	0,00	405.276,00	
Costo de Compras Total	11.338.393,00	859.497,00	10.478.896,00	0,48
% Variable y Estable		7,58	92,42	
Costos por Agotamientos (20% de las compras extras a un precio 20% superior)	85.129.538,08	85.129.538,08		3,58
Costos Variables Totales	2.379.607.908,56	2.322.547.936,56	57.059.972,00	100,00
% Variable y Estable		97,60	2,40	

TABLA 2
Componentes del ACVT de
COODESCA en 1998

Costos	Valor (\$)	%
Adquisición	2.128.238.452,00	89,44
Mantenimiento	154.901.525,48	6,51
Compras	11.338.393,00	0,48
Agotamientos	85.129.538,08	3,58
CVT	2.379.607.908,56	100,0

TABLA 4
Componentes del Escenario Hipotético
a partir del ACVT

Costos	Valor (\$)	%
Adquisición	1.915.414.607	89,44
Mantenimiento	117.752.482	6,51
Compras	22.676.786	0,48
Agotamientos	42.564.679	3,58
CVT	2.098.408.554	100,0

TABLA 3
Relaciones de la Gestión de Suministro a partir del ACVT

Relaciones de Gestión de Suministro	Valor
Costo de mantenimiento como porcentaje del inventario promedio	49,05%
Costo de compras como porcentaje del costo de adquisición	0,53%
Rotación de inventario	6,74%
Costo total de mantenimiento como porcentaje del valor de las compras	7,28%
Relación Costo Variable Total sobre el costo total de las compras	1,12%

TABLA 5
Relaciones de la Gestión de Suministro del Escenario Hipotético a partir del ACVT

Relaciones de Gestión de Suministro	Valor
Costo de mantenimiento como porcentaje del inventario promedio	57,92%
Costo de compras como porcentaje del costo de adquisición	1,18%
Rotación de inventario	10,00%
Costo total de mantenimiento como porcentaje del valor de las compras	5,79%
Relación Costo Variable Total sobre el costo total de las compras	1,08%

5. Conclusiones

La aplicación del ACVT en la Cooperativa durante la gestión de 1998 dio un valor de \$2.379 millones discriminados en un 90% en el costo de adquisición, seguido de un 6.5% de los costos de mantenimiento y un 3.5% de los costos de agotamientos calculados, con muy poca injerencia de los costos de compras. La mayor parte de los costos de mantenimiento se debieron a los costos de oportunidad financiera que fueron el reflejo de un alto inventario promedio y una baja rotación de inventarios. La importancia de la simulación del ACVT para la Cooperativa indicaría un ahorro neto de unos \$280 millones, si la rotación de inventarios aumenta a 10 (disminuyendo por lo tanto el costo por oportunidad financiera), se disminuyen las pérdidas de inventarios a \$1 millón y los costos por agotamiento a un 10% con costos extra del 20%, pero aumentando al doble los costos de compras.

El ACVT es una poderosa herramienta en la medida que compila la información sobre los costos variables asociados con las compras y la administración de inventarios para ayudar a la toma de decisiones gerenciales. Al mismo tiempo, sirve para estudiar gastos y costos ocultos difíciles de determinar comúnmente.

6. Agradecimientos

Al Gerente Dr. Asdrúbal Mendieta Peluffo y a todo el personal administrativo de COODESCA, Manizales, Colombia.

7. Referencias

1. Hughes TF. Objectives of an effective inventory control system. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1984; 41: 2.078-85.
2. Management Science for Health. *Managing Drug Supply*, 2nd Ed., West Hartford, Kumarian Press, 1998: 645-649.

Determinación de ritonavir e indinavir en plasma mediante cromatografía líquida de alta eficacia

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 46-53

LÓPEZ CASTELLANO AC ^{A,B}, BERTOLÍN OLMOS B ^A, JIMÉNEZ TORRES NV ^{A,B}.

A Servicio de Farmacia del Hospital Universitario Dr. Peset de Valencia.

B Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Resumen

La introducción en el tratamiento antirretroviral de los fármacos inhibidores de la proteasa ha supuesto un avance importante tanto en la mejora de la respuesta terapéutica, como en la calidad de vida de los pacientes tratados por haber desarrollado la enfermedad por infección del Virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH). El objetivo de este trabajo es validar la técnica de determinación en plasma de dos fármacos inhibidores de la proteasa, ritonavir e indinavir, mediante cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE). Los resultados obtenidos de linealidad, precisión intra e interensayo, exactitud para los métodos cromatográficos utilizados en el análisis plasmático de ambos fármacos, demuestran su fiabilidad en el ámbito de las concentraciones plasmáticas admitidas como eficaces y seguras. Asimismo, se ha establecido el límite de cuantificación y el modelo de error de la técnica analítica aplicada.

Palabras clave: *Virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH), Ritonavir, Indinavir, cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE).*

Correspondencia:
Dr. N. V. Jiménez Torres
Servicio de Farmacia
Hospital Universitario Dr. Peset
Avd. Gaspar Aguilar, nº 90.
46017 Valencia
España

Determination of ritonavir and indinavir in plasma by high-performance liquid chromatography

Summary

Antiretroviral therapy for HIV-infection has become increasingly complex. A breakthrough in the treatment of HIV-positive patients was the introduction of the HIV-protease inhibitors. We report high-performance liquid chromatographic methods to quantify plasmatic levels of two protease inhibitors, indinavir and ritonavir, used to treat HIV-infection. These methods were validated with regard to linearity, inter- and intra-assay precision, accuracy and quantitation limit over the range of plasmatic level of indinavir and ritonavir respectively. Moreover, the assay error patterns have been determined.

Key words: Human Immunodeficiency Virus (HIV), Ritonavir, Indinavir, High-performance liquid chromatography (HPLC), Acenocumarol.

1. Introducción

En los últimos diez años se ha producido un espectacular avance en los conocimientos epidemiológicos y fisiopatológicos sobre la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Adquirida (VIH). Actualmente y, en esta misma línea se sitúan los avances en el tratamiento antirretroviral de esta enfermedad; así, inicialmente con los fármacos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, como la zidovudina, los inhibidores de la proteasa, como el ritonavir e indinavir y, finalmente, con los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, como la nevirapina y el efavirenz. De estos, los fármacos inhibidores de la proteasa (FIP), utilizados en terapias combinadas, han supuesto un importante incremento tanto en expectativa como en calidad de vida de los pacientes diagnosticados de infección por VIH.

El objetivo actual del tratamiento antirretroviral es conseguir la máxima supresión de la replicación viral, durante el máximo tiempo posible, con el fin de evitar la afectación del sistema inmune del paciente. Sin embargo, el rápido desarrollo en el diseño y aplicación en el hombre de estos nuevos fármacos no ha permitido profundizar en las distintas fases de la investigación clínica, previas a su comercialización, como es habitual con otros tipos de fármacos. En

consecuencia, se ha de admitir que todavía no se ha alcanzado un conocimiento óptimo del perfil farmacocinético-farmacodinámico de los FIP como para permitir su individualización posológica en estos pacientes, garantizando la máxima eficacia y mínima toxicidad.

La respuesta al tratamiento antirretroviral, medida como disminución en la carga viral, se correlaciona con la exposición al fármaco, medida como área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC)¹ o como concentración valle (C_{min})². De manera similar, la facilidad para desarrollar resistencias parece ser inversamente proporcional a los valores de C_{min} en los pacientes³. De este modo, las recomendaciones actuales para optimizar los resultados de la terapia antirretroviral, se basan en garantizar un valor C_{min}, durante todo el intervalo de dosificación, superior a la concentración mínima inhibitoria de VIH (CMI). En este escenario de hechos se debe considerar la gran variabilidad interindividual y el amplio abanico de posibles interacciones entre fármacos antirretrovirales, o de otro tipo; por consiguiente, la monitorización de las concentraciones plasmáticas de FIP en estos pacientes, aunque laboriosa y costosa, representa un avance de gran valor terapéutico para lograr la máxima eficacia del tratamiento antirretroviral; así mismo, esta posibilidad permite minimizar los efectos adversos más relevantes.

Desde esta misma perspectiva, se han puesto a punto diversos métodos analíticos para la determinación de fármacos antirretrovirales, tanto FIP como inhibidores de la transcriptasa inversa. Las técnicas analíticas más utilizadas son radioinmunoensayo⁴⁻⁷, espectrofotometría de masas⁸ y, fundamentalmente, cromatografía líquida de alta eficacia⁹⁻²⁵. Nuestro objetivo, en este contexto, es disponer de un método de análisis por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) para ritonavir e indinavir, válido para la rutina asistencial, que permita, en el ámbito de concentraciones plasmáticas proporcionadas con las dosis habituales, evaluar la respuesta farmacocinética en el paciente. Con este fin, la técnica de determinación desarrollada se ha validado para su utilización en análisis farmacocinético poblacional.

II. Metodología

II.1. Condiciones cromatográficas

La determinación de las concentraciones plasmáticas de ritonavir e indinavir en las muestras de plasma obtenidas de los pacientes, se ha realizado mediante cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) con detección espectrofotométrica a la luz ultravioleta, a una longitud de onda de 239 y 210 nm respectivamente. En ambos casos, se ha utilizado un sistema cromatográfico de fase inversa, es decir de fase estacionaria lipófila y fase móvil polar.

El cromatógrafo empleado, Hewlett-Packard serie 1.100, está constituido por inyector automático, desgasificador de vacío, bomba cuaternaria, compartimento termostático de columna, detector ultravioleta-visible e integrador. Como fase estacionaria se utilizó una columna Zorbax® Eclipse XDB-C8 en el caso del ritonavir, y una columna Kromasil®-C18 en el caso del indinavir.

Como fase móvil, para el ritonavir, se empleó una mezcla de acetonitrilo y de acetato sódico 0.025 M ajustada a pH 4 con HCl 4 M (50/50). La fase móvil del indinavir fue una mezcla de acetonitrilo y disolución tampón de fosfatos de pH 6 (35/65), al tampón se le añadió tetrametilamonio hidróxido pentahidratado 0.4% (p/V). En ambos casos, se ha utilizado un flujo constante de 1 ml/min.

II.2. Preparación de las muestras

Las muestras de sangre (2-3 ml) recogidas sobre EDTA, se centrifugan 5 minutos a 3.500 g. El plasma se somete a un tratamiento en calor seco a 60°C, durante 30 minutos, con el objetivo de inactivar el VIH. A 300 µl de este plasma se le añaden 10 µl del patrón interno de concentración 100 µg/ml. En el caso del ritonavir, el patrón interno utilizado posee una estructura química similar, pero en su molécula un átomo de hidrógeno ha sido sustituido por un grupo -CH₃ y ha sido suministrado gratuitamente por Laboratorios Abbott, S.A. La disolución del patrón interno se prepara en metanol y agua en proporciones volumétricas 50/50. Para el indinavir el patrón interno utilizado fue propifenazona (100 µg/ml) en agua. La mezcla de plasma y patrón interno, se agita y se precipitan las proteínas plasmáticas con acetonitrilo, se centrifugan a 4°C y 10.500 g durante 5 minutos. El sobrenadante se evapora a sequedad en corriente de N₂ a 40°C. El residuo seco se redissuelve con una mezcla de acetonitrilo y disolución acuosa de acetato sódico 0.025 M de pH 4, (50/50) en el caso del ritonavir y una disolución de metanol y de disolución reguladora de fosfatos de pH 6 (60/40) en el caso del indinavir. La muestra se centrifuga de nuevo a 4°C y 10.500 g durante 5 minutos y, finalmente, se analiza.

II.3. Cálculo de la concentración de fármaco

La valoración de ritonavir e indinavir en las muestras plasmáticas se ha realizado utilizando una disolución patrón con 5,950 µg/ml y 2,380 µg/ml de ritonavir e indinavir respectivamente. Estos productos fueron suministrados por los fabricantes Laboratorios Abbott S.A. y Laboratorios Merck Sharp & Dohme de España, S.A.

El cociente (R) entre el área del pico correspondiente al ritonavir o indinavir y el área del pico correspondiente al patrón interno, en cada uno de los cromatogramas permite el cálculo de la concentración de fármaco en las muestras de pacientes (ec. 1).

$$C_m = \frac{R_m}{R_p \cdot R_p} \quad \text{Ecuación 1}$$

En esta expresión R_m corresponde a la muestra problema, R_p corresponde a la disolución patrón y C_p es la concentración de fármaco en la disolución patrón.

II.4. Validación del método analítico

La determinación de la concentración de fármaco presente en las muestras plasmáticas del supuesto de que la relación entre su concentración y la relación de las áreas de los picos correspondientes a ritonavir o indinavir y al patrón interno en el cromatograma responde a un modelo lineal. Por tanto, es necesario confirmar la linealidad del modelo a la vez que determinar la sensibilidad, exactitud y precisión del método analítico.

Para comprobar la linealidad, se ha preparado una recta de calibrado a partir de una disolución madre de cada fármaco. El ritonavir se ha diluido en una mezcla de metanol y agua (50/50) mientras que el indinavir se ha preparado en agua. La recta de calibrado abarca las concentraciones de 0,095, 0,476, 2,380, 5,950, 11,900 y 22,730 $\mu\text{g/ml}$ en plasma. En el caso del indinavir se incluye, además, la concentración de 0,048 $\mu\text{g/ml}$. Cada disolución fue tratada exactamente igual que las muestras problema y valorada por triplicado.

Con el fin de determinar la precisión (reproducibilidad) y la exactitud (aproximación a las concentraciones reales) del método analítico, se han preparado disoluciones de referencia anteriores, valorándose cada una por triplicado como si fuera una muestra respecto a la disolución patrón. Los valores obtenidos para cada uno de los patrones se han promediado y se ha calculado su desviación estándar y su coeficiente de variación.

La precisión del método de valoración se expresó por el coeficiente de variación de cada medida, y la exactitud mediante el error relativo entre dichos valores y los experimentales.

II.5. Caracterización del modelo de error

La desviación estándar de cada concentración plasmática permite asignar la correspondiente credibilidad a dicho valor. Este tratamiento matemático permite establecer el modelo de error de la técnica analítica, deslindar la variabilidad residual total de la variabilidad de la técnica analítica y finalmente, conocer la distribución de densidad de probabilidad de los parámetros farmacocinéticos poblacionales²⁶.

Para establecer el modelo de error que proporciona los métodos de valoración empleados se

prepararon las disoluciones de referencia de concentración 0,095, 0,476, 2,380, 5,950, 11,900 y 22,730 $\mu\text{g/ml}$ en plasma además la disolución de 0,048 $\mu\text{g/ml}$ en el caso del indinavir. Cada disolución fue valorada, al menos por cuatuplicado y se calculó la media de la concentración plasmática y la desviación estándar de cada una de ellas. Asimismo, se valoraron blancos de plasma como si fueran muestras para calcular la desviación estándar del blanco, para establecer el modelo de error con cierta fiabilidad²⁷.

Las desviaciones estándar correspondientes a cada concentración se ajustaron a una ecuación polinómica de segundo orden como modelo general. Este modelo se ha restringido a modelos particulares más simples, para ello de modo secuencial se establece que alguno o algunos de los coeficientes sea igual a cero. Para seleccionar la ecuación del modelo de error analítico que mejor ajusta los datos experimentales para cada fármaco, se han considerado como parámetros estadísticos: el coeficiente de correlación ajustado (r^2_{adj}), la suma de cuadrados (ss) y el valor del criterio de información de AKAIKE (AIC).

III. Resultados y discusión

Las rectas de regresión de los valores experimentales, con y sin ordenada en el origen, para ritonavir e indinavir y sus respectivos estadígrafos se muestran en la tabla 1. El valor de r^2 obtenido ha sido en ambos fármacos superior a 0,99, lo cual demuestra una buena linealidad y por tanto relación entre las áreas de los picos de fármaco-patrón interno y la concentración plasmática de los FIP. Además, puesto que la ordenada en el origen no es significativa, y el valor de AIC es óptimo, la ecuación que mejor ajusta los datos experimentales de ritonavir e indinavir es la ecuación más sencilla, sin ordenada en origen. En consecuencia, la valoración de las muestras plasmáticas permite utilizar, en cada experiencia, una única muestra como patrón, al no ser necesario interpolar los cocientes R obtenidos para conocer las concentraciones de FIP en cada muestra.

La precisión y exactitud del método de valoración de ritonavir e indinavir, en el ámbito de concentraciones ensayadas (tablas 2 y 3) son aceptablemente buenas al no superar el coeficiente de variación ni el error relativo el 15%²⁸.

TABLA 1

Parámetros de las rectas de regresión de los datos experimentales y estadigráficos (r, ss, AIC)

Parámetros	R= a + b • C		R= b • C	
	Ritonavir	Indinavir	Ritonavir	Indinavir
a ± s	-0,007 ± 0,039	0,001 ± 0,042	-	-
b ± s	0,172 ± 0,004	0,263 ± 0,004	0,172 ± 0,003	0,263 ± 0,003
r	0,996	0,998	0,998	0,999
ss	0,245	0,432	0,245	0,432
AIC	-21,32	-13,63	-23,32	-15,63

TABLA 2

Resultados del ensayo de precisión y exactitud del método de determinación de ritonavir en muestras plasmáticas

Concentración teórica (µg/ml)	Concentración estimada (µg/ml)	CV(%)		Er(%)
		intraensayo	interensayo	
0,095	0,099	12,220	14,940	14,104
0,480	0,517	6,470	12,315	-4,613
2,380	2,355	0,870	5,828	-0,905
5,950	5,780	8,390	8,988	0,347
11,900	11,710	6,800	9,200	3,081
22,73	22,566	7,986	10,032	2,480

TABLA 3

Resultados del ensayo de precisión y exactitud del método de determinación de indinavir en muestras plasmáticas

Concentración teórica (µg/ml)	Concentración estimada (µg/ml)	CV(%)		Er(%)
		intraensayo	interensayo	
0,048	0,051	0,988	12,624	-5,138
0,095	0,107	7,540	12,860	-11,215
0,480	0,476	2,690	3,616	0,862
2,380	2,352	0,765	7,544	1,173
5,950	6,380	4,060	6,598	-6,747
11,900	13,023	9,690	9,463	-8,623
22,73	24,090	3,340	9,714	-5,645

El valor del límite de cuantificación²⁹ de ritonavir o valor de la señal del blanco más tres veces su desviación estándar ha sido de 0,015 µg/ml y está en concordancia con el límite obtenido por Marsh et al.²¹; otros autores han obtenido un valor del límite de cuantificación de

0,05 µg/ml ligeramente superior al obtenido en este trabajo²². Si se analiza el valor del límite de cuantificación obtenido para el indinavir de 0,013 µg/ml, este valor es inferior al obtenido por Burger et al.²³, que fue de 0,050 µg/ml, con una técnica de valoración similar. Sin embargo,

está en concordancia con el valor obtenido por Woolf et al.²⁴ de 0,005 µg/ml, y por Jayewardene et al.²⁵ de 0,01 µg/ml.

En relación a la selección del modelo de error para la técnica analítica utilizada y las concentraciones de referencia descritas en el apartado II.4, se deduce que, de acuerdo con los parámetros estadísticos obtenidos en los ajustes (tablas 4 y 5), la ecuación que define el mejor modelo tanto para el ritonavir como para el indinavir, corresponde al modelo de error V (Figura 1). Ahora bien, es conveniente recordar que el modelo de error establecido para un fármaco en un determinado laboratorio no es directamente aplicable a otros³⁰. No obstante, las diferencias, en ningún caso, se deben a un mejor o peor desarrollo de las buenas prácticas de laboratorio, sino a la evidencia de precisar el

modelo de error analítico, para mejorar la predicción de parámetros farmacocinéticos y el ajuste individualizado de dosis.

IV. Conclusión

Las condiciones cromatográficas utilizadas para la valoración de ritonavir e indinavir en plasma, mediante cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE), han dado lugar a una separación adecuada y completa de ambos fármacos respecto al resto de sustancias presentes en las muestras de plasma de pacientes VIH+. Los resultados obtenidos, en relación a la linealidad, precisión intra e interensayo y exactitud, en el ámbito de concentraciones plasmáticas ensayadas, validan su determinación en plasma humano mediante CLAE.

TABLA 4

Valor del criterio de información de AKAIKE (AIC), suma de cuadrados (ss) y coeficiente de correlación ajustado (r^2_{adj}), correspondientes a los distintos modelos de error analizados para ritonavir

Ritonavir			
Modelo de error	AIC	ss	r^2_{adj}
$\sigma = P_1 + P_2 \cdot C_p$	-24,522	0,017	0,996
$\sigma = P_1 \cdot C_p$	-25,043	0,021	0,995
$\sigma = P_1 + P_2 \cdot C_p^2$	-5,456	0,259	0,927
$\sigma = P_1 \cdot C_p^2$	-4,190	0,413	0,903
$\sigma = P_1 \cdot C_p + P_2 \cdot C_p^2$	-33,088	0,005	0,999
$\sigma = P_1 + P_2 \cdot C_p + P_3 \cdot C_p^2$	-31,088	0,005	0,998

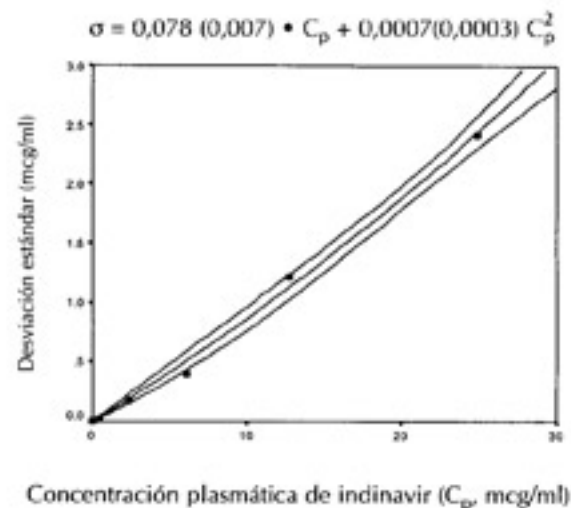
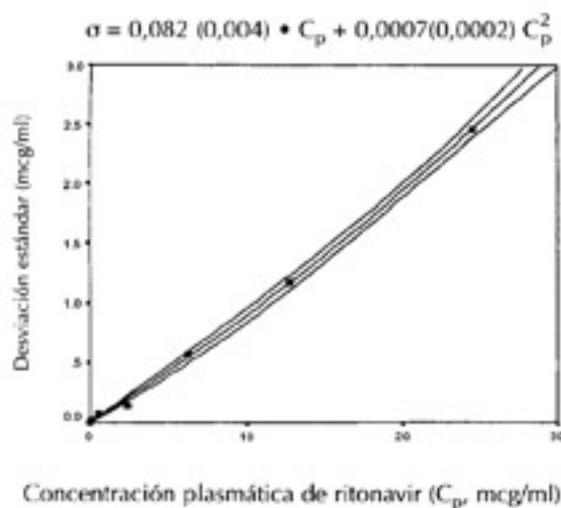
TABLA 5

Valor del criterio de información de AKAIKE (AIC), suma de cuadrados (ss) y coeficiente de correlación ajustado (r^2_{adj}), correspondientes a los distintos modelos de error analizados para indinavir

Indinavir			
Modelo de error	AIC	ss	r^2_{adj}
$\sigma = P_1 + P_2 \cdot C_p$	-24,052	0,030	0,992
$\sigma = P_1 \cdot C_p$	-24,375	0,037	0,992
$\sigma = P_1 + P_2 \cdot C_p^2$	-5,986	0,287	0,927
$\sigma = P_1 \cdot C_p^2$	-5,492	0,392	0,914
$\sigma = P_1 \cdot C_p + P_2 \cdot C_p^2$	-28,139	0,018	0,996
$\sigma = P_1 + P_2 \cdot C_p + P_3 \cdot C_p^2$	-26,596	0,017	0,995

FIGURA 1

Representaciones gráficas de las ecuaciones polinómicas que mejor ajustan los valores de desviación estándar y concentración plasmática obtenidos para el ritonavir e indinavir respectivamente. Asimismo, en la figura se muestra la ecuación, los parámetros y el error estándar obtenidos en el ajuste



Referencias bibliográficas

- Schapiro JM, Winters MA, Stewart F et al. The effect of high-dose saquinavir on viral load and CD4 T-cells counts in HIV-infected patients. *Ann. Intern. Med.* 1996; 52: 93-112.
- Stein DS, Fish DG, Bitello JA et al. A 24-week open-label phase III evaluation of the protease inhibitor MK-639 (indinavir). *AIDS.* 1996; 10: 485-492.
- Molla A, Kempf D, Koroteva M et al. Characterization of the in vivo resistance pathway and pharmacokinetic properties of ritonavir. *Vth International Workshop on HIV drug resistance, Whistler; July 1996. Abstract 31.*
- Fletcher CV, Acosta EP, Henry K et al. Concentration-controlled zidovudine therapy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 331-8.
- Noormohamed SE, Henry WK, Rhame FS, Balfour HH, Fletcher CV. Strategies for control of zidovudine concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 2.792-97.
- Adams JM, Shelton MJ, Hewitt RG, Grasela TH, DeRemer M, Morse GD. Relationship between didanosine exposure and surrogate marker response in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1998; 42: 821-26.
- Geertrui F, Kastrissios H, Gries JM et al. Pharmacokinetics of saquinavir, zidovudine, and zalcitabine in combination therapy. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1997; 41: 2.428-32.
- Woolf EJ, Matuszewski BK. Simultaneous determination of unlabeled and deuterium-labeled indinavir in human plasma by high-performance liquid chromatography with tandem mass spectrometric detection. *J. Pharm. Sci.*, 1997; 86: 193-8.
- Wu EY, Wilkinson JM, Naret DG, Daniels VL, Williams LJ et al. High-performance liquid chromatographic method for the determination of nelfinavir, a novel HIV-1 protease inhibitor, in human plasma. *J. Chromatog. B.* 1997; 695: 373-80.
- Hoetelmans RM, van Essenberg M, Meenhorst PL, Mulder JW, Beijnen JH. Determination of saquinavir in human plasma, saliva, and cerebrospinal fluid by ion-pair high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J. Chromatog. B.* 1997; 698: 235-41.
- Ha HR, Follth F, Bloemhard Y, Krahenbuhl S. Determination of saquinavir in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. Chromatog. B.* 1997; 694: 427-33.
- Liard F, Jaramillo J, Paris WL, Yoakim C. Pharmacokinetic aspects of palinavir, an HIV protease inhibitor, in sprague-dawley rats. *J. Pharm. Sci.* 1998; 87: 782-85.
- Ouellet D, Hsu AH, Granneman R et al. Pharmacokinetic interaction between ritonavir and clarithromycin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 355-62.
- Adams JM, Shelton MJ, Hewitt RG et al. Relationship between didanosine exposure and surrogate marker response in human immunodeficiency virus-infected

- outpatients. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998; 42(4): 821-26.
15. Hoetelmans RMW, Reijers MHE, Weverling GJ et al. The effect of plasma drug concentrations on HIV-1 clearance rate during quadruple drug therapy. *AIDS.* 1998; 12: 12-115.
 16. Cato A, Cavanaugh J, Shi H, Shu A et al. The effect of multiple doses of ritonavir on the pharmacokinetics of rifabutin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 63: 414-21.
 17. Merry C, Barry MG, Mulcahy F et al. Saquinavir pharmacokinetics alone and in combination with nelfinavir in HIV-infected patients. *AIDS.* 1997; 11: F117-F120.
 18. Yeh KG, Deutsch PJ, Haddix H, Hesney M et al. Single-dose pharmacokinetics of indinavir and the effect of food. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998; 42(2): 332-38.
 19. Cato A, Qian J, Hsu A, Levy B et al. Multiple pharmacokinetics of ritonavir and zidovudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob. Agents. Chemother.* 1998; 42(7): 1.788-93.
 20. Hsu A., Granneman R, Cao G et al. Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus protease inhibitors, ritonavir and saquinavir. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 63: 453-64.
 21. Marsh KC, Eiden E, McDonald E. Determination of ritonavir, a new HIV protease inhibitor, in biological samples using by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B.* 1997; 704: 307-313.
 22. Hoetelmans RMW, van Essenberg M, Profijt M, Meenhorst PL, Mulder JW, Beijnen JH. High-performance liquid chromatography determination of ritonavir in human plasma, cerebrospinal fluid and saliva. *J. Chromatogr. B.* 1998; 705: 119-126.
 23. Burger DM, de Graaff M, Wuis EW, Koopmans PP, Hekster YA. Determination of indinavir, an HIV-protease inhibitor, in human plasma by reversed-phase high-performance liquid chromatography. *J. Chromatogr. B.* 1997; 703: 235-241.
 24. Woolf E, Au T, Haddix H, Matuszewski B. Determination of L-735 524, an human immunodeficiency virus protease inhibitor, in human plasma and urine via high-performance liquid chromatography with column switching. *J. Chromatogr. A.* 1995; 692: 45-52.
 25. Jayewardene AL, Zhu F, Aweeka FT, Gambertoglio JG. Simple high-performance liquid chromatographic determination of the protease inhibitor indinavir in human plasma. *J. Chromatogr. B.* 1998; 707: 203-211.
 26. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Liu M, Hu L, Maire P, Gomis P, Barbaut X, Tahami B. Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic models, bayesian fitting, and adaptative control. *Therapeutic Drug Monitoring.* 1993; 15: 380-393.
 27. Casabó VG, Merino M, Nacher A, Hermenegildo M, Jiménez-Torres NV. Elección del modelo de error del análisis de fármacos mediante TDX. XXXVIII Congreso de la SEFH, 1993; 447-449.
 28. Shan VP, Midha KK, Digue S, Mc Gilveray IJ, Skelly JP, Yacobi A, Layloff T, Viswanathan CT, Cook CE, Mc Dowall RD, Pittman KA, Spector S. Analytical methods validation: bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetics studies. *Pharm. Res.* 1992; 9: 588-592.
 29. Miller JC, Miller JN. *Estadística para química analítica.* 2ª ed. Wilmington: Editorial Addison-Wesley Iberoamericana, 1993.
 30. Jiménez-Torres NV, Casabó-Alós VG, Sancho-Chust V. *Manual de procedimientos para Farmacocinética Clínica* 1ª ed. Valencia: Editorial AFHAPE, 1997.

As imunoglobulinas endovenosas nas doenças auto-imunes

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 54-67

MARÍLIA JOÃO ROCHA *, ANA FILIPA FIGUEIREDO**, EUNICE PROENÇA E CUNHA***, MARIA ALEXANDRA TORRES**

* Assistente Principal de Farmácia Hospitalar

** Estagiárias de 2º Ano de Farmácia Hospitalar

*** Assistente de Farmácia Hospitalar

Serviços Farmacêuticos Hospitalares da Universidade de Coimbra

Resumo

Apesar de há várias décadas se procurar o "antígeno" que causa as doenças auto-imunes, de facto ainda não é conhecido. A hipótese mais produtiva é aquela que aceita vários agentes como iniciadores da resposta imunitária, que num determinado microambiente vai afectar os tecidos e, de acordo com a genética do doente vai finalmente ocasionar a patologia. Embora o uso de IgEV nestas doenças possa, por vezes, parecer anedótico, é a falta de estudos controlados que leva à ausência de consenso na sua utilização. Assim, o potencial uso das IgEV necessita de futuros estudos clínicos para que as novas indicações sejam consensuais¹. Com este trabalho estudaram-se 8 doentes, com uma idade média de $40,9 \pm 9,2$ anos, tratados com uma dose standard de IgEV (Sandoglobulina®, Novartis: 100-200 mg/kg administrado uma vez por mês), durante um período de tratamento de 5,9-1,5 meses, em regime de ambulatório. Ficou demonstrado que os doentes que não responderam à terapêutica convencional, apresentam uma melhoria clínica significativa trazendo-se num aumento da sua qualidade de vida, após tratamento com IgEV.

Palabras clave: *Enfermedade autoimunes; IgIV; Asma; Urticaria y Angioedema; Tiroiditis de Hashimoto.*

Intravenous Immunoglobulins in autoimmune diseases

Summary

In spite of several decade we search the "antigen" which is responsible by the autoimmune diseases is still unknown. Although anecdotal evidence exists for the use of IVIG in these diseases, few controlled studies have been conducted the absent of the consensus statement. So, all of the other potential uses should be considered investigational and approval for clinical use. The study involved 8 patients, with a mean age of $40,9 \pm 9,2$ years and treated with standard doses of IVIG (Sandoglobulina®, Novartis: 100 ± 200 mg/kg administered once monthly). All of them presented a mean period of $5,9 \pm 1,5$ month's therapy, being on treatment as outpatients. Data analysis demonstrated that patients, who had no response to the conventional therapeutic, present significantly clinical and quality of life improved with IVIG.

Key words: Autoimmunity; IVIG; Asthma; Urticaria & Angioedema; Hashimoto's thyroiditis.

Introdução

Nos últimos 20 anos o uso de imunoglobulinas endovenosas (IgEV) sofreu um novo potencial nas suas indicações, abrindo-se-lhe o campo da imunomodulação. Isto levou à sua utilização em numerosas patologias, o que vai para além das imunodeficiências primárias^{1, 2, 3} (Tabela 1).

Para se entender o uso das IgEV nestas novas indicações é necessário ter em atenção que os anticorpos têm dois tipos de funções na protecção contra as infecções. Por um lado, ligam-se especificamente à superfície de um vasto número de antígenos que invadem o organismo, ao mesmo tempo que iniciam vários fenómenos biológicos secundários, tal como, a ligação aos neutrófilos

TABELA 1

Indicações para o uso de IgEV

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Citopenias imunes
Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)
Anemia hemolítica auto-imune
Neutropénia auto-imune | <ul style="list-style-type: none"> • Doenças vasculares do colagénio
L.E.S.
Artrite reumatoide
Vasculite + ANCA |
| <ul style="list-style-type: none"> • Coagulopatias auto-imunes
Inibidor do factor VIIIc anti-hemofílico
Síndrome do anticorpo anti-fosfolipídico
Síndrome de Guillan-Barré
Miopatia inflamatória | <ul style="list-style-type: none"> • Desordens neurológicas auto-imunes
Miastenia gravis
Polineuropatia inflamatória crónica |
| <ul style="list-style-type: none"> • Alergias
Dermatites
Asma | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Kawasaki • Rejeição de transplante • Infecções por HIV |

ou a activação do complemento, a opsonização, a transcrição do sinal^{4,5}.

Esta acção deve-se ao facto de na estrutura básica a imunoglobulina ter duas cadeias leves e duas pesadas, ligadas entre si por pontes dissulfídicas (Tabela 2). Existem dois tipos de cadeias leves (kapa e lambda) e cinco pesadas ($\gamma \leftrightarrow$ IgG, $\alpha \leftrightarrow$ IgA, $\mu \leftrightarrow$ IgM, $\delta \leftrightarrow$ IgD, e $\epsilon \leftrightarrow$ IgE)^{4,5}, estas últimas por sua vez podem apresentar pequenas diferenças, o que permite subdividi-las em subclasses (Tabela 3).

Tudo isto é importante para caracterizar o sistema imunitário de um indivíduo, o qual apresenta diferentes quadros quantitativos referentes às imunoglobulinas, de acordo com a situação clínica em que se encontre. Por sua vez, o teor de imunoglobulinas apresentado, permite avaliar

a função do sistema imunitário humoral do indivíduo ou seja, o funcionamento das células B^{4,6}.

Na realidade, o sistema imunitário, está constantemente exposto a antígenos externos e aos do próprio organismo, sem que estes últimos induzam à estimulação linfocitária. Este último fenómeno é chamado de tolerância própria.

Definindo-se como auto-imunidade toda a reacção imunológica dum indivíduo dirigida contra os seus próprios antígenos tecidulares (auto-anticorpos). Mas também, se demonstrou que a auto-imunidade não é necessariamente um sinal de doença. Auto-anticorpos, particularmente quando produzidos em baixas concentrações, são frequentemente detectados no indivíduo normal, além disso, a restrição genética do complexo major de histocompatibilidade e o sistema idioti-

TABELA 2

Propriedades das imunoglobulinas humanas

	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Classe - cadeia pesada	γ	α	μ	δ	ϵ
Subclasse - cadeia pesada	$\gamma_1, \gamma_2, \gamma_3, \gamma_4$	α_1, α_2	—	—	—
Tipo cadeia leve	κ e λ	κ e λ	κ e λ	κ e λ	κ e λ
Fórmula molecular	γ_2L_2	α_2L_2 ¹ ou $(\alpha_2L_2)_2SC_2$ ²	$(\alpha_2L_2)_5J$ ³	δ_2L_2	ϵ_2L_2
Coeficiente sedimentação	6-7	7	19	7-8	8
Peso molecular (aproximado)	150.000	160.000 ¹ ou 400.000 ⁴	900.000	180.000	190.000
Mobilidade electroforetica	γ	γ a β	γ a β	γ	γ
Fixação complemento	+	0	++++	0	0
Concentração no soro (mg/dL)	1.000	200	120	3	0,05
Semi-vida (dias)	23	6	5	3	2
Transferência placentária	+	0	0	0	0
Desgranulação de mastócitos e basófilos	?	0	0	0	++++
Lise bacterial	+	+	+++	?	?
Actividade antiviral	+	+++	+	?	?

(Adaptado de Stites⁶) 1- apresentação monomérica da IgA; 2- Componente secretória; 3- Cadeia J; 4- Para a IgA secretória.

TABELA 3
Propriedades das subclasses imunoglobulinas humanas

	IgG ₁	IgG ₂	IgG ₃	IgG ₄
Abundância (% da IgG total)	70	20	6	4
t _{1/2} no soro (dias)	23	23	7	23
Passagem placentária	+++	+	+++	+++
Fixação ao complemento	+	+	+++	—
Ligação do Fc aos receptores moleculares	+++	+	+++	—

(Adaptado de Stites⁶)

po anti-idiotipo, foram consideradas como formas de auto-imunidade fisiológica⁷. Assim, a presença de auto-anticorpos circulantes isoladamente é insuficiente para estabelecer o diagnóstico de síndrome auto-imune, a sua interpretação tem que ser feita num contexto de avaliação de aspectos clínicos e alterações laboratoriais.

Apesar de há várias décadas se procurar o "antigénio" que causa as doenças auto-imunes, de facto ainda não é conhecido. Este paradigma continua a apelar à simplicidade do postulado

da origem infecciosa destas doenças. A hipótese mais produtiva é aquela que aceita vários agentes como iniciadores da resposta imunitária, que num determinado microambiente vai afectar os tecidos e, de acordo com a genética do doente vai finalmente produzir a patologia.

As combinações são muitas e variam de doente para doente, daí a complexidade da patogenia destas doenças. Na Tabela 4 podemos ver os modelos hipotéticos da patogenia destas doenças, que resultam do conhecimento

TABELA 4
Modelos de auto-imunidade

Modelo 1 – Deficiência educacional tímica.

Células T auto-reactivas que normalmente são eliminadas clonalmente no timo por selecção negativa, escapam e passam à periferia.

Modelo 2 – Quebra da tolerância periférica.

Linfócitos com potencial de auto-reconhecimento são silenciados por mecanismos de tolerância periférica que permitem que sobrevivam mas torna-os funcionalmente incapazes.

Modelo 3 – Activação de linfócitos não específicos para o antigénio.

Linfócitos "anti-próprios" podem ser chamados de estado de anergia por activação não específica

através de estimulação policlonal, superantígenos, etc.

Modelo 4 – Semelhança molecular.

Devido a sequências homólogas, peptídeos imunológicos derivados de antigénios exógenos podem induzir imunidade a determinantes próprios do hospedeiro.

Modelo 5 – Anormalidades nas interacções entre linfócitos.

A regulação da ligação de linfócitos ao alvo por mediadores, anticorpos ou outros pode falhar devido a insuficiência funcional destes componentes.

(Adaptado de Stites⁵)

TABELA 5

Classificação das doenças imunológicas de acordo com o mecanismo patogénico

Tipo I ⇒ hipersensibilidade imediata.

Anticorpos IgE foram identificados como mecanismo imunitário primário, causador deste tipo de doença imunológica. Os mastócitos ligados aos anticorpos IgE, quando expostos ao antígeno libertam imediatamente mediadores, manifestando-se as características clínicas de alergia. Até agora, os IgE não estão inequivocamente implicados nas doenças auto-imunes.

Tipo II ⇒ doenças mediadas por anticorpos.

O potencial de injúria dos anticorpos foi extensamente estudada e dominou por várias décadas a patogenia auto-reactiva. Os auto-anticorpos podem iniciar todo o processo de lesão tecidual.

Tipo III ⇒ doenças mediadas por imuno-complexos.

Complexos formados por anticorpos e antígenos podem depositar-se nos tecidos e causar reacções inflamatórias intensas.

Tipo IV ⇒ doenças imunológicas mediadas por células T.

Os últimos 15 anos enfatizaram as reacções patológicas imunitárias que causam destruição de tecido devido à produção de auto-anticorpos pelas células B em consequência das células auto-reactivas⁵.

acumulado, por um lado da função da resposta imunitária normal e por outro das alterações desta resposta que podem levar a reacções imunes patológicas¹.

Tradicionalmente a classificação das doenças imunológicas fazia-se com base no principal mecanismo patogénico responsável pela injúria celular e tecidual (Tabela 4).

O objectivo deste trabalho é avaliar qualitativamente a resposta ao tratamento com imunoglobulinas de algumas doenças auto-imunes, tais como tiroidite Hashimoto, asma, urticária e angioedema. Antes de iniciarmos esta avaliação vamos ver a possível patogenia destas doenças e o possível mecanismo de acção da IgE.

Asma

A asma (também conhecida como uma doença obstrutiva e reversível das vias respiratórias) é caracterizada por uma hiper resposta da árvore traqueobronquial a irritantes respiratórios e broncoconstritores químicos, produzindo ataques de falta de ar, tosse e respiração afogante, os quais são reversíveis quer espontaneamente quer com tratamento.

A doença é crónica e envolve todas as vias aéreas, mas varia na severidade com que se apresenta, indo desde episódios transitórios e

ocasionais, a severos e crónicos. Está associada a uma eosinofilia no sangue e nas secreções respiratórias.

Os episódios de asma são imunologicamente desplotados por alergenos inalados em doentes com alergia atópica.⁶

Verifica-se, também que uma elevada percentagem de doentes com asma crónica e bronquite têm uma deficiência em uma ou mais subclasses de IgG¹ (Tabela 6).

Patogenia imunológica

A causa da asma não é conhecida. A patogenia dos ataques asmáticos envolve mecanismos alérgicos e não alérgicos. Há evidência que a broncoconstrição é mediada por mecanismos de reflexos involuntários (vagais), envolvendo receptores aferentes na mucosa ou submucosa bronquial que respondem a mediadores irritantes ou químicos e a impulsos eferentes colinérgicos, causando contracção do músculo bronquial e hipersecreção de muco. Os mastócitos associados a mediadores (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas, factor de activação plaquetar e factores quimiotáticos) têm propriedades que podem explicar as anomalias patológicas e funcionais dos ataques asmáticos.

TABELA 6

Principais manifestações imunológicas da asma

A asma alérgica é uma manifestação da alergia mediada por IgE localizada nos brônquios.

Activação ou libertação de importantes mediadores imunológicos tais como a histamina, leucotrienos e o factor quimiotático dos eosinófilos.

A hiperirritabilidade da mucosa brônquica amplifica os efeitos broncoconstritores dos mediadores.

(Adaptado de Sites⁵)

Nos doentes asmáticos parece que os receptores eferentes estão sensibilizados a responderem no limiar da estimulação. Pensa-se que este estado de hiperirritação da mucosa brônquica resulta de um defeito funcional ou de bloqueio dos seus receptores β -adrenérgicos, impedindo a resposta broncodilatadora homeostática das catecolaminas endógenas. A hiperirritabilidade brônquica é reforçada ainda mais durante a última fase da reacção asmática.

A ligação entre a interacção e libertação de anticorpo (IgE) - alérgeno, activação e secreção de mediadores a partir dos mastócitos, está perfeita-

mente estabelecida. Já o meio pelo qual estímulos não alérgicos tais como irritantes e infecções virais estimulam os mastócitos não é ainda bem conhecida. Sendo também, possível que outras células e mediadores estejam envolvidos na asma não alérgica. A variedade de agentes não específicos que iniciam um ataque asmático é enorme. Alguns destes factores estão mencionados na Tabela 7⁸.

Novas perspectivas terapêuticas

A asma quando controlada apropriadamente raramente conduz à hospitalização, contudo o

TABELA 7

Agentes não específicos causadores de asma

Infecções	Substâncias ingeridas
infecções respiratórias virais	propranolol
Factores fisiológicos	aspirina
exercício	AINE's
hiperventilação	sulfitos
respiração profunda	Inalações experimentais
factores psicológicos	soluções hipertónicas
Factores atmosféricos	ácido cítrico
SO ₂	histamina
NH ₃	metacolina
ar frio	Prostaglandina F ₂
O ₃	Inalações ocupacionais
vapor de água destilada	isocianetos

seu impacto económico está relacionado com a urgência médica, hospitalização, e morte, todas resultantes do fracasso do tratamento preventivo⁹.

Existe um consenso generalizado de que os corticosteroides são um bem precioso no tratamento da asma refractária à terapia broncodilatadora. Os corticosteroides actuam primariamente pela supressão do processo inflamatório que parece jogar um papel importante na reactividade que caracteriza a asma. Contudo, apesar da eficácia comprovada dos corticosteroides orais e inalados no tratamento da asma severa, a morbilidade induzida por estes tem promovido a procura de outros agentes anti-inflamatórios, menos tóxicos ou de outras alternativas terapêuticas. Recentemente a administração oral de metotrexato ou de sais de ouro tem permitido alguma redução da utilização de corticosteroides sem deterioração da função pulmonar.

Poder-se-á na asma severa, dependente de corticosteroides ou outros fármacos de última linha, utilizar imunoglobulina endovenosa (IgEV) com o intuito de reduzir a dependência de corticosteroides e a morbilidade induzida por estes, sem a toxicidade observada com o uso de metotrexato e sais de ouro.

Existe uma diminuição significativa, cerca de um terço das necessidades terapêuticas com corticosteroides, com base diária e na quantidade necessária para controlar as exacerbações. Este efeito poupador dos corticosteroides que as imunoglobulinas apresentam é acompanhado de uma melhoria significativa na taxa de fluxo do pico expiratório diário.

A imunoterapia activa na asma tem sido utilizada para modular as respostas imunes dos doentes aos alérgenos e por isso diminui as respostas de IgE a estes agentes. A utilização de IgEV pode ser vista como uma alternativa da resposta imune ao alérgeno, constituindo uma forma passiva de imunoterapia¹⁰.

Quanto à posologia utilizada há referência ao uso de altas doses de imunoglobulina humana:

- 1 g/Kg/dois dias consecutivos/mês de IgEV (solução a 6 %) durante seis meses (crianças)¹¹.
- 2 g/Kg/mês durante cinco meses (Sandoglobulina[®], Novartis)¹².

Tiroidite de Hashimoto

É uma inflamação crónica da glândula tiróide, caracterizada por uma infiltração de linfócitos (principalmente células B e células T CD4+) na glândula e formação de centros germinativos, levando a uma destruição progressiva da tiróide que frequentemente resulta em hipotiroidismo^{13, 14}.

Patogenia imunológica

A etiologia desta doença é praticamente desconhecida, pensando-se contudo, que possa ser causada por processos auto-imunes. A tiroidite de Hashimoto poderá estar associada com outras doenças auto-imunes tais como diabetes mellitus, doença grave da tiróide, lúpus eritematoso sistémico, vitíligo^{13, 14}. Predomina nas mulheres (8:1) e nas pessoas com história familiar de doenças da tiróide. Aparece sobretudo entre os 30 e os 50 anos^{13, 15}.

Como já foi referido, possivelmente por processos auto-imunes, formam-se anticorpos anti-tiroglobulina. Após o aparecimento destes, numa primeira fase, fase de recuperação, o organismo responde espontaneamente neutralizando-os. Para isso, e segundo a teoria de Jerne, naturalmente e como resposta imune intrínseca, formam-se auto-anticorpos anti-idiotipo, reactivos com os anticorpos correspondentes (anticorpos anti-tiroglobulina) implicados na etiopatologia da doença. Efectua-se, assim, a regulação da produção destes auto-anticorpos patogénicos. Qualquer alteração neste sistema idiotipo-anti-idiotipo será responsável por uma recidiva da doença¹⁶.

À fase aguda da tiroidite de Hashimoto correspondem elevados níveis séricos de auto-anticorpos anti-tiroglobulina, apresentando pelo contrário, o período de remissão um aumento dos níveis séricos do auto-anticorpo anti-idiotipo anti-tiroglobulina¹⁶.

Novas perspectivas terapêuticas

O tratamento da tiroidite de Hashimoto consiste, geralmente, numa terapêutica de substituição hormonal, com hormona tiroidea durante toda a vida (para corrigir e prevenir o aparecimento de hipotiroidismo). A posologia de levotiroxina será de 150 a 200 µg/dia por via oral¹⁵. Raramente, é necessário efectuar uma tiroidectomia por aumento doloroso da glândula¹³.

Zanetti et al, em 1983¹⁷ com base em estudos realizados em modelos animais com tiroidite de Hashimoto, nos quais a administração de anticorpos anti-idiotipos suprime o nível dos auto-anticorpos patogénicos correspondentes, conduzindo a uma melhoria das lesões auto-imunes, sugeriram a utilização de anticorpos anti-idiotipo como uma nova possibilidade terapêutica no tratamento das doenças auto-imunes humanas¹⁶.

Urticária-Angioedema

Urticária é uma reacção cutânea cuja causa e mecanismo é variável (Tabela 7). Caracteriza-se pelo aparecimento de lesões edematosas localizadas, normalmente transitórias, causadas por uma vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular da pele (urticária) ou tecido subcutâneo (angioedema)^{18, 19, 20}.

Pode ser dividida em aguda (duração inferior a 6 semanas) ou crónica (duração superior a 6 semanas), afectando 15% a 20% da população, pelo menos uma vez na vida^{19, 21}. Na maioria dos casos, a doença apresenta uma evolução aguda e accidental, sendo o agente causal evidente e, quando não o é, raramente é necessário efectuar-se um diagnóstico rigoroso devido à natureza auto-limitada e não recorrente destas reacções²⁰.

A urticária crónica, de natureza predominantemente endógena, constitui um grupo heterogéneo com etiopatogenia complexa e mal conhecida. Predomina nas mulheres de meia idade e, em cerca de 80% dos casos não é possível estabelecer os agentes provocatórios responsáveis (urticária idiopática)^{19, 20}.

Este último tipo de urticária poderá ser ocasionada por outras doenças tais como, afecções sistémicas, parasitoses e infecções ou por processos auto-imunes, embora seja frequentemente difícil estabelecer uma relação entre a presumível causa e o efeito urticariogénico¹⁹.

Patogenia imunológica

O mecanismo efector comum em todos os casos de urticária e angioedema consiste na desgranulação dos mastócitos e basófilos. Esta desgranulação pode ser desencadeada por estímulos imunitários (complexos IgE/antígeno, factores C3a e C5a do complemento) e outros

não imunitários de natureza física ou química (fármacos). Estes estímulos actuam nos receptores da membrana citoplasmática do mastócito e activam sistemas enzimáticos que vai alterar a permeabilidade da membrana celular. Em consequência, promovem a entrada de cálcio e a libertação de histamina e de outros peptídeos vasoactivos, os quais por sua vez provocam um aumento da permeabilidade vascular e uma vasodilatação da microcirculação¹⁹.

Na maioria dos doentes com urticária crónica idiopática a administração intradérmica de soro autólogo provoca uma reacção de urticária. Mas, só nalguns deles se produzem, talvez por processos auto-imunes, auto-anticorpos, anti-receptor (auto-anticorpos IgG, anti-FCεRIα), dirigidos contra a subunidade α do receptor FCεRI da IgE, levando ao cross-linkage dos receptores adjacentes com consequente desgranulação dos mastócitos e basófilos, libertação de histamina e de outros mediadores^{22, 23}.

Novas perspectivas terapêuticas

A urticária alérgica e a induzida por fármacos na maioria das vezes responde à simples remoção do agente causal.

Nas crises de urticária aguda de intensidade moderada, a administração de anti-histamínicos H₁ (hidroxizina, ciproheptamina, cetirizina,

TABELA 8

Factores etiológicos da urticária

- Fármacos
- Alimentos
- Alergenos inalados
- Alergenos de contacto
- Infecções
- Picada ou contacto com insectos e artrópodes
- Doenças internas
- Situações clínicas que provocam activação:
 - do complemento
 - de imunocomplexos
- Factores psicogénicos
- Anomalias genéticas
- Agentes físicos (pressão, frio, calor, luz solar)
- Idiopáticas

astemizol, terfenadina, oxatomida) é em regra suficiente. Estes fármacos constituem a base terapêutica da urticária crónica. Quando esta terapêutica falha (observa-se muitas vezes diminuição da potência efectiva, após utilização prolongada de determinado anti-histamínico), a introdução dos anti-histamínicos H₂ (cimetidina, ranitidina), sozinhos ou em associação com os antagonistas H₁ poderá ser útil.

A segunda linha de terapêutica medicamentosa abrange uma grande variedade de fármacos tais como doxepina, ketotifeno, corticosteroides, dapsona, metotrexato, antagonistas dos canais do cálcio, danazol, sulfasalazina, colquicina. Os corticosteroides, o grupo mais frequentemente utilizado, podem ser empregues no tratamento da urticária aguda, nas formas extensas e intensas, não estando contudo indicado o seu uso na urticária crónica, excepto temporariamente em casos comprovadamente resistentes à terapêutica anti-histamínica^{19, 22}.

No caso do angioedema se localizar na laringe ou estruturas adjacentes poderá causar obstrução das vias aéreas, sendo neste caso necessário a administração de epinefrina injectável¹⁸.

No tratamento da urticária crónica idiopática a imunoterapia não específica, poderá constituir uma boa alternativa, incluindo a ciclosporina (para além da sua acção imunossupressora inibe também a libertação de histamina dos mastócitos), imunoglobulina EV, e a plasmaferese^{22, 23}.

Graves em 1995 refere a administração intravenosa de imunoglobulina humana (Sandoglobulina[®], Novartis) na dose de 0,4g/kg/dia durante 5 dias com bons resultados²³.

Mecanismo de acção da igev nas doenças auto-ímmunes

Embora o uso de IgEV nestas doenças possa, por vezes, parecer anedótico, é a falta de estudos controlados que leva à ausência de consenso na sua utilização. A maioria dos estudos carecem de um processo de investigação coerente que solidifique os resultados.

Assim, o potencial uso das IgEV necessita de futuros estudos clínicos para que as novas indicações sejam consensuais¹. Para já podemos tentar encontrar possíveis mecanismos de acção

TABELA 9

Possíveis mecanismos das IgEV

- Bloqueio do receptor Fc das células fagocitárias:
 - Interação competitiva da IgEV com os anticorpos anti-plaquetários para o receptor Fc.
- Modulação da expressão ou afinidade dos receptores Fc.
- Imunomodulação:
 - Aumento da função supressora das células T;
 - Inibição do processamento dos antígenos via receptor Fc.
- Restabelecimento do sistema idiotipo anti-idiotipo.
- Inibição da produção / acção das citocinas.
- Neutralização de superantígenos.
- Outros – moléculas solúveis como CD₄, CD₈ e HLA.

quando administramos IgEV em doentes com doenças auto-ímmunes e inflamatórias. São vários os mecanismos propostos para a actuação das IgEV nestas patologias (Tabela 9).

No entanto, atendendo que a patogenia destas doenças é multifactorial e não completamente conhecida, o delinear de possíveis mecanismos de acção é complexo²⁴. Mas, face aos conhecimentos actuais, devemos ter presente que 90% da IgEV é constituída por IgG monomérica, dividida nas suas subclasses de acordo com a pool utilizada para a sua obtenção e, o resto são pequenas quantidades de IgA, IgM e talvez IgE e ainda, uma percentagem do que vamos chamar "factores contaminantes". Assim, a IgG na IgEV não é mais do que a ponta do iceberg (Figura 1). E talvez, pelos estudos já desenvolvidos, sejam os factores contaminantes, tais como, os componentes solúveis do sistema imunitário, anticorpos específicos para o determinante HLA, anticorpos anti-idiotipo e as moléculas da superfície dos linfócitos, que regulem ou modifiquem a resposta inflamatória nas doenças auto-ímmunes²⁴. Facto que explicaria o uso de doses elevadas de IgEV, que normalmente é necessário para modular os efeitos inflamatórios da doença.

Na Tabela 10 podemos ver a associação dos possíveis mecanismos de acção das IgEV sobre certas doenças auto-imunes.

Material e métodos

O estudo envolve 8 doentes (4 homens e 4 mulheres) com uma idade média de 40.9±9.2 anos (dos 28 aos 54 anos) tratados com dose standard de IgEV (Sandoglobulina®, Novartis: 100 – 200 mg/kg administrado uma vez por mês). Todos apresentam um período de tratamento de 5.9±1.5 meses (dos 4 aos 8 meses), encontrando-se em regime de ambulatório, na Unidade de Imunoalergologia (Serviço Pneumologia) (Tabela 11). Este estudo foi realizado durante o ano de 1998. Cada um dos tratamentos foi autorizado pela Direcção Clínica deste hospital. Os dados demográficos e clínicos foram recolhidos com a ajuda da Unidade de Imunoalergologia.

FIGURA 1
Composição das IgEV



Resultados

Antes do início do tratamento, todos os doentes estavam sujeitos a politerapia (corticosteroides,

TABELA 10
Possíveis mecanismos das IgEV / doenças auto-imunes

Doenças	Efeitos do mecanismo das IGIV
Púrpura trombocitopénica idiopática (Imune) (PTI)	Bloqueio dos receptores Fc Alterações da afinidade dos receptores Fcγ Supressão da função das células-B via receptores Fcγ RII b
Tiroidite de Hashimoto Hemofilia auto-imune ANCA associada à vasculite	Anticorpos anti-idiotipo na IGIV reactivos com autoanticorpos implicados na doença Modulação da função das células-B via receptores Fcγ RII b
Dermatomiosites	Inibição da recaptação do complemento nos capilares endoteliais
Síndrome de Kawasaki (SK) Asma Rejeição do transplante	Aumento da actividade das células-T supressoras Modulação da produção de citoquinas Neutralização dos superantígeno bacterianos Determinantes HLA classe I e II solubilizados
Esclerose múltipla	Modulação dos receptores Fc na microglia Inibição da produção de citoquinas Modulação da função das células-T
Uveíte auto-imune Miocardite auto-imune viral	Modulação da função das células-T

TABELA 11
Características dos doentes

Doentes	Idade	Dose (g/mês)	Duração do tratamento (meses)
1	43	6	4
2	40	6	5
3	30	6	4
4	49	6	6
5	28	6	6
6	36	6	7
7	47	6	8
8	54	6	7

TABELA 12
Terapêutica dos doentes

Doentes	MEDICAÇÃO			
	Antes do tratamento com IgEV	Após o início do tratamento com IgEV	Final do tratamento com IgEV	
1	anti-histamínicos; sulfasalazina	IgEV	IgEV	URTICÁRIA E ANGIOEDEMA
2	terfenadina	ciproheptadina + IgEV	IgEV	
3	cetirizina; corticosteróides; hidroxizina; histaglobina	cetirizina + astemizol + IgEV	IgEV	
4	anti-histamínicos; corticosteróides; terbutalina	astemizol + IgEV	IgEV	
5	astemizol; cetirizina; sulfasalazina; histaglobina	cetirizina + IgEV	IgEV	
6	cetirizina; terfenadina; ciproheptadina; danazol; corticosteróides	astemizol + IgEV	IgEV	
7	salbutamol; fluticasona; levotiroxina	levotiroxina + fluticasona + IgEV	levotiroxina + IgEV	TIROIDITE DE HASHIMOTO E ASMA
8	metilprednisolona; metotrexato; fenoterol	levotiroxina + IgEV	levotiroxina + IgEV	

broncodilatadores, anti-histamínicos, metotrexato). Por falência desses planos terapêuticos foram incluídos no protocolo da IgEV. Após a primeira administração, a terapêutica associada à imunoglobulina foi reduzida, ficando todos eles só com anti-histamínicos, excepto o doente 7 que ainda fazia corticosteroide inalado. No final do tratamento todos os doentes apresentavam como único fármaco a administração de IgEV, excepto os doentes da tiroidite que continuaram a fazer a levotiroxina (Tabela 12).

Discussão

Os resultados do presente trabalho mostram uma diminuição da medicação efectuada pelos doentes, a partir do momento a que são submetidos a uma dose mensal de IgEV. Simultaneamente também foi observada uma melhoria da sintomatologia apresentada por cada doente, não se verificando efeitos adversos a quando da administração da imunoglobulina nem *a posteriori*. De notar, que do protocolo de administração faz parte 1mg de clemastina oral administrado antes do início da infusão da imunoglobulina, e esta corre 6 gotas/min. Em todos os tratamentos foi utilizada imunoglobulina da mesma marca comercial, prendendo-se isto com o facto de na

prática clínica se ter observado uma relação directa entre a marca comercial do fármaco e a frequência de administração. Na realidade, verificou-se que com esta marca comercial era possível fazer administrações apenas uma vez por mês, explicando-se este facto através da influência que a forma de obtenção exerce sobre estes medicamentos (Tabela 13).

Em conclusão podemos dizer que as hipóteses de mecanismos de acção das IgEV nas doenças auto-imunes, tais como o fornecimento de anticorpos anti-idiotipo, bloqueio do receptor Fc e alterações da função do sistema reticuloendotelial devem ser rigorosamente testadas e validadas. Podendo-se desta forma vir assim a confirmar o importante efeito imuno-modulador e anti-inflamatório, dos factores contaminantes, nestas doenças. Ficou demonstrado que os doentes que não responderam à terapêutica convencional, apresentam uma melhoria clínica significativa traduzindo-se num aumento da sua qualidade de vida, após tratamento com IgEV. Existe ainda a necessidade de estabelecer doses óptimas e esquemas de tratamento para doentes que possam beneficiar da terapia com IgEV. Imunoglobulina mais específicas e estudos clínicos num maior número de doentes são objectivos a atingir num futuro muito próximo.

TABELA 13
Forma de obtenção de diferentes imunoglobulinas comercializadas

Nome Comercial	Obtenção	% Proteína			IgM mg/ml	% IgG				Fracionamento da IgG				Condições finais na cadeia pesada	
		γ-Globulina	Albumina			IgA mg/ml	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4	% oligómeros	% dímeros	% monómeros		% febras na cadeia pesada
			α-Globulina	β-Globulina											
Imunoglobulina IV	Plasma	100	0	0	0,39	0,29	57,0	39,1	0,2	3,7	1	3	39	57	Duvidosa eficácia
Rhociglobin	Plasma	100	0	0	0,14	<0,05	18,5	80,0	0	1,5	0	3	32	65	Duvidosa eficácia
Intragam	Plasma	100	0	0	0,56	<0,05	45,6	51,5	0	3,3	1	2	30	67	Duvidosa eficácia
Gamma-Venin	Pepsina	100	0	0	> 6,5	<0,05	-	-	-	-	2	2	11	86	Duvidosa eficácia
Intraglobin	β-propionolactona	98	2	0	0,12	<0,05	64,3	34,5	0	1,2	2	12	85	0	Alterada porção Fc (1)
Venilon	Sulfonação	88	12	0	0,32	0,40	69,0	29,0	0	1,2	7	8	89	1	Alterada porção Fc (1)
Modified Immune serum glo.	Redução e alquilação	99	1	0	0,27	0,10	70,2	28,2	0	1,6	3	7	89	1	Alterada porção Fc (1)
Intravenous Immunoglobulin Human	Tratamento não enzimático	97	1	0	6,12	0,16	52,5	38,3	3,1	6,3	2	13	69	17	(1)
Sandoglobulina	pH 4 e pepsina	99	1	0	0,72	0,11	60,5	30,2	6,6	2,6	0	4	96	1	Completa eficácia
Imunoglobulina Humana	Poliétileno glicol	100	0	0	0,10	<0,05	63,2	29,4	4,8	2,6	1	7	92	0	Completa eficácia
Endobulin	Poliétileno glicol	94	6	0	0,10	0,19	64,1	30,3	4,0	1,5	1	4	96	1	Completa eficácia
Venoglobulin (alemã)	Poliétileno glicol	80	20	0	0,38	0,15	53,4	43,3	1,2	2,2	0	4	97	0	Completa eficácia
Venoglobulin (japonesa)	Poliétileno glicol	88	12	0	0,38	<0,05	62,3	32,8	2,9	2,0	1	3	96	0	Completa eficácia
Gammaoniv	Adsorção e proteção com albumina	36	62	1	<0,10	<0,05	61,6	33,0	4,5	0,7	1	5	94	0	Completa eficácia
Human gammaglobulin	Fracionamento pelo etanol	98	2	0	1,16	0,19	70,4	20,8	2,7	1,8					(1)
Human gammaglobulin IM	Fracionamento pelo plasma	8-19	57-75	7-15	0,46-2,76	0,58-2,05	60,0	29,4	6,5	4,14	12	17	70	0	(1)

(Adaptado de Vox sang 42, 62-73 (1982). 1- a albumina é junta para aumentar a solubilidade e estabilidade; 2- imunoglobulina anti-HBs da raiva; 3- imunoglobulina anti-rubeola e herpes; 4- anticorpos anti-tetano e difteria)

Bibliografia

1. Schiff R I. Indications for the use of intravenous gammaglobulin. *Ann Allergy* 1992; 68: 447-450.
2. Intravenous immunoglobulin prevention and treatment of disease. NIH Consens Statement, 1990 May 21-23. [Em linha]:0 [Consult. 2 Mar.1999]. Disponível na WWW:<URL. <http://text.nlm.nih.gov/nih/cdc/www80txt.html>.
3. Viral transmission by blood products. [Em linha]: [Consult. 3 Mar.1999]. Disponível na WWW:<URL. <http://www.imj.ie/template/Editopriall.html>.
4. Shackelford P G. IgG subclasses: importance in pediatric practice. *Pediatr Review* 1993; 14 (8): 291-296.
5. Stites D P, Terr A I, Parslow T G. *Medical Immunology* Appleton & Lange, 9th ed. USA, 1997: 93-130.
6. Gracia J, Mirvilles M, Vendrell M, Rodrigo M J, Codina R, Morell F. Estudio de las subclases de la IgG en pacientes com déficit de IgA sintomáticos. *Med. Clin. (Barc)* 1995; 104: 728-731.
7. Esteves J A, Batista A P, Rodrigo F G, Gomes M A. *Dermatologia 2ª ed.* Editorial Gulbenkian, Lisboa 1992: 215-229.
8. Stites D P, Terr A I, Parslow T G. *Medical Immunology* Appleton & Lange, 9th ed. USA, 1997: 397-400.
9. Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1996; 98 (6): 1.051.
10. Mazer B D, Gelfand E W. An open-label study of high-dose intravenous immunoglobulin in severe childhood asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 88: 976-983.
11. Corrigan C J. Intravenous immunoglobulin therapy for asthma: time for a closer look? *Thorax* 1997; 52: 593-594.
12. Vrugt B, Wilson S, Velzen E V. Effects of high dose intravenous immunoglobulin in two severe corticosteroid insensitive asthatic patients. *Thorax* 1997; 52: 662-664.
13. Stites D P, Terr A I, Parslow T G. *Medical Immunology* Appleton & Lange, 9th ed. USA, 1997: 482-483.
14. *Frontiers in bioscience.* [Em linha]: [Consult. 15 Mar. 1999]. Disponível na WWW: <http://www.bioscience.org/news/scientis/hashimo.htm>
15. *El manual merck*, 8ª ed, Barcelona: Editorial Doyma, 1989: 1.166.
16. Sikorska H M. Anti-thyroglobulina anti-idiotypic antibodies in sera of patients with Hashimoto's Thyroiditis and Grave Disease. *The J. Immunol.* 1986; 137: 3.786-3.795.
17. Zanetti M, Bigazzi P E. Anti-idiotypic immunity and autoimmunity. I. In vitro and in vivo effects of anti-idiotypic antibodies to spontaneously occurring auto-antibodies to rat thyroglobulin. *Eur. J. Immunol.* 1981; 11: 187.
18. Stites D P, Terr A I, Parslow T G. *Medical Immunology* Appleton & Lange, 9th ed. USA, 1997: 416-418.
19. Esteves J A, Batista A P, Rodrigo F G, Gomes M A. *Dermatologia 2ª ed.* Editorial Gulbenkian, Lisboa 1992: 503-516.
20. *El manual merck*, 8ª ed, Barcelona: Editorial Doyma, 1989: 340-341.
21. *Allergy society of south of Africa.* [Em linha]: [Consult. 23 Maio 1999]. Disponível na WWW: <http://allergysa.org/urticariahdbook.htm>
22. Ormerod A D. Urticaria, recognition, causes and treatment. *Drugs* 1994; 48 (5): 717-730.
23. Graves M W. Chronic Urticaria. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1.767-1.772.
24. Ballou M. Mechanisms of action of intravenous immune serum globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100 (2): 151-157.

Farmacocinética de vancomicina en pacientes pediátricos con trasplante hepático

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 68-72

BRAMUGLIA G, ZYLBERSZTAJN B, RUBIO M, CÁCERES GUIDO P, MORONI A, DÍAZ A, INVENTARZA O, MATO G.

Grupo de Farmacocinética Aplicada, Cátedra de Farmacología, FF y B, UBA, Área de Farmacia, Laboratorio Central, Unidad de Trasplante Hepático

Resumen

El objetivo de este trabajo fue llevar a cabo la caracterización farmacocinética de la vancomicina en pacientes que habían recibido tratamiento antibiótico post-trasplante hepático. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en 8 pacientes y se tomaron datos de edad, peso, régimen de dosificación, datos de laboratorio (GOT, GPT, FAL, GGT, creatinina y urea séricas), y niveles plasmáticos de vancomicina. El estudio farmacocinético se realizó mediante regresión no lineal bayesiana (Capcil 6.3, Micromedex Inc.), y se estimaron los parámetros volumen de distribución (VD), y constante de eliminación (K_e). Para el análisis farmacocinético se consideraron 32 niveles plasmáticos de vancomicina. Los resultados mostraron una gran variabilidad de los parámetros estimados (K_e : 0,013-0,018 h^{-1} , $t_{1/2}$: 5,4-53,2 hs, VD: 0,3-1,8 L/kg). Aunque parte de esta variabilidad puede ser explicada por los cambios observados en la función renal de estos pacientes (CrCl: 7,17-177,8 ml/min), otros factores pueden contribuir, como ser el incorrecto registro del tiempo de toma de las muestras plasmáticas, o la falta de certidumbre en cuanto a la pauta de administración. En conclusión, es necesario la individualización farmacocinética en esta población a fin de diseñar un régimen terapéutico racional en este grupo de pacientes.

Correspondencia:
Hospital de Pediatría Garrahan
Junín 956 5to piso, 1.113
Buenos Aires, Argentina
email: gbram@fyb.uba.ar

Pharmacokinetic of vancomycin in pediatric patients with hepatic transplantation

Summary

The objective of this work was to carry out a pharmacokinetic characterization of the vancomycin in patients that received antibiotic treatment post hepatic transplantation. We carried out a retrospective study in 8 patients and we took data of age, weight, dosage regimen, laboratory data (GOT, GPT, FAL, GGT, serum creatinine and urea), and plasmatic levels of vancomycin. The pharmacokinetic study was carried out by means of bayesian non lineal regression (Capcil 6.3, Micromedex, Inc.) and we estimated the parameters distribution volumen (VD) and elimination rate constant (Ke). For the pharmacokinetic fitting we considered 32 plasmatic levels of vancomycin. The results showed a great variability of the estimated parameters (Ke: 0,013-0,18 hs^{-1} , $t_{1/2}$: 5,4-53,2 hs, VD: 0,3-1,8 L/kg). Although part of this variability can be explained by the changes observed in the renal function in these patients (CrCl: 7,17-177,8 ml/min), other factors can contribute, as the lack of registration of time of sampling, or also the lack of certainty in the administration of the medication. As conclusion it is necessary the individualized pharmacokinetic characterization for the design of a rational therapeutic regimen in this group of patients.

La vancomicina es un antibiótico glucopeptídico de gran valor para el tratamiento de las infecciones a Gram-negativos, así como a las infecciones causadas por especies de enterococos y estafilococos resistentes a los tratamientos convencionales. En pacientes que fueron transplantados es un antibiótico de amplio uso, debido a la alta incidencia de infecciones por la inmunosupresión que se requiere para evitar el rechazo del órgano.

La monitorización de fármacos se realiza cuando éstos presentan una alta variabilidad de los parámetros farmacocinéticos, o poseen un estrecho rango terapéutico corriendo el riesgo de la aparición de efectos adversos que pueden agravar el estado de salud del paciente (1).

La farmacocinética clínica utiliza los niveles plasmáticos de los fármacos, así como también la información referente a la pauta de dosificación que está recibiendo el paciente, y a los descriptores clínicos del mismo. Mediante la caracterización farmacocinética utilizando técnicas de regresión lineal, no lineal o no lineal bayesiana se puede llegar a predecir las concentraciones plasmáticas alcanzadas, y optimizar el régimen de dosificación en función de los cambios en los parámetros farmacocinéticos observados en los pacientes (2).

Distintas sub-poblaciones de pacientes pueden presentar una amplia variabilidad tanto intra como interindividual de los parámetros

farmacocinéticos, como los pacientes transplantados hepáticos, situación que requiere del estudio farmacocinético de distintos fármacos como la vancomicina (3, 4, 5, 6, 7).

Objetivo

El objetivo de este trabajo fue caracterizar la farmacocinética de la vancomicina mediante la utilización de un método de ajuste no lineal bayesiano en pacientes pediátricos transplantados hepáticos, como así también la de investigar la relación entre determinadas covariables y los parámetros farmacocinéticos estimados.

Metodología

Se realizó un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos transplantados hepáticos que recibieron vancomicina como tratamiento antimicrobiano único o en asociación con otros fármacos, siendo la terapia con vancomicina indicada por infección confirmada o sospecha de la misma.

Se incluyeron en el presente estudio 8 pacientes y se tomaron datos demográficos de edad y peso; régimen de dosificación; datos de laboratorio como ser creatinina y urea sérica, albuminemia, enzimas hepáticas (GOT, GPT y GGT); niveles plasmáticos de vancomicina y medicación concomitante. El

clearance de creatinina (CLCr) fue calculado a partir de los valores de creatinina sérica. Para la estimación de los parámetros farmacocinéticos se tomaron los niveles séricos de vancomicina obtenidos de cada paciente y se realizó un ajuste mediante regresión no lineal bayesiana mediante el programa Capcil (Micromedex, Inc) considerando un modelo bicompartimental. Se consideró que la administración de vancomicina fue realizada por infusión intravenosa durante 60 minutos.

Como parámetros poblacionales iniciales se consideraron los datos de bibliografía, utilizándose en ciertos casos los parámetros estimados como "bayesianos previos" para realizar un ajuste bayesiano a posteriori (I2S).

Resultados

Se incluyeron en el presente estudio 8 pacientes, cinco niñas y tres niños, cuya edad promedio fue $3,51 \pm 2,2$ años, y el peso promedio $14,69 \pm 5,46$ kg (TABLA I).

TABLA I

Rango para los valores demográficos de los pacientes pertenecientes al estudio

EDAD (años)	PESO (kg)	CLCR (l/hr)	UREMIA (mg/dl)
1,2-7	8-23,5	7,28-149,93	55-191

La dosis empleada promedio fue 40 mg/kg/día, cada 12 horas.

La medicación común concomitante fue metilprednisona, ciclosporina, amikacina, imipenem, fluconazol, ciprofloxacina, anfotericina, ganciclovir, furosemida, fentanilo y dopamina.

Debido a la falta del registro del tiempo de toma de muestra se realizó una inferencia del tiempo en función del perfil plasmático del fármaco simulado a partir de los datos poblacionales incluidos en la base del programa y de la creatinina sérica del paciente.

La franja terapéutica considerada para la vancomicina fue 5-40 µg/ml.

Se obtuvieron de las historias clínicas 63 niveles plasmáticos de vancomicina, 8 de ellos

se encontraban por encima del rango terapéutico y 12 por debajo del mismo (Figs. 1, 2). Para los ajustes farmacocinéticos individuales se consideraron 32 niveles, no pudiendo utilizar la totalidad por estar fuera del rango terapéutico, o por diferencias significativas observadas entre el nivel obtenido y el perfil de simulación.

Los parámetros farmacocinéticos estimados presentaron una amplia variabilidad tanto intra como interindividual (Figs. 3, 4). Los valores promedio fueron $K_e: 0,07 \pm 0,04$ hr⁻¹, $T_{1/2}: 16,73 \pm 12,87$ hr, $VD: 1,17 \pm 0,80$ L/kg (TABLA II).

TABLA II

Rango para los valores estimados de los parámetros farmacocinéticos de vancomicina

K_e (hr ⁻¹)	$T_{1/2}$ (hr)	VD (l/kg)
0,013-0,18	5,4-53,2	0,3-1,8

Conclusiones

La vancomicina es un antibiótico que presenta una amplia variabilidad tanto intra como interindividual en sus parámetros farmacocinéticos, lo que haría de utilidad el monitoreo de los niveles plasmáticos de este fármaco; sin embargo la utilización de los niveles plasmáticos sin una interpretación farmacocinética, o una caracterización de los parámetros farmacocinéticos individuales carece de valor clínico (8).

En este trabajo se observó que si bien el 68,3% de los niveles plasmáticos obtenidos se encontraron dentro de la franja terapéutica, la caracterización farmacocinética individual mediante regresión no lineal bayesiana estaría sugiriendo que a posteriori se podrían alcanzar niveles por encima de este rango. La importancia de esta observación radica en el hecho que la determinación de los niveles plasmáticos de este fármaco debería acompañarse de una interpretación farmacocinética que permitiría una optimización del régimen de dosificación para un grupo de pacientes.

Existen numerosos trabajos en los cuales se plantea la necesidad de realizar estudios farmacocinéticos en las distintas poblaciones que reciben la medicación debido a las diferencias que pueden

FIGURA 1

Porcentaje de Niveles de Vancomicina



FIGURA 2

Distribución de niveles plasmáticos de vancomicina

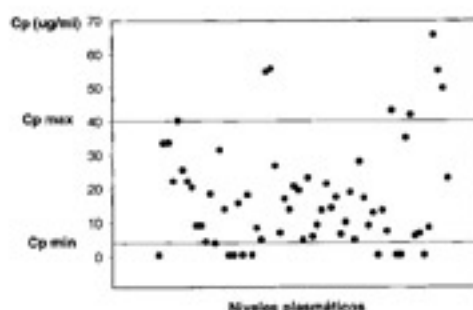


FIGURA 3

Frecuencias de $t_{1/2}$ para vancomicina

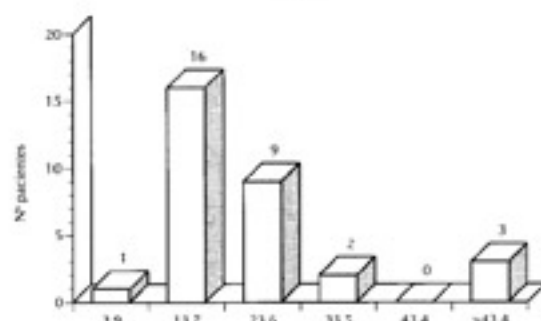
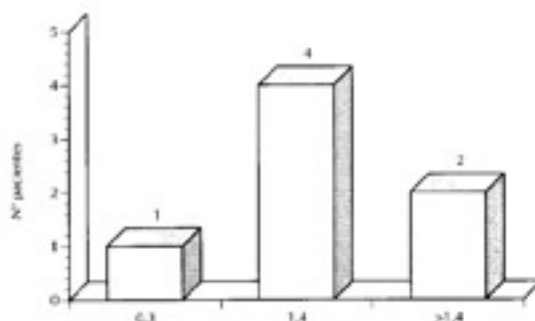


FIGURA 4

Frecuencias para VD de vancomicina



encontrarse entre los distintos grupos de pacientes (por ejemplo pacientes oncológicos, quemados, neonatos, etc.) (8, 9). En este trabajo la caracterización farmacocinética de la vancomicina en pacientes pediátricos transplantados hepáticos mostró una gran dispersión de valores de los valores estimados. Esto sugeriría la necesidad del monitoreo clínico continuo de estos pacientes con el fin de alcanzar objetivos terapéuticos.

Por otro lado el registro de tiempo de toma de muestras es un factor fundamental para el estudio farmacocinético. En este trabajo se observó en la mayoría de los casos una deficiencia en el registro de estos tiempos, situación que se traduciría en un incremento de la variabilidad no explicada y una menor certidumbre en cuanto a la capacidad predictiva de los métodos de ajuste empleados.

Bibliografía

- Ried DL, Horn JR, y McKenna DA. Therapeutic drug monitoring reduces toxic drug reactions: a meta-analysis. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1990, 12: 72-78.
- Jelliffe R. y col., Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetic and dynamic

models, bayesian fitting, and adaptative control, *Therapeutic Drug Monitoring*, 1993, 15: 380-393.

- Rodvold K, Gentry C, Plank G, Kraus D, Nickel E, y Gross J. Bayesian forecasting of serum vancomycin concentrations in neonates and infants. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1995, 17: 239-246.
- Schaad UB, Nelson JD, McCracken H. Pharmacology and efficacy of vancomycin for staphylococcal infections in children. *Rev. Infect. Dis.* 1981; 3(suppl): S282-7.
- Kaplan EL. Vancomycin in infants and children: a review of pharmacology and indications for therapy and prophylaxis. *J. Antimicrob Chemother* 1984; 14 (suppl D): 59-66.
- Papp CM, Nahata MC. Clinical pharmacokinetics of antibacterial drugs in neonates. *Clin. Pharmacokinet* 1990; 19 (4): 280-318.
- Schaible DH, Rocci ML, Alpert GA, et al. Vancomycin pharmacokinetics in infants: relationships to indices of maturation. *Pediatr. Infect. Dis.* 1986; 5: 304-8.
- Miles MV, Li L, Lakkis H, Youngblood J., y McGinnis P. Special considerations for monitoring vancomycin concentration in pediatric patients. *Therapeutic Drug Monitoring*, 1997, 19: 265-270
- Chang D, Liem L, Malogowkin M. A prospective study of vancomycin pharmacokinetics and dosage requirements in pediatric cancer patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1994; 13: 969-74

REVISTA DE LA
O.F.I.L.

**FORMULARIO DE SUSCRIPCIÓN
a la Revista O.F.I.L.**

Nombre _____ Apellidos _____

Dirección de trabajo _____

_____ Teléfono de trabajo _____

Dirección particular _____

_____ Teléfono particular _____

e-mail _____

Fecha _____

Firma

CUPÓN DE SUSCRIPCIÓN

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

Forma de pago

- Transferencia bancaria a:
Banco Santander Central Hispano
Titular: Francisco Javier Liso Rubio (Revista O.F.I.L.)
c/c. nº 0049-5953-25-2495001505
Badajoz. Agencia nº 3
Avda. Sinforiano Madroñero, 18
06011 Badajoz. España

- Tarjeta VISA nº ||

Fecha de caducidad |

Fecha _____

Firma

Documentando intervenções farmacêuticas e problemas relacionados ao uso dos medicamentos numa farmácia comunitária

Rev. O.F.I.L. 2001, 11; 2: 73-80

DR. CLÓVIS DE SANTANA REIS*, DRA. PATRÍCIA SODRÉ ARAÚJO**, DRA. ROSA MARIA ARAÚJO MARTINS***

*Farmacêutico Responsável

**Farmacêutica Adjunta

***Farmacêutica CIM

Drogaria Central de Paripe

E-mail: csreis@bol.com.br; patisodre@gd.com.br; rosamam@ufba.br

Resumo

Objetivo: (1) Classificar e quantificar as intervenções farmacêuticas realizadas numa farmácia comunitária. (2) Categorizar e quantificar os problemas relacionados ao uso dos medicamentos (PRMs) no mesmo cenário. **Método:** O estudo foi observacional e retrospectivo, a partir do universo de intervenções farmacêuticas documentadas numa farmácia comunitária da periferia de Salvador. As informações estavam registradas segundo formato SOAP (subjetivo, objetivo, avaliação e plano de atenção) nas fichas de documentação e seguimento farmacêutico e foram recolhidas através formulário para coleta de dados que continha: categoria e frequência das intervenções farmacêuticas e dos PRMs, frequência das intervenções aceitas, frequência de modificações na prescrição em função das recomendações feitas aos prescritores. O período do estudo foi de outubro de 1999 a abril de 2000. **Resultados:** Foram realizadas e documentadas 523 intervenções farmacêuticas envolvendo 179 pacientes, sendo que 14% dessas intervenções se referem aos PRMs. Os principais PRMs observados foram seleção inadequada do medicamento (27%), reações adversas aos medicamentos (21%), falha em receber o medicamento (15%), uso sem indicação válida (12%) e indicações não tratadas (9%). Das 41 recomendações feitas aos prescritores, para prevenção ou resolução dos PRMs, 95% (n=39) foram aceitas. Dessas recomendações, 64% (n=25) resultaram em modificação na prescrição.

Palavras-chaves: *Intervenção Farmacêutica, Farmácia Comunitária, Atenção Farmacêutica, Problemas Relacionados ao Uso dos Medicamentos (PRM).*

Documenting pharmaceutical interventions and drug related problems in a community pharmacy

Summary

Objective: (1) To classify and to quantify the pharmaceutical interventions done in a community pharmacy; (2) To categorize and quantify the drug related problems (DRP) identified in the same scenario. **Methodology:** The study was observational and retrospective, originating from the universe of pharmaceutical interventions documented in a community pharmacy. The **information** was collected using the SOAP format (Subjective and Objective data, Assessment and Plan), in the documentation and follow up record. After this, the information were inserted in a formulary divided into: category and frequency of the pharmaceutical interventions and the DRP; frequency of accepted interventions; frequency of prescription modification related to the recommendation made. The **period of study** was from October, 1999, to April, 2000. **Results:** There were 523 documented pharmaceutical interventions related to 179 patients. Fourteen percent (14%) of all interventions were for DRP. The main DRP was improper drug selection (27%); followed by adverse drug reactions (21%); failure to receive drugs (15%); drug use without indication (12%) and untreated indication (9%). Of the 41 recommendations made to physicians, 95% (n=39) were accepted; 68% (n=25) of those resulted in prescription modification.

Key words: *Pharmaceutical Interventions, Community Pharmacy, Pharmaceutical Care, Drug Related Problems (DRP).*

Introdução

A complexidade no manejo dos tratamentos farmacológicos tem desencadeado um alto índice de problemas relacionados ao uso dos medicamentos (PRMs) (Johnsom, 1995). O alto custo para tratar esses problemas tem gerado interesse público e privado em alternativas que melhorem o uso dos medicamentos pela sociedade (Bootman, 1996). Atenção farmacêutica representa, por definição (Hepler e Strand, 1990), a melhor alternativa para ajudar a sociedade a fazer melhor uso dos medicamentos e identificar, prevenir e solucionar os PRMs. Sua implementação na prática tem demonstrado os claros benefícios que ela oferece aos pacientes (Nola, 2000; Beringer, 1999; Munroe, 1997). Por isso, a Organização Mundial da Saúde recomenda que organizações farmacêuticas, educacionais, políticas e sanitárias estimulem os profissionais farmacêuticos a

alterar suas funções e responsabilidades para prover atenção farmacêutica (WHO: Tóquio, 1993). No ambiente hospitalar esta redefinição do papel do farmacêutico tornou-se mais propícia, visto que a integração com a equipe de saúde é fator determinante para o sucesso na atenção ao paciente (Currie, 1997). Entretanto, em farmácias comunitárias, esta transição parece ser mais difícil. Além da dificuldade de contato com os profissionais de saúde, encontram-se as seguintes barreiras: conflitos considerando funções profissionais entre o farmacêutico e o médico; falta de formação clínica do profissional farmacêutico para prover atenção primária à saúde; dificuldade em acessar a informação sanitária do paciente recolhida em outros cenários, como clínicas e hospitais; e a sedimentação cultural, identificando o papel da farmácia apenas como comércio. Para transpor estas barreiras e consolidar a atenção farmacêutica na farmácia comunitária, é

indispensável documentar as intervenções farmacêuticas realizadas e os PRMs.

Objetivo

1) Classificar e quantificar as intervenções farmacêuticas realizadas numa farmácia comunitária;

2) Categorizar e quantificar os problemas relacionados ao uso dos medicamentos (PRMs) no mesmo cenário.

Método

O *desenho do estudo* foi observacional e retrospectivo, a partir do universo de intervenções farmacêuticas documentadas numa farmácia comunitária localizada na periferia de Salvador.

O *universo considerado* abrangeu 523 intervenções farmacêuticas relacionadas a 179 pacientes.

As *unidades de análises* foram as intervenções farmacêuticas realizadas pelos farmacêuticos do serviço frente aos pacientes que visitaram a farmácia para adquirir medicamentos ou solicitar recomendações para problemas de saúde. Os farmacêuticos do serviço foram capacitados para prover atenção farmacêutica.

As *fontes de informação* foram a ficha de documentação de serviços farmacêuticos (mostrada no exemplo em anexo) e a ficha de seguimento

farmacêutico de pacientes. Embora estas fichas tivessem formatos diferentes, a informação contida em ambas eram as mesmas e incluía: dados gerais e demográficos; história medicamentosa; história médica atual e passada; história familiar; história nutricional; hábitos de vida e aspectos da adesão dos pacientes ao tratamento. Estes dados eram coletados sempre que apresentavam relevância para estabelecer o plano de atenção para o paciente. As informações coletadas eram registradas no formato SOAP (quadro 1).

A *coleta de informação* foi feita por 2 observadores internos, farmacêuticos do serviço, mediante formulário de coleta de dados construído para essa finalidade. O formulário continha categoria e frequência das intervenções farmacêuticas e dos PRMs; frequência de recomendações feitas aos prescritores; frequência das intervenções aceitas; e frequência de modificações na prescrição em função das recomendações aos prescritores. O período do estudo foi o compreendido entre outubro de 1999 a abril de 2000.

Para categorizar as intervenções farmacêuticas utilizou-se como referência definições de Campbel adaptadas (quadro 2) e para categorizar os PRMs utilizou-se as definições de Strand (quadro 3).

As questões descritivas e metodológicas do presente estudo foram discutidas com um farmacêutico externo ao serviço.

QUADRO 1

Análise SOAP de problemas relacionados à saúde	
S	Informação subjetiva pertencente e percebida somente pelo paciente (por exemplo, "eu estou sentindo náuseas", "eu não me sinto bem").
O	Informação objetiva perceptível por um "elemento" externo ou que pode ser mensurada. Por exemplo, tensão arterial, temperatura, comportamento anormal).
A	Avaliação; opinião do profissional sobre o problema vigente.
P	Plano de ação; as etapas requeridas para solução do problema.

Fonte: PAULEY T, MARCRON R, RANDOLPH R. Physical assessment in the community pharmacy. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1995, NS35(5): 40-49.

QUADRO 2

Classificação das intervenções farmacêuticas

ORIENTAÇÃO AO PACIENTE

Orientação ao paciente sobre medicamentos ou medidas não-farmacológicas de apoio

PROBLEMA RELACIONADO AO USO DOS MEDICAMENTOS

Identificação de PRMs

RECOMENDAÇÃO AOS PRESCRITORES

Recomendações feitas aos médicos, considerando PRM e a evolução do tratamento.

REVISÃO DA LITERATURA

Revisão de literatura para dar suporte as questões específicas.

PACIENTE REFERENDADO PARA MÉDICO

Pacientes referendados para atenção médica, junto com carta de referência.

OTC RECOMENDADO

Medicamento de venda livre de prescrição recomendado sob orientação farmacêutica.

SELEÇÃO DE PACIENTES PARA SEGUIMENTO

Pacientes sob a risco especial de desenvolver PRM são selecionados para farmacêutico.

Fonte: Adaptado de CAMPBELL RK, SAULIE BA. Providing pharmaceutical care in a Physician Office *J. A. Ph. A.*, 1998, v.38, n.1, p.495-499.

QUADRO 3

Categorização de problemas relacionados ao uso dos medicamentos (PRM)

INDICAÇÃO NÃO TRATADA

O paciente apresenta uma condição para qual necessita de um medicamento, mas não esta sendo tratado.

MEDICAMENTO INAPROPRIADO

Paciente tem uma condição para a qual esta sendo utilizado o medicamento inapropriado (seleção inadequada).

SUB-DOSE

Paciente está recebendo medicamento em dose, intervalo ou regime sub-ótimo.

SOBREDOSE

Paciente está recebendo medicamento em dose, intervalo ou regime maiores que o necessário.

REAÇÃO ADVERSA (RAM)

O paciente utiliza um medicamento que está desenvolvendo, ou tem grande potencial de desenvolver, reação adversa.

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA

O paciente desenvolve, ou tem potencial para desenvolver, uma condição resultante da interação entre dois medicamentos em uso, ou o medicamento e alimento ou teste laboratorial

QUADRO 3 (Continuación)

Categorización de problemas relacionados ao uso dos medicamentos (PRM)

FALHA EM RECEBER O MEDICAMENTO

Paciente não está recebendo o tratamento recomendado por razões que incluem falta de adesão Terapêutica, impossibilidade econômica de adquirir o medicamento, entre outras.

USO SEM INDICAÇÃO

O paciente esta utilizando um medicamento sem nenhuma indicação válida para uso.

Fonte: STRAND LM, MORLEY PC, CIPOLLE RJ et al. Drug-related problems: their structure and function. *DIAP The Annals Pharmacotherapy*. 1990. v.24, p.1.093-1.097.

Resultados

Foram realizadas e documentadas 523 intervenções farmacêuticas envolvendo 179 pacientes (gráfico 1). Destas intervenções, 34,9% referem-se

a orientação ao paciente; 14,3% aos PRMs; 10,7% seleção de pacientes para seguimento; 7,8% recomendações aos prescritores; 7,8% OTC recomendado; 4,9% pacientes referendados para avaliação médica e 4,6% revisão de literatura. Dos PRMs documentados (gráfico 2), 26,7% foram por seleção inadequada; 12% por uso sem indicação válida; 21,3% por reações adversas aos medicamentos; 2,7% por interações medicamentosas; 9,3% por indicações não tratadas; 8% por sobredose; 5% por dose sub-terapêutica e 14,7% por falha em receber o medicamento. Das 41 recomendações feitas aos prescritores para prevenção ou resolução dos PRMs, 95% (n=39) foram aceitas (gráfico 3). Das recomendações aceitas, 64% (n=25) resultaram em modificação na prescrição.

A discussão dos resultados será focalizada nos problemas relacionados ao uso dos medicamentos.

GRÁFICO 1

Frequência das intervenções farmacêuticas*

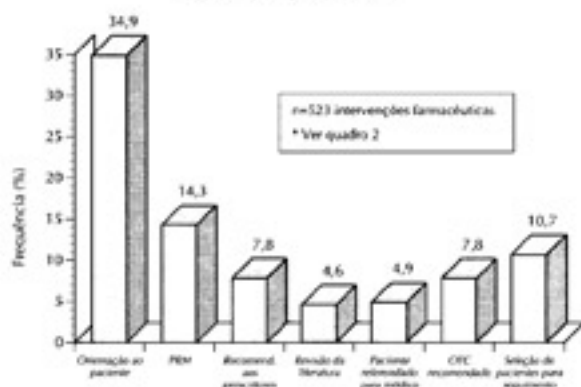


GRÁFICO 2

Frequência dos problemas relacionados ao uso dos medicamentos (PRMs)*

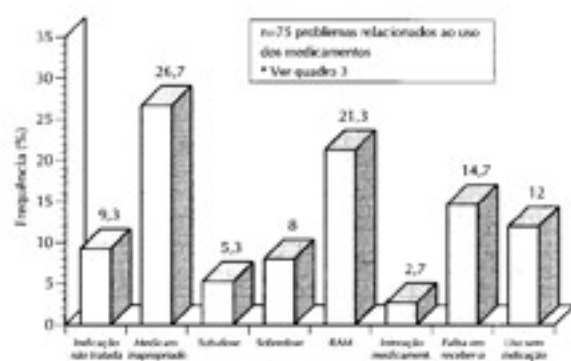
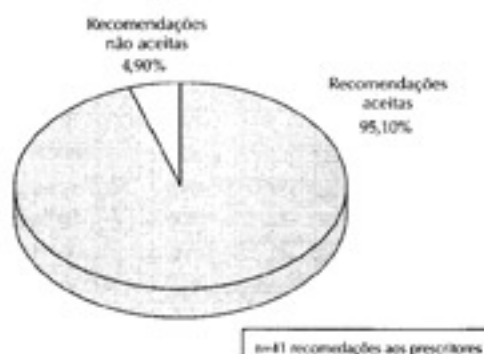


GRÁFICO 3

Aceitabilidade médica das recomendações farmacêuticas



Discussão

Limitações metodológicas do estudo

As intervenções farmacêuticas não foram realizadas no período integral de funcionamento da farmácia, fato atribuído a: primeiro, no Brasil, o farmacêutico não é contratado para permanecer durante todo o horário de funcionamento da farmácia; segundo, o tempo de permanência do farmacêutico no estabelecimento também foi compartilhado com atividades exclusivamente técnicas, sem relação direta com o paciente. A influência desses fatores sobre o resultado do estudo foi minimizada adequando o horário de trabalho dos farmacêuticos aos períodos de maior fluxo de pacientes na farmácia e transferindo a responsabilidade pelos procedimentos técnicos para pessoal auxiliar ao logo do tempo.

Outra limitação do estudo foi o sub-registro das intervenções realizadas. A falta de um sistema informatizado apropriado para documentar atividades farmacêuticas cognitivas não permitiu que todas as intervenções realizadas durante o período fossem registradas (Meade, 1994).

As intervenções farmacêuticas e os PRMs foram quantificados de maneira independente no formulário de coleta de dados e este não contemplava os desfechos das intervenções sobre os PRMs. Desse modo, o estudo não pôde demonstrar quantos PRMs foram prevenidos e quantos foram solucionados e ainda quais intervenções farmacêuticas concorreram para estes desfechos.

Outro aspecto a ser considerado, o estudo foi realizado em uma farmácia comunitária do subúrbio de Salvador. Assim, os resultados não podem ser extrapolados para outras unidades cujos perfis sócio-econômico e epidemiológico dos pacientes sejam significativamente distintos.

Discussão dos resultados

A instrumentalização que os farmacêuticos receberam para prover atenção farmacêutica foi determinante para que esses resultados fossem conseguidos. A localização da farmácia comunitária também concorreu para os resultados por duas razões: primeiro, sua proximidade aos pacientes torna o farmacêutico o profissional de saúde mais acessível; e segundo, sua disposição no processo terapêutico permite ao farmacêutico intervir no processo terapêutico antes do uso do medicamento pelo paciente.

A frequência de medicamentos selecionados inadequadamente (26,7%) ou para os quais não havia indicação válida (12%) refletem o potencial do farmacêutico para melhorar hábitos de prescrição médica e perfil de utilização de medicamentos pelos pacientes.

Por sua vez, a frequência de reações adversas aos medicamentos (21,3%) revela não somente a contribuição que o farmacêutico da farmácia comunitária pode fornecer para identificar, prevenir ou solucionar este problema, mas também a importância que este profissional assume para estudos de farmacovigilância na medida em que essas reações são notificadas.

A frequência de pacientes que foram encaminhados para avaliação médica (4,9%) e a frequência daqueles que apresentavam indicações não tratadas (9,3%) expressam a contribuição do farmacêutico ao atuar como provedor de atenção primária à saúde além de triar para avaliação ou reavaliação médica os pacientes que necessitam.

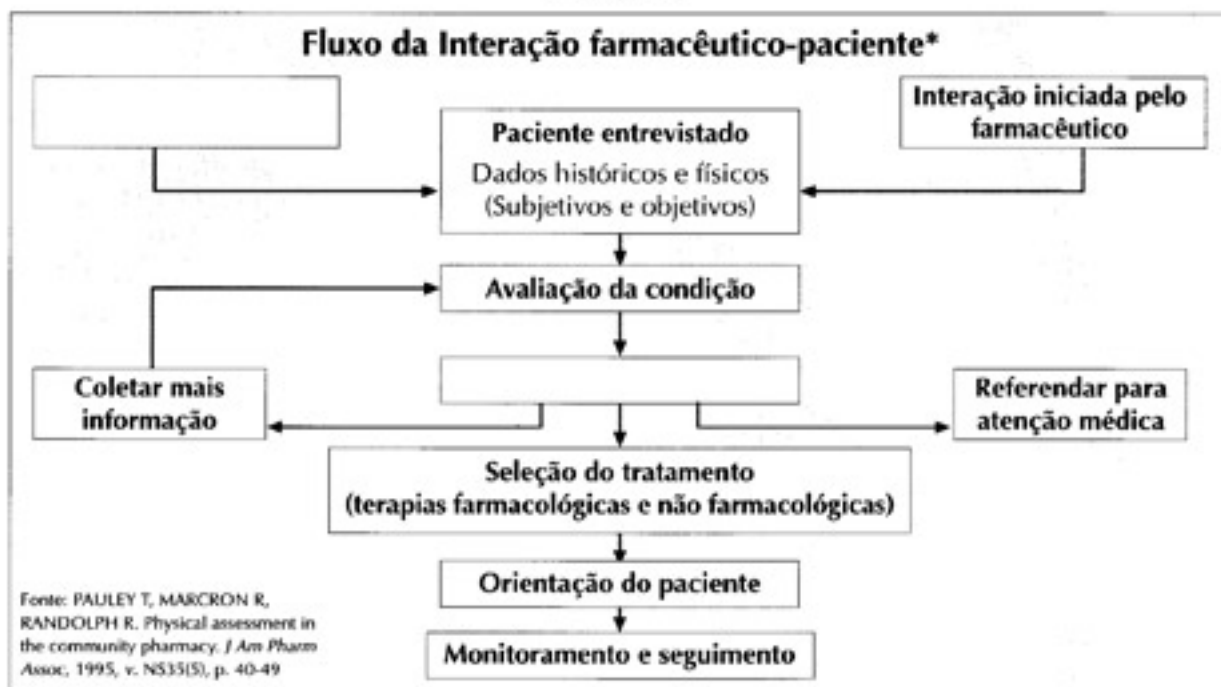
A elevada aceitabilidade das recomendações feitas aos médicos (95%) e a frequência de modificações na prescrição (64%) mostram que conflitos considerando funções profissionais entre farmacêuticos e médicos não são problemas relevantes. Embora a proposta desse estudo não fosse avaliar a satisfação de pacientes e médicos, ambos mostraram-se entusiasmados com as intervenções realizadas.

Conclusão

Os resultados mostram que os PRMs podem ser identificados, prevenidos e solucionados, na farmácia comunitária, na medida em que a responsabilidade com a farmacoterapia do paciente e a cooperação com outros profissionais de saúde são estabelecidas. As barreiras encontradas para prover a atenção farmacêutica foram eliminadas ou minimizada. Destas barreiras, o condicionamento dos pacientes em considerar o médico como único responsável por sua saúde e a deficiente formação dos profissionais farmacêuticos parecem ser as maiores dificuldades encontradas. A documentação das intervenções farmacêuticas e dos PRMs permite consolidar atenção farmacêutica como filosofia de prática à luz dos benefícios que esta oferece aos diversos componentes do Sistema de Saúde.

ANEXOS

Fluxo da Interação farmacêutico-paciente*



Fonte: PAULEY T, MARCROU R, RANDOLPH R. Physical assessment in the community pharmacy. *J Am Pharm Assoc*, 1995, v. NS35(5), p. 40-49

Ficha de documentação de serviços farmacêuticos					DATA	14/04/00	TEMPO
NOME DO PACIENTE			TELEFONE	MÉDICO	NO		
GSO			xxx-yyy	Dra. "XYZ"	G08		
IDADE	SEXO	COR	PESO	ALTURA	DIAGNÓSTICO RELACIONADO		
4 anos	F	Mn	18 kg	-----	Faringite infecciosa		

DADOS S/O DO PACIENTE AVALIAÇÃO, PLANO, RESULTADOS

(S) Pai refere que a paciente. Apresenta dificuldade p/ deglutir alimentos, faringite e tosse produtiva há ±8 dias sem dispnéia, mas com febre intermitente. Refere perda de apetite e palidez. Refere que paciente apresentou outros episódios de febre associada a faringite e dores articulares.

(O) Prescritos salbutamol e paracetamol em emergência.

(A) Paciente, apresentando faringite infecciosa e anemia aparente necessitando de reavaliação médica.

(P) Referendado p/ nova avaliação médica. Enviada carta de recomendação à médica.
Recomendado não iniciar tratamento com salbutamol antes da reavaliação médica.

14/04/00 (retorno)

(O) Prescrito azitromicina 200mg/5ml, 5ml/24 h durante 3 dias. Hematias[®] B12. (ferro+vit.B12)(regime normal), Helmiben[®] (mebendazol+tiabendazol) (regime usual) e mantido paracetamol. Solicitado ECG p/ avaliar função cardíaca.

(A) Paciente sobre antibioticoterapia p/ faringite bacteriana e pcte sob avaliação cardiológica. Anemia. Helmintíase.

(P) Orientado sobre medidas gerais, uso adequado do medicamento. Monitorar evolução do paciente.

Drogaria Central de Paripe Tel: 397-0454
ATT Dr(a): "XYZ"

REF: G.S.O.
O pai da paciente, G.O., procurou farmácia para comprar salbutamol e paracetamol, prescritos em emergência. Pai refere que a paciente apresenta dificuldade para deglutir alimentos, faringite e tosse produtiva há ±8 dias, sem dispnéia, mas com febre intermitente, perda de apetite e palidez. Referiu também recomendações anteriores frequentes de febre associada a faringite e dores articulares. Referenciou para atenção médica frente ao possível envolvimento bacteriano na faringite e sintomas adicionais. Coloco-me à disposição para maiores informações,

Atenciosamente,
Dr. Clóvis Reis
Farmacêutico
CRFBA 3030

SSA, 14/04/00

«Transcrição da carta enviada pela médica»

Dr. Clóvis,
Parabéns pelo seu interesse em favor dos pacientes.
G.O. realmente não necessita de salbutamol, pois ela tem sopro, infecção de garganta e anemia.
Estou prescrevendo azitromicina e ferro.

Muito grata,
Dra. "XYZ"

14/04/00

Agardcimentos

À Prof^ª. Lúcia Noblat, pela nossa formação profissional e incentivo ao trabalho.

À Prof^ª. Luz Gutiérrez, pelas sugestões ao artigo.

Referências

1. BERINGER R, SHIRBLEY MC, CARY CC et al. Outcome of a community pharmacy-based diabetes monitoring program. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1999, v.39, n.6, p.791-797.
2. BOOTMAN L. The \$76 billion wake-up call. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1996, v.36, n.1, p.27-28.
3. CAMPBELL RK, SAULIE BA. Providing pharmaceutical care in a Physician Office. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1998, v.38, n.1, p.495-499.
4. CURRIE JD, KUEHLAK, BUSSE RA. Effect of a training program on community pharmacists detection of and intervention in drug-related problems. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 1997, v.37, n.2, p.182-191.
5. HEPLER CD, STRAND LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1990, v.47, p.533-542.
6. JOHNSON JA, BOOTMAN L. Drug-related morbidity and mortality. *Arch. Intern. Med.*, 1995, v.155, p.1.949-1.956.
7. MEADE V. Pharmaceutical care in a changing health care system. *Am. Pharm.*, 1994, v.34, n.8, p.43-46.
8. MUNROE WP, KUNZ K, DALMANDY-ISRAEL C et al. Economic evaluation of pharmacist involvement in disease management in a community pharmacy setting. *Clin. Ther.*, 1997, v.19, n.1, p.113-123.
9. NOLA KM, GOURLEY DR, PORTNER TS et al. Clinical and humanistic outcomes of a lipid management programme in the community pharmacy setting. *J. Am. Pharm. Assoc.*, 2000, v.40, n.2, p.166-173.
10. PAULEY T, MARCROU R, RANDOLPH R. Physical assessment in the community pharmacy. *Am. Pharm.* 1995, v.35, n.5, p.40-49.
11. STRAND LM, MORLEY PC, CIPOLLE RJ et al. Drug-related problems: their structure and function. *DICP Ann. Pharmacother.* 1990, v.24, p.1.093-1.097.
12. WHO. El papel del farmacéutico en lo sistema de atención de salud. *Informe de reunião de la OMS*, Tokio, 1993, p.1-27.