

REVISTA DE LA O.F.I.L.

VOL. 13 - N° 3 - 2003

Editorial

Enseñar Farmacia en Latinoamérica

MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ

11

Originales

Suporte nutricional no doente oncológico

CARMINDA MARIA BENTO MARTINS

13

Utilização clínica dos radiofármacos

JORGE MANUEL PEREIRA

27

Medicamentos huérfanos: un gran avance asistencial

GALLEGO LAGO V, GOYACHE GOÑI MP, MÉNDEZ ESTEBAN ME,

HERREROS DE TEJADA A

33

Problemas relacionados con medicamentos: una revisión del concepto y su clasificación como elemento de resultado clínico de la farmacoterapia

MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ

43

Tratamiento de la tuberculosis: terapia con Rifampicina combinada en dosis fijas con otros fármacos de primera línea

SOSA M, BREGNI C

51

Tratamiento de la infección por el VIH: Terapias de combinación más frecuentes en los últimos tres años

BÉCARES MARTÍNEZ FJ, PUEYO VELASCO JI, CERVERA ACEDO C,

ORTEGA GÓMEZ JM, PIEDRA SÁNCHEZ F, MARTÍ BERNAL MC.

59



CONFIANZA

Empieza con “C” de **C**alidad y acaba con “A” de **A**tención

En Grupo Vita Hospitales mantenemos una relación de dedicación exclusiva al farmacéutico. **A**tendemos sus necesidades gracias a la **C**alidad de nuestro servicio, de nuestros productos y de la constante investigación y desarrollo.

Nuestra meta es atenderle con la máxima calidad.
Gracias por su confianza.

O.F.I.L.L.

REVISTA DE LA

Directora

Carmen Martí Bernal

Subdirector

José Manuel Ortega Gómez

Secretario de Dirección

Fernando Piedra Sánchez

Secretario de Redacción

Francisco Javier Bécares Martínez

Comité Editorial

Martha Nelly Cascavita. Colombia

Zully Moreno de Landívar. Bolivia

Francisco Selma Medrano. España

Comité de Redacción

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M^a José Faus Dader. GRANADA

T. Bermejo Vicedo. LEGANÉS

B. del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

F. Martínez Romero. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

J. M^a. González de la Riva Lamana. PAMPLONA

F.M. García Sánchez. SEGOVIA

J. Herrera Carranza. SEVILLA

Manuel Machuca. SEVILLA

M. Martínez Camacho. TOLEDO

A. García Ortiz. VALLADOLID



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

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

Vicepresidenta y Presidenta encargada

Martha Nelly Cascavita
Transv. 33 N° 114 A-22
Bogotá - Colombia
Telf. 57-1-6193111
Celular 57-3-3153392045
E-mail: ofilcolombia@yahoo.com

Presidenta anterior

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

EXPRESIDENTES

†**Juan Robayo**
Colombia/EE.UU.

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, 8
03002 Alicante. España
Tel. Colegio tardes (34) 965 209 549
Fax Colegio (34) 965 203 652
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

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

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

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

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

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

†**Guadalupe Solís Chavarín**
México

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

DELEGADOS

Argentina

José Pérez López
Fray Cayetano 290 Of. 2
(1406) Capital Federal
Argentina
Tel. y Fax: 54-11-4611-7783
E-mail: sanlufe@yahoo.com



Bolivia

Mª Ruth Delgadillo de Badani
Colegio de Bioquímica y Farmacia
Calle Loa nº 619
Tel. y Fax: (591-64)53039
Sucre

Brasil

Mario Borges Rosa
Rua Valdir Leite Pena 185
Apto 303
C.P. 31.140-420
Belo Horizonte. Minas Gerais
Brasil
Tel: 553134818698
E-mail: mariobr@uai.com.br



Colombia

Natividad Poveda Cabezas
Jefe Dpto de Farmacia Cardioinfantil
Calle 28 nº 36-23
Bogotá. Colombia
Tlnos: 5716774792 y 5712441707
E-mail: povedanati@hotmail.com

Costa Rica

Sonia Cruz Vega
Jefe de Sección Farmacia
Caja Costarricense de Seguro Social
San Antonio Coronado San José
San José- Costa Rica
Tel: (506) 295 2137
Fax: (506) 223 4959
E-mail: scruz@ccss.sa.cr
socruve@hotmail.com

Cuba

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

Chile

Pendiente de renovación

Ecuador

Mª del Carmen Sacoto de Rivera
Francisco de Miranda 487 y Avda. Brasil
Quito
Tels.: (593-2) 2920439 y (593-2) 2596155
Fax: (593-2) 2466476
E-mail: macarmensacoto@hotmail.com

España

Francisco Selma Medrano
Servicio de Farmacia
Hospital Arnau de Vilanova
San Clemente, 26
46015 Valencia

Guatemala

Norma Duarte
44 Avda. 5-12 Zona 7 Lomas de Rodeo
Guatemala Ciudad- Guatemala
Tlnos: 5024315540; 5022083152
E-mail: niduar@yahoo.com

Honduras

Joaquín Ochoa Valle
Flores Norte 3901 4ª. Calle
Tegucigalpa
Tegucigalpa- Honduras
Tel. y Fax: (504) 239-4280
Tel. particular: (504) 232-2162
E-mail: seresam@mayanet.hn



México

Victoria Jayme Ascencio
Dpto Sistemas Biológicos
Universidad Autónoma Metropolitana
Xochimilco. Calzada de Hueso 1100
Villa Quietud-Coyoacan
04960 México DF
Tel:5254837257. Tel/Fax:5254837437
Tel. particular:5255591460
E-mail: vjayme@cueyatl.unam.mx
vjayme@hotmail.com

Nicaragua

Mayra J. Ortega de Ruiz
Bello Horizonte, casa J-III-11
Managua-Nicaragua
Tel./Fax: (505) 249-5969

Panamá

Pendiente de renovación

Paraguay

M^a Elisa Rabito de Pino
Tte. Víctor Bereiro, 586
Asunción, Paraguay
Tel. casa: (595-21) 290398
Tel./Fax Hospital: (595-21) 290130
Fax: (595-21) 225054/(595-21)223358
E-mail: apino@sce.cnc.una.py

Perú

Mario Viñas Veliz
San Francisco de Asis 108, 2º piso
Urb. Las Brisas
Lima 1- Perú
Tel.: (51-1) 3377420
Fax: (51-1) 2661042
E-mail: mvinasv@ec-red.com
ofilperu@hotmail.com

Portugal

Jorge Manuel Gonçalves Aperta
Hospital Sousa Martins
Serviços Farmacéuticos
Av. Rainha D. Amélia, 104 - 6300-857 Guarda
Urbanização do Cabeco, lote 10-2º esq.
6300 Guarda-Portugal
Tel. Oficina (351) 271-200-336
Tel. Part. (351) 271-213453
Fax (351) 271-200339
E-mail: jorge-aperta@clix.pt

República Dominicana

Pendiente de renovación

El Salvador

Xiomara Cristina Rodríguez
Jefe de Servicio de Farmacia
Hospital Nacional San Rafael
Santa Tecla, Departamento de la Libertad
El Salvador
Tel: 5032281740 ext.123
Fax: 5032652148
E-mail: xiomararodriguez411@hotmail.com

Uruguay

Pendiente de renovación

Venezuela

Claudia Rivas de Cerezo
Residencia Camino Real Torre D piso 5
Apto. 5-4. Avda. Principal de la Pilas
Pueblo Nuevo, San Cristobal
Estado Tachira-Venezuela
Celular: 584167762581
E-mail: cayarc@hotmail.com

Directora de la Revista

Carmen Martí Bernal
Jefe de Servicio de Farmacia
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid - España
Tel. (34) 91 549 62 52
Fax (34) 91 550 49 50
E-mail: cmarti@fjd.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 ptos.
 - 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 y correo electrónico del primer firmante.

- d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:

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

- b) Palabras clave en español.

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

- d) Key words. Palabras clave en inglés.

Referencias

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

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

–Artículos procedentes de revistas

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

- a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis

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

Carmen Martí Bernal

Jefe de Servicio de Farmacia

Fundación Jiménez Díaz

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid - España

Telf: 34-915496252

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

Edita:

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

Coordinación editorial y preimpresión:

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

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

Telf: 34-915 537 462

Fax: 34-915 532 762

E-mail: ofil@ibanezyplaza.com

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

Impresión:

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

Calle del Vidrio, 12-14 - 28918 Leganés (Madrid)

EDITORIAL

- 11 Enseñar Farmacia en Latinoamérica
MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ

ORIGINALES

- 13 Soporte nutricional no doente oncológico
CARMINDA MARIA BENTO MARTINS
- 27 Utilização clínica dos radiofármacos
JORGE MANUEL PEREIRA
- 33 Medicamentos huérfanos: un gran avance asistencial
GALLEGO LAGO V, GOYACHE GOÑI MP,
MÉNDEZ ESTEBAN ME, HERREROS DE TEJADA A
- 43 Problemas relacionados con medicamentos: una
revisión del concepto y su clasificación como
elemento de resultado clínico de la farmacoterapia
MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ
- 51 Tratamiento de la tuberculosis: terapia con
Rifampicina combinada en dosis fijas con otros
fármacos de primera línea
SOSA M, BREGNI C
- 59 Tratamiento de la infección por el VIH: Terapias de
combinación más frecuentes en los últimos tres años
BÉCARES MARTÍNEZ FJ, PUEYO VELASCO JI, CERVERA
ACEDO C, ORTEGA GÓMEZ JM, PIEDRA SÁNCHEZ F,
MARTÍ BERNAL MC.

EDITORIAL

- 11 Teaching Pharmacy in Latin-America
MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ

ORIGINALS

- 13 Nutritional support in cancer patients
CARMINDA MARIA BENTO MARTINS
- 27 Clinical uses of radiopharmaceuticals
JORGE MANUEL PEREIRA
- 33 Orphan drugs: a big therapeutic advances
GALLEGO LAGO V, GOYACHE GOÑI MP,
MÉNDEZ ESTEBAN ME, HERREROS DE TEJADA A
- 43 Drug-related problems: concept revision and its
clasification as clinic result factor of the
pharmacotherapy
MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ
- 51 Tuberculosis treatment: therapy with Rifampicin
combined in fixed dose with other first line drugs
SOSA M, BREGNI C
- 59 HIV infection treatment: more frequent combined
therapies in the last three years
BÉCARES MARTÍNEZ FJ, PUEYO VELASCO JI, CERVERA
ACEDO C, ORTEGA GÓMEZ JM, PIEDRA SÁNCHEZ F,
MARTÍ BERNAL MC.

editorial

Enseñar Farmacia en Latinoamérica

Se dice con frecuencia que cada problema resulta ser en sí mismo una oportunidad de cambio. Los optimistas creen que nada es negativo de forma absoluta, sino que hasta detrás de la peor situación siempre hay una enseñanza que aprender.

El mundo vive momentos convulsos, algo hace pensar que estamos ante una situación de cambio. La profesión farmacéutica no es ajena a la evolución que se percibe y desde hace ya algún tiempo se está posicionando hacia una práctica profesional orientada al paciente y a una mayor responsabilidad en la obtención de resultados en salud.

Los cambios son hijos de la evolución de los profesionales que actúan en la práctica diaria, que se plantean nuevas preguntas e intentan responder a ellas con propuestas renovadas. Los pioneros abren caminos que luego deben ser asumidos por el conjunto de la profesión, para así dar respuesta colectiva a la necesidad que la sociedad demanda resolver.

En una profesión universitaria, es obvio que el cambio no puede llegar a ser nunca definitivo si la Universidad no está detrás, dando el espaldarazo definitivo al nuevo paradigma. Puede decirse que el cambio se hace definitivo cuando la Universidad asume la responsabilidad de tomar el timón que lo lleve a buen puerto.

Queda claro, pues, que el inicio de la evolución es tarea de profesionales pioneros y el éxito definitivo de la Universidad. Pero, ¿y en medio qué?; ¿qué pasa mientras esto sucede? En un proceso evolutivo los pasos no son tan claros como aparece en la teoría reseñada en las líneas previas. Ahí está la verdadera oportunidad para la Universidad en América Latina. Porque es el momento de nuevos pioneros, distintos de los profesionales. Es la hora de las Universidades que crean en el cambio y lo asuman como algo propio.

El ejercicio de la Atención Farmacéutica supone un cambio en el rol profesional del farmacéutico, pero también requiere de un viraje radical en la enseñanza de la farmacia, que supone una línea nueva de enseñanza añadida a las ya existentes,

MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ
Grupo de Investigación
en Farmacoterapia
y Atención Farmacéutica.
Universidad de Sevilla.

vigentes para aquellos farmacéuticos que no van a orientarse a la actividad asistencial.

La ascunción de la Atención Farmacéutica por la Universidad requiere reconocer que este movimiento ya es mayor de edad y tiene suficiente cuerpo de doctrina como para aceptar esta realidad. Muchas Facultades de Farmacia están empezando a plantearse que esto va en serio y ya se inician tímidas estrategias en esta dirección que, sin duda, abrirán las puertas del cambio.

Las Facultades de Farmacia españolas han efectuado cambios sustanciales en los últimos años en sus planes de estudio, variando en unos años lo que no habían hecho en muchos, y sin embargo, apenas ha redundado en el necesario redireccionamiento que la farmacia asistencial necesita. Hoy día no me cabe duda que el buen farmacéutico asistencial español, hospitalario o comunitario, se forma fuera de la Universidad. Y es que no basta con cambiar nombres a las asignaturas, no es suficiente con que la Botánica pase a llamarse Botánica Farmacéutica, sino que se necesitan realizarse intervenciones de mucho mayor calado que éstas, implicando a los profesionales, verdaderos protagonistas del nuevo papel que los farmacéuticos están intentando cumplir ante la sociedad. Y a día de hoy, el ejercicio profesional y la enseñanza en la Universidad son incompatibles, salvo en situaciones teóricamente contempladas y casi nunca cumplidas.

Por eso las Facultades de Farmacia de América Latina están en una posición ideal para dar cumplida respuesta al nuevo paradigma profesional. En mi experiencia latinoamericana he conocido grandes profesionales que son a la vez profesores de Universidad. He podido comprobar la existencia de numerosas farmacias universitarias, hospitalarias y comunitarias, a las que diariamente acuden pacientes reales a retirar medicamentos. Este modelo representa el entorno idóneo, junto a una mayor capacidad de cambio en los planes de estudio, que en país del primer mundo como España sería muy difícil, por no decir casi imposible, de poder implantar.

De ahí que, a día de hoy, enseñar farmacia en Latinoamérica representa una oportunidad de desarrollo de la profesión de la que apenas nadie del primer mundo latino podría presumir. Una línea nueva de trabajo, en la que además, no sería tan importante el factor dinero, que tanto lastra al desarrollo de la región.

Así que lo único que hace falta es que existan profesores-profesionales que crean en la idea, que asuman que el cambio es posible, que sólo hay que creer en él. Y yo estaré más que orgulloso de poder verlo, palparlo, y ¡cómo no!, disfrutarlo. Ojalá haya muchos que piensen que en esto, como en todo lo mucho que va a llegar, es el momento de Latinoamérica.

Suporte nutricional no doente oncológico

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:13-25

CARMINDA MARIA BENTO MARTINS

Assessora de Farmácia Hospitalar. Serviços Farmacêuticos
Hospital Distrital de Faro. Portugal

Resumo

A malnutrição é um problema comum em doentes com cancro, constituindo um prognóstico indicador de uma deficiente resposta à terapêutica e um aumento na morbidade e mortalidade.

A caquexia é a forma mais grave de desnutrição no doente oncológico e constitui um síndrome complexo e multifactorial, caracterizado por anorexia ou generalizada perda do apetite, com perda da massa gorda e muscular, alterações imunológicas e uma variedade de alterações metabólicas.

Um programa de avaliação nutricional e um aconselhamento precoce pelo dietista, são essenciais na indicação de um adequado suporte nutricional, bem como, constituem um alerta para a necessidade de instituir uma nutrição entérica ou parentérica.

O uso indiscriminado de nutrição entérica ou parentérica não está indicado em doentes oncológicos bem nutridos ou moderadamente mal nutridos.

O suporte nutricional em cuidados paliativos, deve ser baseado nos potenciais riscos da nutrição entérica e parentérica, bem como da própria vontade do doente e familiares.

Alguns fármacos têm sido utilizados com o objectivo de reverter a caquexia do doente oncológico.

Palavras chave: **Caquexia, Anorexia, Nutrição entérica, Nutrição parentérica, Doente oncológico.**

Correspondencia:
Carminda Maria Bento Martins
Serviços Farmacêuticos
Hospital Distrital de Faro
Rua Leão Penedo
8000 - FARO
e-mail: carminda-martins@clix.pt

Nutritional support in cancer patients

Summary

Malnutrition is a common problem in cancer patients and is a prognostic indicator for poor response to cancer therapy and increased morbidity and mortality.

Cachexia is a common problem in the clinical management of cancer patients, and refers to a complex, multifactorial syndrome characterized by anorexia, or generalized loss of appetite, weight loss with massive depletion of both adipose tissue and muscle mass, immune dysfunction, and a variety of metabolic alterations.

A simple nutritional assessment program and early counselling by a dietitian are essential to guide nutritional support and to alert the physician to the need for enteral or parenteral nutrition.

The indiscriminate use of conventional enteral and parenteral nutrition is not indicated in well-nourished cancer patients or in patients with mild malnutrition.

Nutritional support in palliative care should be based on the potential risks and benefits of enteral and parenteral nutrition, and on the patient's and family's wishes. Reversal of cachexia has been achieved by using several groups of agents.

Key Words: Cachexia, Anorexia, Enteral nutrition, Parenteral nutrition, Cancer patient.

Introdução

A malnutrição é ainda um problema frequente em doentes hospitalizados. Está associada com gastos tecidulares e disfunção orgânica, conduzindo a um aumento da morbilidade e a períodos de hospitalização mais prolongados.

A deterioração progressiva do estado nutricional é uma observação comum em doentes oncológicos, seja pela própria doença, seja pelos tratamentos que lhe estão associados.

A malnutrição no doente oncológico associa-se a uma deficiente resposta às intervenções terapêuticas, como a quimioterapia, radioterapia e cirurgia, com aumento da morbilidade e da mortalidade quando comparado com doentes bem nutridos.

A caquexia neoplásica é um síndrome caracterizado pela perda involuntária de peso com depleção da massa muscular e do tecido adiposo subcutâneo.

Num estudo multicentrico com mais de 3000 doentes oncológicos Dewys et.al. relataram uma substancial perda de peso em mais de 50% dos doentes. As neoplasias do aparelho digestivo, em geral, e as neoplasias do esófago, estômago e pâncreas em particular, encontram-se associadas a uma prevalência de malnutrição elevada, superior a 80% em algumas séries. Este facto é perfeitamente compreensível uma vez que o aparelho digestivo é o responsável pela ingestão, digestão e absorção dos diversos nutrientes. Igualmente, foi referenciada malnutrição em 40% dos doentes com neoplasias da mama e em 60% dos doentes com neoplasias do pulmão.

A alta incidência de desnutrição em doentes com neoplasias em órgãos independentes do tubo digestivo, dá ênfase ao facto de que a malnutrição no doente oncológico envolve alterações sistémicas e metabólicas.

A caquexia oncológica é caracterizada por perda de peso, perda de proteína muscular,

depleção das reservas lipídicas, anorexia, fraqueza e perturbações da homeostasia hormonal.

As causas da caquexia oncológica ainda não estão completamente compreendidas, mas sabe-se que são complexas e multifactoriais, podendo agrupar-se em 3 categorias principais: 1) inadequada ingestão; 2) alterações metabólicas; 3) respostas humoral e inflamatória específicas.

Diminuição da ingestão:

A diminuição da ingestão de alimentos em doentes neoplásicos pode resultar de alterações directas ou indirectas provocadas pelo tumor.

A anorexia primária ou secundária, a aversão alimentar, as alterações do olfacto ou do paladar e factores mecânicos que interfiram directamente com a ingestão alimentar são alguns dos factores responsáveis pela diminuição da ingestão.

A anorexia pode ter várias origens, nomeadamente, uma causa psicogénica secundária ao síndrome depressivo presente na maioria destes doentes. Uma outra explicação para a anorexia do doente oncológico poderá estar relacionada com uma alteração do perfil de aminoácidos circulante. O triptofano, um precursor da serotonina, é um determinante major do comportamento alimentar, estando o agravamento da caquexia relacionado com o aumento dos níveis plasmáticos deste aminoácido.

A aversão alimentar em relação a alimentos específicos pode surgir como reflexo condicionado secundário ao aparecimento de determinados sintomas quando da ingestão alimentar, p. ex., em doentes submetidos a quimio e/ou radioterapia com náuseas e vómitos intensos.

As alterações do olfacto e do paladar parecem estar relacionadas com uma variação dos limiares mínimos que despertam as sensações de doce e de amargo.

O atraso na digestão, provavelmente devido a um aumento do conteúdo intestinal, acarreta uma sensação precoce de saciedade.

Os factores mecânicos que interferem com a ingestão alimentar são mais óbvios para doentes com neoplasias do esófago ou do estômago, mas podem também existir em

doentes com doença peritoneal disseminada com crises de sub oclusão por envolvimento de ansas do delgado. Há ainda a considerar a diminuição da ingestão alimentar relacionada com a terapêutica realizada:

- Ressecções cirúrgicas: p. ex. ressecção extensa do intestino pode condicionar a absorção de fluidos e nutrientes, com o aparecimento de estomatites, queiloses, glossites e faringites.
- Quimioterapia: para além de causar aversão aos alimentos devido às náuseas e vómitos, também pode condicionar o aparecimento de mucosites mais ou menos graves que vão, por sua vez, condicionar a ingestão e absorção dos nutrientes.
- Radioterapia: pode provocar desidratação e malnutrição em doentes com neoplasias da cabeça e pescoço sujeitos a radioterapia, consequência do aparecimento de edemas e mucosites os quais causam disfagia e odinofagia.

Doentes sujeitos a radioterapia abdominal frequentemente apresentam episódios moderados de náuseas, emese, dor abdominal e diarreia, sintomas que desaparecem após a suspensão da terapêutica. Uma pequena percentagem de doentes, no entanto, pode estar sujeito a sintomatologia mais grave com o desenvolvimento de estrangulamentos gastrintestinais e fístulas, os quais originam graves deficiências nutricionais, necessitando suporte nutricional prolongado.

Na maioria dos doentes, principalmente numa fase avançada da doença, existe uma associação de diversos mecanismos responsáveis pela diminuição da ingestão alimentar. (Quadro 1)

Alterações metabólicas

Alterações no metabolismo das proteínas, hidratos de carbono, lípidos, minerais e vitaminas são generalizadas no doente oncológico.

Ainda que a anorexia seja o factor primordial na etiopatogenia da caquexia neoplásica, o aumento da ingestão calórica e proteica não consegue, na maioria das situações reverter esta situação. Pelo que, deve considerar-se a participação de factores adicionais. Foi sugerido que o consumo de nutrientes pelo tumor pudesse desempenhar um papel importante. No entan-

QUADRO 1

Factores que contribuem para a diminuição da ingestão de nutrientes

<p>Redução da ingestão: Anorexia Náuseas, vômitos Alterações olfacto e paladar</p> <p>Efeitos locais do tumor Odinofagia, disfagia Obstrução intestinal ou gástrica Saciedade precoce Malabsorção</p> <p>Factores psicossociais Depressão, ansiedade Aversão aos alimentos</p>	<p>Efeitos da terapêutica</p> <p>Cirurgia Alterações na mastigação e deglutição Síndrome pós-gastrectomia Insuficiência pancreática</p> <p>Quimioterapia Náuseas, vômitos Alterações olfacto e paladar Estomatite, mucosite Diarreia</p> <p>Radioterapia Odinofagia, disfagia Xerostomia, mucosite Fístulas, estrangulamentos</p>
---	---

to, reconhece-se hoje que a massa tumoral não tem, regra geral, dimensões suficientes que possam provocar isoladamente a perda de peso e as alterações metabólicas do hospede.

Metabolismo energético

Consoante o tipo de neoplasia o metabolismo basal nos doentes oncológicos que apresentam caquexia pode estar reduzido, normal ou aumentado.

Verifica-se um aumento do gasto energético em doentes com neoplasias do pulmão, da cabeça e pescoço, sarcomas, leucemias, linfomas e tumores gástricos. Uma diminuição do gasto energético observa-se em tumores pancreáticos. Em doentes com cancro do cólon foi observado um metabolismo basal normal.

O aumento do gasto energético parece estar associado com o estadio da doença e com a diminuição da ingesta.

Parece evidente que enquanto que nos indivíduos normais existe uma redução do metabolismo durante o jejum, esta resposta adaptativa não parece estar presente nos doentes oncológicos malnutridos e hipermetabólicos. Assim, nos doentes oncológicos, a diminuição da ingestão alimentar com consequente desnutrição não é acompanhada de uma redução do metabolismo.

Estudos que avaliaram o consumo energético antes e depois de ressecções cirúrgicas curativas, encontraram, regra geral, uma normalização deste parâmetro após a ablação do tumor primitivo.

Igualmente, foram verificadas significativas diminuições do gasto energético em doentes submetidos a quimioterapia que responderam positivamente ao tratamento, quando comparados com doentes sem resposta à terapêutica, os quais não apresentavam alterações no metabolismo basal.

Metabolismo proteico

As principais alterações no metabolismo proteico incluem: aumento do turnover proteico; diminuição na síntese proteica com aumento do catabolismo a nível muscular; aumento da síntese hepática, principalmente na produção de proteínas secretoras e de fase aguda; perda incrementada de azoto, com balanço azotado negativo e alterações do aminograma plasmático.

Alguns autores referiram alterações específicas no aminograma do doente oncológico, nomeadamente, diminuição dos níveis plasmáticos de valina e leucina e aumento de triptofano. O aumento do triptofano livre no plasma pode ter um importante papel na anorexia e deficiente ingestão de nutrientes.

O triptofano é um precursor directo da serotonina cerebral. O sistema serotoninérgico representa uma função reguladora na alimentação, estimula o centro hipotalâmico responsável pela saciedade. O aumento da relação triptofano/aminoácidos neutros, que competem para o transporte através da barreira hematoencefálica, ao terem um transportador comum, pode ter como consequência uma diminuição do apetite.

Metabolismo dos hidratos de carbono

Têm sido observadas importantes alterações no metabolismo dos hidratos de carbono no doente oncológico, nomeadamente, intolerância à glicose e resistência periférica à insulina.

As células neoplásicas metabolizam a glicose por via, predominantemente anaeróbia com grande produção de lactato. Posteriormente, este é transformado em glicose pela gluconeogénese hepática- Ciclo de Cori. Esta via metabólica encontra-se associada a um balanço energético negativo uma vez que a via da glicólise anaeróbia produz apenas 2 moléculas de ATP enquanto que a regeneração de glicose por via da gluconeogénese requer 6 moléculas de ATP.

Estudos humanos e animais demonstraram que esta glucogénese não é suprimida pela administração exógena de glicose, como sucede no indivíduo normal, o que tem sido atribuído a uma maior afluência de precursores de gluconeogénese como sejam a alanina, o glicerol e o lactato.

A intolerância à glicose no doente oncológico, provavelmente está relacionada com uma resistência periférica à insulina. Alguns estudos observaram que esta resposta anormal à sobrecarga de hidratos de carbono com resistência periférica à insulina, desaparecia com a ressecção cirúrgica curativa das neoplasias.

Metabolismo dos lípidos

O metabolismo dos lípidos também se encontra alterado neste síndrome de desnutrição. Doentes oncológicos com perda de peso apresentam um turnover de glicose e de ácidos gordos aumentado, sugerindo um aumento da lipólise. O aumento desta, encon-

tra-se acompanhada por uma hipertrigliceridémia, provavelmente relacionada com uma supressão da actividade enzimática da lipoproteína lipase, possivelmente modulada pela citocina TNF- α .

A mobilização de ácidos gordos ocorre antes da perda de peso, o que sugere que há produção de factores mobilizadores dos lípidos (LMF), tanto pelo tumor, como pelos tecidos hospedeiros.

Assim, o metabolismo lipídico dos doentes oncológicos caracteriza-se por uma lipólise aumentada, clarificação plasmática de triglicéridos diminuída, a que se associa ainda, uma oxidação aumentada de ácidos gordos. Esta última vai resultar numa produção aumentada de glicerol o qual vai servir de substracto à via da gluconeogénese.

As citocinas na etiopatogenia da caquexia neoplásica

As citocinas são produzidas pelos macrófagos e linfócitos em resposta ao crescimento tumoral e regulam muitas das alterações metabólicas e nutricionais que ocorrem no doente oncológico. Numerosas citocinas, incluindo o TNF- α (Tumor Necrosis Factor), a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6), o interferão γ (INT γ), entre outros, estão envolvidos na etiologia da caquexia neoplásica.

O TNF- α , por acção ao nível do sistema nervoso central (SNC), tem um efeito anorexiantes, diminuindo a ingestão alimentar. Para além destes efeitos aumenta a lipólise, inibe a actividade da lipoproteína lipase e outras enzimas que promovem a lipogénese, e intensifica a hipertrigliceridémia.

O TNF- α contribui para a caquexia neoplásica e o estado hipercatabólico por aumento da termogénese, consumo de oxigénio e do turnover proteico.

A IL-1 demonstrou possuir efeitos semelhantes ao TNF- α , actuando igualmente ao nível do SNC. Esta interleucina induz anorexia, perda de peso e hipoalbuminémia, aumentando a lipólise por supressão da lipoproteína lipase.

A IL-6 tem também um papel importante no desenvolvimento da caquexia oncológica, actuando em conjunto com outros factores de caquexia. Regula as vias de degradação pro-

teica, estando envolvida com a depleção da massa muscular. Para além disso, é o principal indutor da síntese hepática de proteínas de fase aguda.

O INT γ tem efeitos semelhantes ao TNF- α no metabolismo lipídico, nomeadamente inibição da lipoproteína lipase e diminuição da síntese proteica, actuando de forma sinérgica com o TNF- α na indução da caquexia.

Recentemente, Todorov et.al., isolaram em animais com tumores experimentais um peptidoglicano responsável pelo catabolismo do músculo esquelético. Este peptidoglicano purificado provoca um intenso catabolismo proteico in vivo. Está presente na urina de doentes com caquexia neoplásica, mas não é detectado em indivíduos saudáveis, em doentes traumáticos e desnutridos, nem em doentes neoplásicos com peso estável. As implicações clínicas destes dados continuam por averiguar.

Uma vez que as citocinas regulam os níveis de leptina circulante, poder-se-ia supor que esta teria alguma acção mediadora sobre o desenvolvimento da caquexia neoplásica.

Um estudo realizado por Tomoi Sato et.al, sugere que a leptina não está relacionada com o início da caquexia, mas pode estar implicada na sua manutenção.

Dado que existem poucos estudos e algumas controvérsias, são necessárias novas investigações de modo a esclarecer o exacto papel da leptina neste contexto.

Quando pretendemos correlacionar níveis de produção ou concentrações circulantes de citocinas com alterações clínicas ou metabólicas observadas em animais ou doentes neoplásicos, é importante recordar que não existe, em geral, produção de uma única citocina mas antes a secreção de diferentes tipos de citocinas, algumas delas com acção antagónica em relação às outras no que se refere, p. ex., ao metabolismo intermediário dos lípidos e dos hidratos de carbono. Por outro lado, estes mediadores caracterizam-se por actuar por via parácrina ou autócrina por oposição à via endócrina, hormonal. Daí que elas possam desempenhar um papel regulador importante a nível local sem, no entanto, serem detectadas alterações a nível sistémico, circulante.

Avaliação Nutricional

As técnicas de avaliação nutricional incluem a avaliação subjectiva global, os parâmetros antropométricos e os parâmetros laboratoriais.

Avaliação subjectiva global

Inclui a anamnese onde é importante o registo de situações que aumentam o risco de deficiências globais ou específicas, como sejam as ressecções cirúrgicas prévias de segmentos do tubo digestivo (gastrectomia ou ressecção ileal) e os hábitos alcoólicos quantificados. É igualmente importante a avaliação da ocorrência de perdas de peso recentes, bem como queixas do estado geral como fadiga fácil e anorexia.

No exame físico deve-se prestar atenção ao aspecto geral, trofismo das massas musculares e espessura do panículo adiposo.

Parâmetros antropométricos

O peso actual, apesar de ser importante deve ser avaliado com cuidado uma vez que pode ser muito influenciado pelo estado de hidratação e pela distribuição de fluidos entre os compartimentos intra e extracelulares.

Vários estudos sugerem que perdas de peso superiores a 10% nos últimos 6 meses são um factor de prognóstico negativo, estabelecendo-se uma relação directa com o aumento da morbidade e da mortalidade, bem como com um prolongar do tempo de internamento.

A espessura do panículo adiposo e o perímetro do braço, são outros parâmetros antropométricos que reflectem as reservas em tecido adiposo e em massa muscular, e que também poderão ser úteis na avaliação do estado nutricional do doente oncológico.

Parâmetros laboratoriais

As concentrações séricas de proteínas como a proteína transportadora do retinol, a transferrina sérica, a pré-albumina e a albumina podem ser utilizadas na estimativa do grau de depleção da proteína visceral.

A relação entre a malnutrição e os níveis séricos de proteínas está relacionado com o estado de hidratação do doente e as semividas individuais das referidas proteínas.

A albumina sérica é a principal proteína visceral, transportadora de numerosos metabolitos e fármacos, e em que concentrações bai-

QUADRO 2

Classificação da nutrição do doente

Classe A	Classe B	Classe C
<p>–Bem nutrido (sem perda de peso, ingestão adaptada às necessidades, sem sinais de malnutrição).</p> <p>–Aumento recente de peso.</p>	<p>–Perda ponderal >5% num mês.</p> <p>–Sem estabilização ou ganho ponderal.</p> <p>–Diminuição da ingestão alimentar.</p> <p>–Pequena diminuição do tecido celular subcutâneo.</p>	<p>–Sinais óbvios de malnutrição (atrofia das massas musculares, diminuição da espessura do pâncreo adiposo subcutâneo).</p> <p>–Evidência clara de perda de peso.</p>

xas têm sido associadas a um aumento da morbidade e da mortalidade.

A transferrina e a albumina ao terem semi-vidas longas (aproximadamente 8 e 20 dias), a diminuição das suas concentrações séricas estão relacionadas com longos períodos de deficiências nutricionais.

Por outro lado, as concentrações baixas de albumina podem estar associadas a inúmeras outras situações que não a malnutrição, como sejam a insuficiência hepática e o síndrome nefrótico.

A pré-albumina e a proteína transportadora do retinol, ao terem semi-vidas mais curtas (2-3 dias e 10 a 12 horas) reflectem alterações mais recentes nos aportes nutricionais.

É de realçar que todas estas proteínas são sintetizadas no fígado, e concentrações baixas podem reflectir alterações a nível da síntese hepática.

A função imunitária, nomeadamente da imunidade celular, constitui um outro parâmetro útil na avaliação nutricional, apesar de que no doente oncológico a depressão do estado imunitário pode estar relacionado com a doença de base ou com as terapêuticas imunossupressoras realizadas, sem que possam significar necessariamente malnutrição.

Na década de 80 foi desenvolvido um método designado por PG-SGA (Patient Generated – Subjective Global Assessment), como método capaz de identificar doentes em risco de desen-

volver malnutrição. Este questionário foi posteriormente modificado e adaptado para doentes oncológicos no Fox Chase Cancer Center. Uma vez completado o questionário, o doente deve ser classificado em bem nutrido (A), malnutrição moderada (B) ou malnutrição grave (C), de acordo com parâmetros definidos no quadro 2.

Baseado no grau de deficiência nutricional basal e no risco inerente à terapêutica instituída, a intervenção preconizada pode ir desde o simples aconselhamento dietético até uma intervenção profiláctica com suporte nutricional artificial, entérico ou parentérico.

Suporte Nutricional no Doente Oncológico

Vários estudos demonstraram que a malnutrição nos doentes oncológicos é um sinal de mau prognóstico, associado a maior probabilidade de complicações médicas e cirúrgicas.

Os principais objectivos da instituição da terapêutica nutricional no doente oncológico serão:

1. manter o estado nutricional ou mesmo reverter a malnutrição calórico-proteica.
2. diminuir a morbidade, melhorar a sobrevivência e a qualidade de vida

A terapêutica nutricional pode ser usada como adjuvante da terapêutica antineoplásica ou com o objectivo de administrar nutrientes a doentes que pela sua patologia estão incapacitados de manter uma adequada ingestão de alimentos.

Os nutrientes podem ser administrados por via oral, enteral ou parenteral.

Nutrição Oral

A recomendação dietética pode aumentar significativamente os aportes calórico-proteicos orais no decurso do tratamento ou de cuidados paliativos, mesmo quando não se observa alterações significativas no peso ou na albuminemia do doente.

A utilização de suplementos é a modalidade de eleição quando os aportes calórico-proteicos são insuficientes.

Existe uma variabilidade de suplementos orais comercializados com variações no tipo de proteína, densidade energética, osmolaridade, conteúdo em lactose, glúten e fibra e com diversos sabores. Normalmente, estes suplementos devem ser servidos frios, de modo a atenuar o sabor, no entanto, podem ser administrados de acordo com as preferências do doente.

Nutrição Entérica (NE)

A NE é preferida relativamente à nutrição parentérica (NP), uma vez que esta preserva a integridade da mucosa intestinal evitando a translocação bacteriana. Igualmente, é um método com menos complicações e mais económico do que a NP.

Relativamente à alimentação oral, a NE apresenta algumas vantagens, nomeadamente a possibilidade de nutrir doentes com obstruções gastrintestinais (tumores da orofaringe, esófago ou estômago), através da colocação da sonda para além da zona obstruída. Os nutrientes podem ser administrados lentamente, permitindo um longo período de absorção particularmente útil em doentes com uma limitada capacidade absorptiva. Este facto é vantajoso em doentes com extensas ressecções de intestino ou com lesões da mucosa intestinal provocada pela quimioterapia ou radioterapia.

Consoante se trate de suporte nutricional de longa ou curta duração, deve-se optar pela colocação de uma sonda nasogástrica ou nasojejunal, ou pela utilização da gastrostomia ou jejunostomia. (fig. 1)

Normalmente opta-se por utilizar dietas poliméricas, no entanto se for diagnosticado

um síndrome de malabsorção pode optar-se pela utilização de dietas oligoméricas.

A nutrição entérica administrada no pré-operatório a doentes malnutridos pode contribuir para diminuir as complicações pós-operatórias.

Dois estudos demonstraram uma diminuição da incidência de lesões agudas provocadas pela radiação e enterite quando administradas formulações semi-elementares a estes doentes.

Alguns estudos sugerem que a adição de ácidos gordos omega-3, glutamina, arginina e nucleótidos às soluções de NE podem proporcionar benefícios imunológicos e metabólicos.

Nutrição Parentérica Total (NPT)

A NPT é uma opção a considerar-se quando não é possível nutrir o doente por via oral ou enteral.

A indiscriminada utilização da NPT em doentes oncológicos apresenta poucos ou nenhuns benefícios. Em algumas situações, pode inclusivamente apresentar mais riscos, aumentando a morbidade.

A administração de NPT a doentes bem nutridos ou moderadamente malnutridos, submetidos a quimioterapia ou radioterapia, não apresenta benefícios, principalmente quando a ingestão de nutrientes por via oral é a adequada.

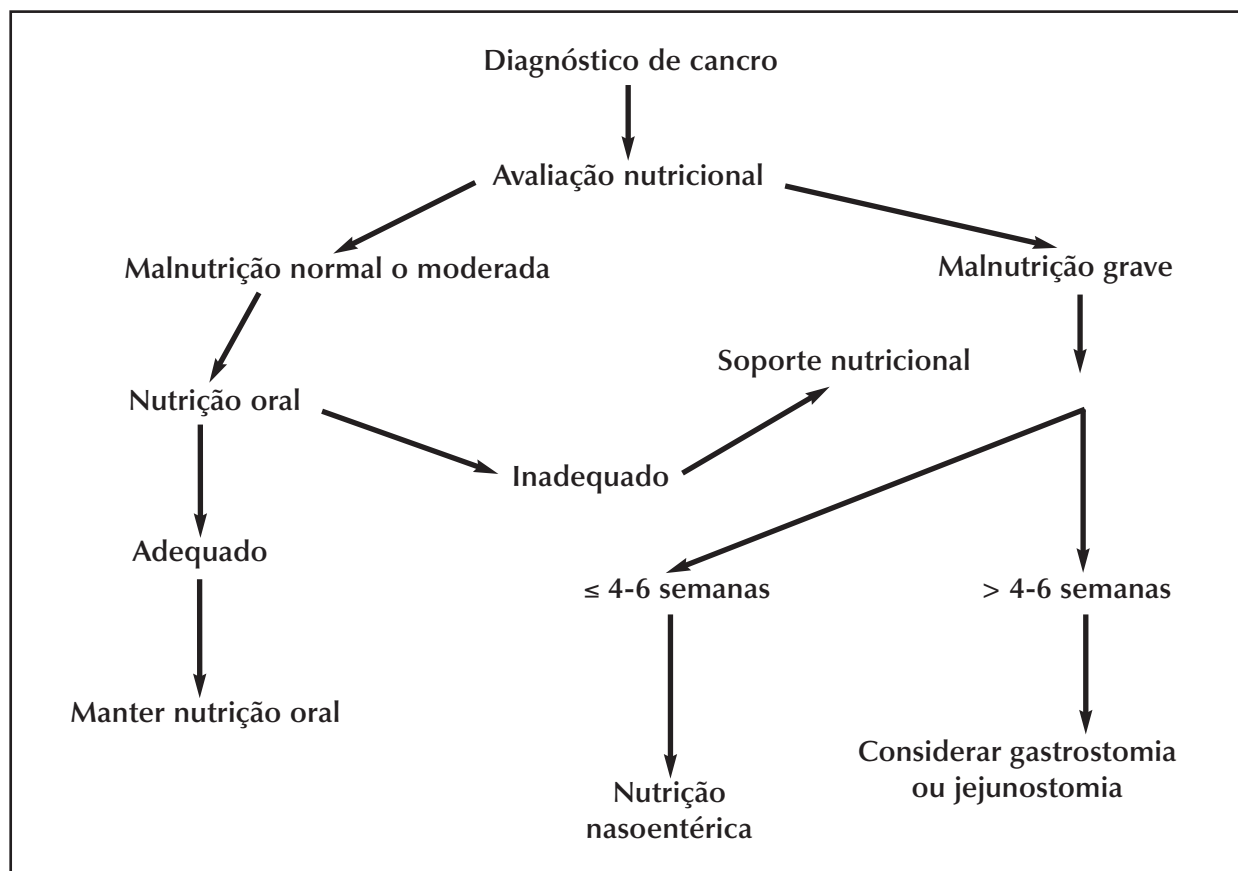
De acordo com as recomendações de ASPEN, a utilização da NPT só se justifica em doentes com aportes nutricionais insuficientes por períodos superiores a 10 a 14 dias.

Aportes calórico-proteicos

Os aportes calóricos no doente oncológico estão dependentes do tipo de neoplasia, bem como de factores de agressão adjacentes, como sejam febre e sépsis.

Segundo as recomendações da ASPEN, as necessidades energéticas basais em doentes sem uma significativa perda de peso variam entre 25-35 Kcal/Kg/dia. Doentes sujeitos a transplante de medula óssea (TMO) ou submetidos a elevadas doses de quimioterapia podem apresentar necessidades energéticas basais variando entre 130% e 150% do valor determinado. Dos aportes energéticos 30 a 40% das calorias totais devem ser fornecidos na forma de lípidos.

FIGURA 1



As necessidades proteicas variam de acordo com o estado catabólico do doente. O aporte de azoto óptimo é difícil de determinar no doente oncológico. Apesar da divergência de opiniões são considerados suficientes valores de 200 – 300 mg/Kg/dia ou seja 1,2 – 2,0 g de proteína/Kg/dia. Quanto à relação Kcal/g azoto, o valor não deve superar os 150 sendo referidos igualmente valores de 100-120.

Nutrição Entérica versus Nutrição Parentérica

As duas técnicas são semelhantes em termos de melhoria dos parâmetros nutricionais como sejam o peso corporal, a massa gorda, o balanço azotado e os parâmetros imunológicos. Estes resultados provavelmente dependem da duração e do “timing” do suporte nutricional, do tipo de tumor e da rapidez de crescimento do mesmo, bem como da eficácia da terapêutica antineoplásica concomitante.

Os raros estudos controlados que compa-

ram a NE com NP, referem uma melhoria do balanço azotado e balanços normais de potássio, magnésio, fósforo e cloro com a NP, enquanto parece ser a NE que promove melhorias na resposta imune. As ligeiras diferenças e as ténues vantagens da NP, sugerem a utilização preferencial da NE no doente oncológico com um tracto gastrointestinal relativamente intacto. (fig. 2)

Quando Utilizar o Suporte Nutricional

Pré – operatório

Doentes malnutridos sujeitos a cirurgia gastrointestinal apresentam um alto risco de morbidade e mortalidade. Alguns estudos demonstraram que o suporte nutricional proporciona benéficos efeitos metabólicos, reduz o risco de infecção, a morbidade e a mortalidade. No entanto, os resultados são controversos devido às metodologias utilizadas, como sejam as variações dos estados nutricionais antes da

cirurgia, a dimensão reduzida dos grupos estudados, a inadequada randomização, a desigualdade dos grupos controle utilizados e o inadequado suporte nutricional.

O suporte nutricional nunca deve provocar um atraso de uma cirurgia urgente.

Quimioterapia

Os efeitos tóxicos dos fármacos antineoplásicos podem influenciar os resultados da quimioterapia, limitando o uso de regimes terapêuticos mais agressivos.

Dois meta-análises demonstraram que doentes oncológicos sem uma evidente malnutrição não beneficiam do suporte nutricional associado à quimioterapia.

Doentes bem nutridos não apresentam qualquer benefício com a administração de NP durante a quimioterapia, estando inclusivamente sujeitos a sofrer infecções nosocomiais associadas à administração desta. As referidas meta-análises não demonstraram qualquer benefício em termos de sobrevivência, resposta do tumor ou toxicidade, aumentando, em compensação, o risco de infecções e complicações metabólicas.

Estas conclusões foram parcialmente confirmadas pelos consensos americanos (ASPEN (American Society for Parenteral and Enteral Nutrition), NIH (National Institutes of Health), ASCN (American Society for Clinical Nutrition)), os quais contra-indicam a utilização rotineira da NE e NP durante a quimioterapia.

Transplante de Medula Óssea (TMO)

A NP é frequentemente utilizada no TMO devido às alterações da mucosa intestinal, problemas digestivos, a impossibilidade de alimentação oral, e o risco de agravamento das manifestações digestivas pela administração da NE. É igualmente utilizada em situações de deficiente tolerância à NE e como suplemento aos insuficientes aportes por via oral ou enteral.

Radioterapia

A radioterapia ao induzir severa malnutrição vai diminuir a resposta à terapêutica. Assim, doentes candidatos a radioterapia devem ser sujeitos a uma avaliação nutricional, iniciando precocemente um suporte nutricional.

Cuidados Paliativos

Existem grandes controversas na utilização

de suporte nutricional em doentes neoplásicos, com especial realce para doentes em fase terminal.

A escolha entre NP e NE é problemática. O risco de infecção e tromboflebites associados à administração por veia central ou mesmo periférica é elevado dada a manipulação do catéter em meio pouco favorável. No entanto, o acesso central normalmente é bem aceite, sendo possível a sua utilização como alternativa à entubação ou gastrostomia.

Devem igualmente ser considerados os problemas estéticos e psicológicos. A sonda nasogástrica pode deteriorar a imagem e consequentemente a qualidade de vida do doente, para o qual é questionável a validade do suporte nutricional. Frequentemente, a NE é vista pelo doente e pela família como um tratamento puramente paliativo, contrariamente à NP. Estes aspectos psicológicos devem ser tidos em consideração quando é iniciado um suporte nutricional ambulatorio, enquadrado nos cuidados paliativos.

O suporte nutricional não tem qualquer indicação quando o doente entra na fase terminal da doença, devendo ser substituído pela administração de fluidos intravenosos.

No estudo realizado por Torelli et al. com o objectivo de determinar a validade do uso de NPT em doentes oncológicos terminais com uma limitada esperança de vida, foi verificado que a administração de NP nestes doentes não influenciava a qualidade de vida, nem a morbilidade e mortalidade.

Apesar da NP ser dispendiosa e com elevadas complicações, continuam a existir razões subjectivas para o seu uso em doentes terminais, nomeadamente razões de ordem ética, religiosa ou emocional.

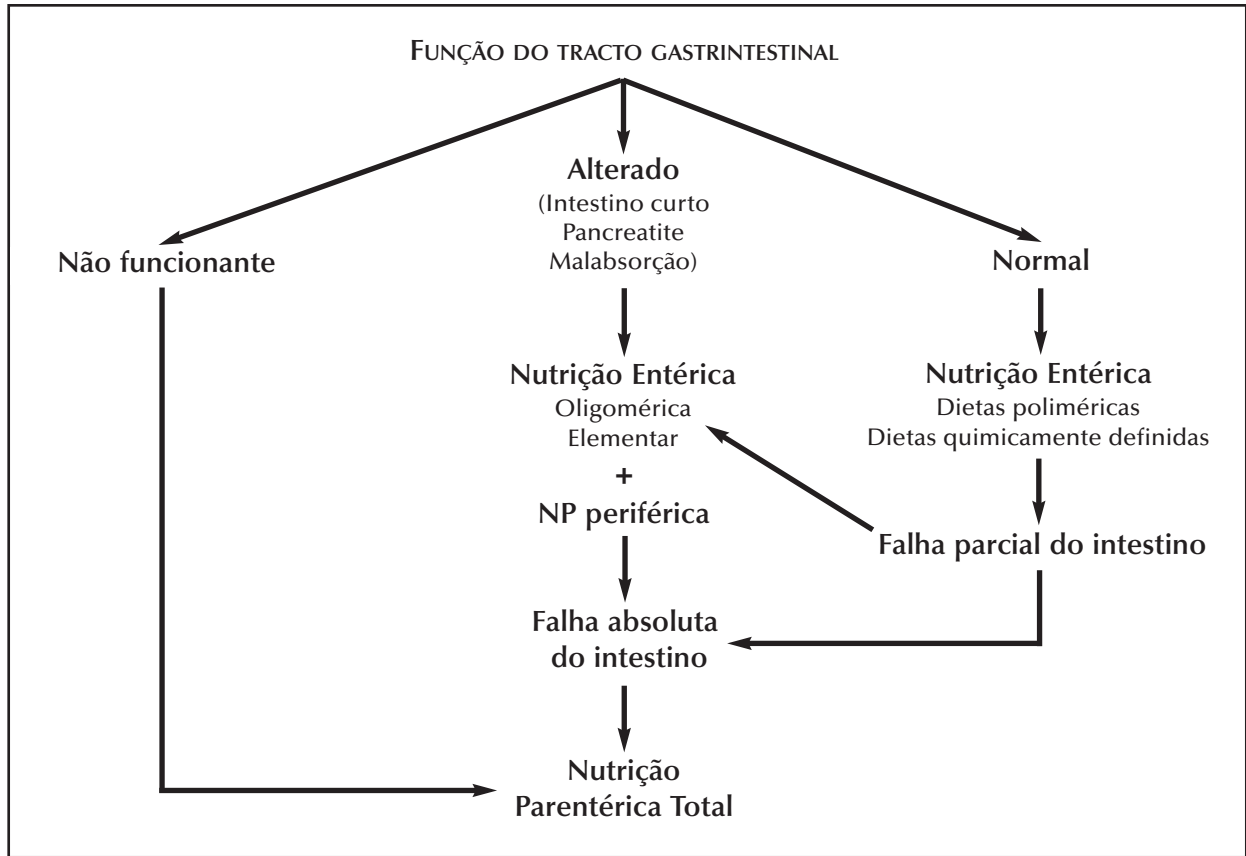
Imunonutrientes

Alguns dos nutrientes estudados são a L-arginina, os ácidos gordos essenciais especialmente o ácido eicosapentanoico, os nucleótidos e a glutamina.

Arginina

É um aminoácido não essencial estando os seus níveis reduzidos em situações de stress devido a uma inadequada síntese endógena. A L-arginina tem efeitos benéficos

FIGURA 2



no metabolismo proteico em doentes neoplásicos devido à sua função como precursora da prolina e hidroxiprolina na síntese do colagénio.

A suplementação com este aminoácido tem demonstrado efeitos benéficos na resposta imune.

Ácidos gordos essenciais

Os ácidos gordos poliinsaturados (AGPI) ω -3 (eicosapentanóico e docosahexaenóico), constituem uma fonte lípidica alternativa com potenciais efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Em particular o ácido eicosapentanóico (EPA) compete com o ácido araquidónico pelos sistemas enzimáticos responsáveis pela síntese de eicosanóides. Os eicosanóides derivados do EPA (p.ex. PGE3, TxA3, LTB4 (leucotrieno tetraenóico)) têm acções pro-inflamatórias e vasoactivas muito mais atenuadas o que as dos eicosanóides derivados do ácido araquidónico.

Por mecanismos mal esclarecidos, os AGPI ω -3 podem modificar a produção de determinadas citocinas envolvidas na inflamação e na produção de caquexia.

Em modelos experimentais de trauma, sépsis e cancro, a administração de AGPI ω -3 mostrou-se efectiva e termos de diminuição do catabolismo, melhoria do balanço azotado e da função imune.

Gogos et al. efectuaram um estudo randomizado e prospectivo em 60 doentes com tumores sólidos, tendo-se verificado um aumento da sobrevivência no grupo que incluía doentes bem nutridos e malnutridos, quando suplementada a dieta com vitamina E e ácidos gordos poliinsaturados ω -3.

Nucleótidos

Foi demonstrado que os nucleótidos melhoram a função imune e conferem resistência às infecções bacterianas e fúngicas.

A administração de nucleótidos na forma de ácido poliadenilico-poliuridilico promo-

vem um aumento da sobrevivência em doentes com neoplasias do estômago e mama. No entanto, estes resultados não foram observados em doentes com neoplasias colorectais.

Glutamina

A glutamina é o aminoácido mais abundante no organismo, sendo o substrato preferencial para células de divisão rápida como linfócitos, macrófagos e células do epitélio intestinal. Igualmente é activamente consumida pelo rápido crescimento do tumor, o que vai provocar uma depleção deste aminoácido, situação que ocorre maioritariamente na fase avançada da doença, quando o doente sofre perda de peso. A depleção deste aminoácido favorece a ocorrência de complicações infecciosas e a baixa tolerância à terapêutica antineoplásica.

A suplementação da NE e NP com glutamina promove uma melhoria da integridade da mucosa intestinal, reduz a incidência de translocação bacteriana e melhora o balanço azotado.

A suplementação da NE com glutamina em animais proporcionou uma protecção contra a toxicidade associada à radioterapia e quimioterapia.

Uma vez que é um substrato preferencial das células intestinais, este aminoácido deve ser evitado em situações de neoplasias do cólon e do intestino.

Terapêutica Farmacológica da Caquexia Neoplásica

A maior parte dos estudos sugerem que a caquexia dos doentes oncológicos resulta de uma combinação de uma menor ingestão com uma alteração do metabolismo dos vários nutrientes, as quais parecem ser mediadas por moléculas produzidas pelo próprio tumor ou em resposta a este.

Corticosteróides:

Foram as primeiras substâncias a ser utilizadas no tratamento da caquexia do doente oncológico. Um dos inconvenientes em relação à utilização destes fármacos advém do facto de o seu efeito ser, muitas vezes, de curta duração, e dada a probabilidade de provocarem atrofia muscular, esta terapêutica não é recomendada no tratamento da anorexia.

Ciproheptadina:

Trata-se de um fármaco antagonista dos receptores da serotonina.

Num ensaio controlado, duplamente cego em doentes oncológicos com anorexia intensa ou caquexia neoplásica, não foi possível demonstrar um aumento de peso significativo com a utilização deste fármaco, embora alguns destes estudos sugiram um aumento do apetite numa pequena fracção de doentes.

Acetato de Megestrol:

É um progestagénico de síntese, sendo provavelmente o fármaco mais estudado e utilizado no tratamento da caquexia neoplásica. Doses de 160 mg a 1600 mg/dia proporcionam melhorias no apetite e ganho ou manutenção do peso.

Os efeitos secundários mais frequentes observados são edemas periféricos (secundários a retenção hidro-salina) e acidentes tromboembólicos, mas que são raramente observados e apenas com doses superiores a 800 mg/dia.

Outros fármacos têm sido testados como promissores no tratamento da caquexia neoplásica:

- Dronabinol: pela sua acção antiemética.
- Talidomida: mecanismo de acção desconhecido. In vitro inibe a produção de TNF- α pelos macrófagos e modula o sistema imunitário.
- Hidrazina: inibidor do fosfoenolpiruvato-carboxiquinase, a qual inibe in vitro a gluconeogénese.
- Pentoxifilina: diminui a secreção de TNF, aumenta o apetite e promove ganho de peso (dados não confirmados).
- Melatonina: hormona pineal que regula o ritmo circadiano, tem sido recentemente estudado no tratamento da caquexia neoplásica.

Conclusões

A malnutrição é um problema frequente no doente oncológico, o qual afecta de forma negativa a qualidade de vida e a sobrevivência deste. Esta resulta de processos multifactoriais envolvendo interacções entre o hospedeiro e o tumor, bem como os efeitos secundários das terapêuticas antineoplásicas.

As anomalias do metabolismo intermediário do doente oncológico, são em parte res-

ponsáveis por uma ausência de resposta satisfatória a medidas de suporte nutricional artificial.

Assim, preconiza-se uma avaliação e intervenção nutricionais profiláticas, antes do doente se desnutrir substancialmente.

O uso indiscriminado de suporte nutricional especializado não está indicado em doentes oncológicos bem nutridos ou moderadamente malnutridos submetidos a cirurgias, quimioterapia ou radioterapia, em quem a adequada ingestão oral deve ser antecipada.

O senso comum indica-nos que o jejum não pode manter o estado nutricional melhor do que um adequado aporte nutricional e que da manutenção do jejum no doente oncológico, não podemos esperar melhor qualidade de vida e evolução do que com um adequado suporte nutricional.

Bibliografia

- Andreyev H J N, Norman A R, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies?. *Eur J Cancer* 1998 ; 34 :503 – 9.
- Archer M C. Cancer and diet En: Ziegler E, Filer L J, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington: ILSI Press, 1996: 482 – 87.
- A.S.P.E.N. Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. *Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients*. *JPEN* 2002; 26: 82SA – 85SA.
- Bloch A S, Charuhas P M. Cancer and Cancer Therapy En: Gottschlich M M, Fuhrman M P, Hammond K A, Holcombe B J, Seidner D L, eds. *The Science and Practice of Nutrition Support*. Dubuque: Kendall/Hunt Publishing Company, 2001: 643 – 61.
- Bozzetti F. Nutrition support in patients with cancer En: Payne-James J, Grimble G K, Silk D B A, eds. *Artificial nutrition support in clinical practice*. 2th ed. London:Greenwich Medical Media Ld, 2001: 641-680.
- Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L, Crippa F. Artificial nutrition in cancer patients: which route, what composition?. *World J Surg* 1999; 23: 577 – 83.
- Braunschweig C, Gomez S, Sheean P M. Impact of declines in nutritional status on outcomes in adult patients hospitalised for more than 7 days. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 1316 – 22.
- Chima S, Barco K, Dewitt M L A, Maeda M, Teran C, Mullen K D. Relationship of nutritional status to length of stay, hospital costs, and discharge status of patients hospitalised in the medicine service. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 975 – 78.
- Dewys W D, Begg C, Lavin P T, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *The Am J Med* 1980; 69: 491-7.
- Giacosa A, Frascio F, Sukkar S G, Roncella S. Food intake and body composition in cancer cachexia. *Nutrition* 1996; 12: S20 – S23.
- Klein S, Koretz R L. Nutrition support in patients with cancer: what do the data really show?. *Nutr Clin Pract* 1994; 9: 91 – 100.
- Mutlu E A, Mobarhan S. Nutrition in care of the cancer patient. *Nutr Clin Care* 2000; 3: 3-23.
- Nitenberg G, Raynard B. Nutritional support of the cancer patient: issues and dilemmas. *Crit Rev Oncol Hemat* 2000; 34: 137-68.
- Ottery F D. Cancer cachexia prevention, early diagnosis, and management. *Cancer practice* 1994; 2: 123 – 31.
- Ottery F D. Supportive nutrition to prevent cachexia and improve quality of life. *Sem Oncol* 1995; 22: 98 – 111.
- Ottery F D. Definition of standardized nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: S15-S19.
- Ottery F D. Supportive nutritional management of the patient with pancreatic cancer. *Oncology* 1996; 10: 26 – 32.
- Rivadeneira D E, Evoy D, Fahey T J, Lieberman M D, Daly J M. Nutritional support of the cancer patient. *Cancer J Clin* 1998; 48: 69-80.
- The Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 525 – 32.
- Tisdale M J. Cancer anorexia and cachexia. *Nutrition* 2001; 17: 438 – 42.

Utilização clínica dos radiofármacos

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;2:27-31

JORGE MANUEL PEREIRA

Responsável do Laboratório de Radiofarmácia
Serviços Farmacêuticos, Laboratório de Radiofarmácia, Serviço de Medicina Nuclear
Hospitais da Universidade de Coimbra. Portugal

Resumo

As características dos radiofármacos tais como: a estrutura química, física e a propriedade química, lipofilicidade, são factores que determinam a sua biodistribuição total ou parcial.

A utilidade clínica de um dado radiofármaco, como agente diagnóstico (estudos de imagem e funcionais) ou terapêutico depende da sua distribuição in vivo.

Palavras chave: Biodistribuição, Propriedades químicas, Radiofármaco, Radionúclido.

Clinical uses of radiopharmaceuticals

Summary

Characteristics of radiopharmaceuticals as chemical structure, physical and chemical properties e.g., charge and lipophilicity, are factors that total or partially determine their biodistribution.

The clinical usefulness of a given radiopharmaceutical, as a diagnostic (imaging and functional studies) or a therapeutic agent depends of its in vivo management.

Key Words: Biodistribution, Chemical properties, Radiopharmaceutical, Radionuclide.

Correspondencia:
Veiga, Jorge Manuel Pereira
Responsável do Laboratório de Radiofarmácia
Hospitais da Universidade de Coimbra
Coimbra, Portugal
e-mail: jveiga@huc.min-saude.pt

Introdução

O radiofármaco corresponde a um composto químico marcado com um radionúclido e preparado na forma conveniente para uso humano. Este medicamento deverá apresentar acção diagnóstica ou produzir resultados terapêuticos, sendo geralmente administrado em pequenas quantidades, numa única dose, sem produzir efeitos farmacológicos. O radiofármaco é constituído por um radionúclido e parte química, que deverá apresentar localização rápida no órgão alvo, metabolização e excreção eficientes de forma a aumentar o contraste da imagem e diminuir a dose de radiação absorvida pelo doente. O acto de marcar corresponde à incorporação de um radionúclido numa substância química para obtenção de um radiofármaco extemporâneo. Aquando da utilização de radiofármacos em diagnóstico, dever-se-á optar pela selecção do radionúclido, tendo em vista a finalidade de imagem, minimizar a dose de radiação para o doente e estar de acordo com as características de detecção da instrumentação. O radionúclido utilizado deverá apresentar um $t_{1/2}$ físico baixo compatível com o estudo biológico pretendido. Sendo assim, o $t_{1/2} = 1h$, apesar de apresentar uma baixa dose de radiação não pode ser usado em estudos fisiológicos ou funções metabólicas que demoram meses. O $t_{1/2}$ do radionúclido deverá ser $0,693 \cdot T_{obs}$ em que T_{obs} é o intervalo de tempo entre o tempo de administração do radionúclido e o tempo ao qual a medição ou imagem a ser realizada.

Os radiofármacos considerados ideais deverão apresentar facilidade de produção, rapidez de obtenção, baixo custo e semi-vida efectiva suficientemente curta para diminuir a taxa de exposição do doente à radiação, mas suficientemente longa para permitir finalizar o processamento da imagem.

Os radionúclidos raramente são usados na forma química simples, mas pela incorporação numa variedade de compostos químicos, com características bioquímicas, fisiológicas e metabólicas favoráveis. Para radiofármacos utilizados em diagnóstico pela imagem deverá ser incorporado um radionúclido emissor gama com emissão fotónica 100-300KeV. Em terapêutica recorre-se a radioisótopos com

emissão alfa ou beta, em que a emissão gama em simultâneo é ideal para imagens com localização do radiofármaco, permitindo o controlo pós-terapêutico.

Material e método

O ^{99m}Tc com $t_{1/2} = 6h$ apresenta emissão de raios gama de 140KeV, com pequena emissão de radiação corpuscular, sendo obtido em gerador de $^{99}Mo/^{99m}Tc$. O ^{99m}Tc possui baixo período de semi-desintegração físico, mas suficientemente longo para a obtenção de imagem (6,02h), com energia monocromática de 140KeV (88%) Este apresenta boa penetração tecidual, sem a presença de emissão alfa ou beta. O pertecnato de sódio é eluído do gerador na valência +7. Este deverá ser reduzido para um estado de valência inferior antes de reagir com o composto químico pretendido. O agente redutor mais utilizado é o ião estanhoso (Sn^{2+}). A formulação do fármaco contém geralmente um agente redutor, composto químico (a ser marcado) e aditivos, que facilitam a reacção química e estabilizam o produto final. Os componentes são inicialmente dissolvidos em solução, liofilizados e armazenados em atmosfera de azoto ou gás inerte (diminui a oxidação do Sn^{2+}) em vidro estéril e apirogenado.

Os radiofármacos são substâncias químicas contendo elementos radioactivos (radionúclidos) na sua estrutura. A entidade química determina a biodistribuição do fármaco e o elemento radioactivo emite radiação permitindo a obtenção da imagem em termos de diagnóstico (gama ou X) ou como terapêutica (alfa ou beta). O radionúclido utilizado em diagnóstico deverá emitir raios gama monocromáticos (de única energia), com energia entre 100-300KeV. O limite superior da energia desejada dos raios gama é a consequência das características de detecção da câmara de cintilação, usada por rotina. A energia dos raios gama é elevada, permitindo a penetração no organismo mas leva também à interacção com o detector, diminuindo por conseguinte a sua sensibilidade. O limite inferior da energia desejada dos raios gama deverá ser elevada, pois há a atenuação destes raios no

doente. Os raios gama deverão ser capazes de penetrar o corpo do doente, devendo a sua energia ser elevada de maneira a ser transmitida ao exterior do corpo do doente. O radionúclido deverá ser económico e obtido numa forma física e química não contaminada.

O desenvolvimento dos radiofármacos é realizado em várias vertentes, nomeadamente estudos químicos, em que se estabelece o melhor método de radiomarcagem do químico, definindo as melhores condições de marcação e estabilidade, e determinar a natureza e extensão das impurezas radioquímicas. A distribuição animal e os estudos de toxicidade, procuram determinar a biodistribuição do material marcado, estabelecendo níveis de segurança (radioactividade como massa do químico usado em quantidades vestigiais) dos radioquímicos que são administrados aos humanos sem risco. Procura-se estabelecer o padrão de distribuição (órgão principal ou tecido de captação) da radioactividade, a diferentes tempos, após a administração do radioquímico em animais considerados normais (controlo) e naqueles em condições patológicas apropriadas. Há que estimar o tempo óptimo para imagem depois da administração do radiofármaco e a dose de radiação dispensada aos vários tecidos. A biodistribuição do radiofármaco em animais pode ser diferente da esperada em humanos, daí que se utilizem os estudos iniciais (fase I) para estabelecer padrões de distribuição, tempo de clearance, modo de excreção e tempo óptimo de imagem para o radiofármaco. Na fase II, incluem-se doentes com patologias conhecidas, dando evidência da segurança e prova inicial de diagnóstico ou eficácia terapêutica, estimando a dose de radiação disponível aos vários tecidos humanos. Na fase III, uma grande quantidade de doentes é estudada a fim de se estabelecer a utilidade (segurança e eficácia) do agente. O radiofármaco não deverá produzir efeitos farmacológicos, pois as doses administradas variam entre os picogramas e os nanogramas (10^{-12} g- 10^{-9} g/Kg de peso corporal), não desenvolvendo reacções adversas (3 para $10^4 - 10^6$ administrações).

O uso humano implica a necessidade da realização de testes de controlo de qualidade.

O radiofármaco deve conter apenas o radionúclido desejado. Não é possível evitar alguma contaminação com outros radionúclidos, sendo esta, no entanto, desejável a pequeno nível. Esta dificulta a obtenção da informação diagnóstica, aumentando a dose de radiação, podendo degradar a qualidade da imagem. O ^{123}I é difícil de produzir sem a presença do radiocontaminante ^{124}I . O ^{124}I aumenta significativamente a dose de radiação para o doente e degrada a qualidade da imagem devido à energia gama de elevada energia. A quantidade de impurezas é dada geralmente como KBq (mCi) de radiocontaminante por KBq (mCi) ou MBq (mCi) do radionúclido desejado. Quando não há limites prescritos, a dose de radiação para o doente proveniente do radiocontaminante deverá ser inferior a 10% em relação ao radionúclido de interesse. Esta, no entanto, não é constante com o tempo. O $t_{1/2}$ físico do radionúclido desejado é inferior ao do radiocontaminante, havendo degradação da pureza radionuclídica com o tempo. O $t_{1/2}$ do ^{124}I é superior ao $t_{1/2}$ do ^{123}I , daí que a pureza radionuclídica é óptima na altura de produção do radionúclido e torna-se inferior com o acondicionamento. O radionúclido forma vários compostos com um dado produto químico, daí ser importante que determinado radiofármaco exista na forma química desejada. As impurezas radioquímicas deverão ser determinadas. A pureza radioquímica é geralmente elevada no início, mas ao longo do tempo pode não ser estável, como resultado da acção da radiação ou da natureza do químico em si. O acondicionamento deverá ser realizado convenientemente, de acordo com as instruções do produtor. A albumina do soro humano radioiodada utilizada como agente de pool sanguíneo, pode encontrar-se 99% pura quando preparada na altura. Com o tempo, algum do radioiodo fica livre devido ao acondicionamento à temperatura ambiente, interferindo com o estudo pretendido. Esta, é geralmente determinada por cromatografia em camada fina ou em papel. Os químicos interferentes existentes deverão ser compatíveis entre si *in vitro* e seguros para o doente, não devendo alterar a função *in vivo* do químico principal. A formulação deverá ser livre de qualquer contaminação microbiana.

Discussão e conclusão

O ^{99m}Tc apresenta características físicas bastante atractivas, permitindo a preparação de uma grande variedade de químicos marcados, sendo o mecanismo de marcação não totalmente conhecido. Este existe na forma de $\text{Na}^{99m}\text{TcO}_4$, sendo facilmente obtido no laboratório, a partir do gerador de $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$. A marcação de químicos é realizada através da redução prévia do pertecnetato a tecnécio iónico (geralmente +4) e complexação com a forma química desejada. O agente redutor mais frequente é o cloreto estanhoso (SnCl_2). O $t_{1/2}$ físico do ^{99m}Tc é pequeno (6,02h), o que permite o processo de marcação extemporâneo. A marcação é muito simplificada, pois há kits químicos estéreis e livres de pirogénios, contendo as formas químicas desejadas pré misturadas, existentes em estado liofilizado, em atmosfera inerte de azoto, não contendo, no entanto, o radionúclido. A marcação extemporânea de um composto químico particular, corresponde geralmente em introduzir unicamente uma quantidade conhecida de ^{99m}Tc pertecnetato estéril e livre de pirogénios no interior do kit, apresentando o composto marcado, de uma maneira geral, a capacidade de ser utilizado ao fim de poucos minutos. Este deverá apresentar eficiência de marcação, estabilidade in vitro e in vivo elevadas. A eficiência de marcação corresponde à % da radioactividade total presente no kit que é ligada à molécula apropriada ou composto. A radioactividade que não se liga ao composto desejado é a impureza radioquímica. As impurezas radioquímicas mais frequentes para o tecnécio, são, respectivamente, pertecnetato livre (não reduzido) e reduzido/hidrolisado (reduzido mas não ligado ao composto de interesse). O tecnécio forma frequentemente um colóide com o excesso de estanho do kit. A estabilidade in vitro determina o tempo de acondicionamento sem alteração significativa, permitindo que o composto marcado seja usado num número de doentes a várias tempos. Dever-se-á recorrer ao uso de uma solução de pertecnetato livre de oxidantes e na ausência de ar, pois o oxigénio do ar introduzido inadvertidamente no frasco de reacção durante o processo de marcação é

um poderoso oxidante, reagindo com o agente redutor, competindo com o ^{99m}Tc pertecnetato para o agente redutor. A estabilidade in vitro pode ser aumentada com o uso de conservantes existentes no frasco de marcação e pelo acondicionamento do material marcado a baixas temperaturas. A estabilidade in vitro do composto marcado é diferente da estabilidade in vitro do kit frio ou da do composto químico em si. A estabilidade in vivo determina o estreitamento entre a distribuição do composto radiomarcado no sistema biológico e a do composto não marcado. A distribuição do composto marcado, deverá ser semelhante à do composto não marcado, durante pelo menos a duração do estudo.

A selecção da parte química apresenta um interesse bem marcado. Esta não deverá apresentar toxicidade nas quantidades desejadas, devendo a escolha da substância bioquímica ou farmacêutica no radiofármaco ser ditada pelos requisitos da distribuição ou localização no órgão ou compartimento. A captação pelo órgão ou sua parte em condições normais, difere substancialmente da captação em condições patológicas, permitindo a existência de uma razão alvo/não alvo bastante diferente. A elevada razão implica o aumento do contraste da imagem, permitindo facilmente a visualização da doença. Para facilitar a selecção do componente bioquímico, dever-se-á ter atenção a variantes fisiológicas e químicas que afectam a distribuição e a localização das drogas nos tecidos; via de administração, fluxo sanguíneo para órgãos e tecidos e extracção dos tecidos. Os radiofármacos são quase sempre administrados por via endovenosa, daí que é fundamental que se apresentem estéreis e apirogenados. Geralmente as drogas ou químicos ligam-se fortemente às proteínas do plasma, permanecendo no sangue durante um longo período de tempo (horas ou dias), localizando em menor extensão em tecidos que ligam menos às proteínas plasmáticas. A extracção da droga ou químico da circulação e sua localização nos tecidos pode ocorrer de várias maneiras: difusão simples, filtração por pequenos poros nas membranas, transporte activo, ligação a receptor, fagocitose. Existem variados mecanismos de localização dos radiofármacos no

organismo, tais como: transporte activo (captação pela tiróide e cintigrafia com iodo), localização compartimental (cintigrafia de pool sanguíneo com albumina do soro humano, estudos de plasma, determinações do volume eritrocitário), troca simples ou difusão (cintigrafia articular com ^{99m}Tc -MDP), fagocitose (cintigrafia hepatoesplénica, cintigrafia da medula óssea com radiocolóides), bloqueio dos capilares (cintigrafia pulmonar com macroagregados, com tamanho 8-75mm, estudos de perfusão, com injeccção intra-arterial de macroagregados), sequestração celular (cintigrafia esplénica com eritrócitos fragilizados), ligação receptor/anticorpo-antígeno (cintigrafia tumoral com receptores da somatostatina ^{111}In -pentetreótido).

Bibliografia

1. Nordic guidelines. Nordic Council on Medicines. Radiopharmacy, Preparation and control of radiopharmaceuticals in hospitals. Uppsala, 1989.
2. C. B. Sampson ed. Textbook of Radiopharmacy. Theory and Praticce. Gordon and Breach Science Publishers. London, 1990.
3. Gordon and Breach Science Publishers. C. B. Sampson ed. Textbook of Radiopharmacy. Theory and Praticce. London, 1990.
4. K. Kristensen, E. Norbygaard ed. Safety and efficacy of radiopharmaceuticals. Martinus Nijhoff Publishers. Boston, 1984.
5. Gopal B. Saha. Fundamentals of Nuclear Pharmacy. Springer-Verlag. New York, 1984.

Medicamentos huérfanos: un gran avance asistencial

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:33-41

GALLEGO LAGO V*, GOYACHE GOÑI MP*, MÉNDEZ ESTEBAN ME*, HERREROS DE TEJADA A***

Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre. Madrid. España

* Farmacéutico adjunto

* * Jefe del Servicio de Farmacia

Resumen

Los medicamentos huérfanos introducirán la mayoría de los avances terapéuticos en los próximos años, debido al descenso de la innovación general y el crecimiento de la investigación en terapia de enfermedades raras, esto último debido a los incentivos económicos de los que pueden beneficiarse. En el presente trabajo hacemos una revisión del marco legal en el que se enmarca la investigación y desarrollo de este tipo de fármacos, así como las características de las enfermedades a las que van destinados. Además determinamos el papel del farmacéutico en la utilización racional de los medicamentos huérfanos.

Palabras clave: Medicamento huérfano, Enfermedad rara, Legislación, Farmacia hospitalaria.

Orphan drugs: a big therapeutic advances

Summary

Orphan drugs will provide, in the next years, most of the advances in therapeutics. This is due to the generalized continuous decrease in the grade of innovation of new drugs, and the increase in the investigation about the therapy of rare diseases since incentives are being offered on the matter so as to obtain profits.

In this work we show a review of the legislation about the investigation and development of these drugs, as well as the characteristics of rare diseases to which they are designated. And also we establish performing the role that should be played by the pharmacist in the rational use of orphan drugs.

Key words: Orphan drug, Rare disease, Legislation, Hospital pharmacy

Correspondencia:

V. Gallego

Servicio de Farmacia. Hospital 12 de Octubre.

Avda de Córdoba s/n.

20841. Madrid (España)

e-mail: vgallego.hdoc@salud.madrid.org

Introducción

Una de las características de los denominados “medicamentos huérfanos”, es que resulte improbable el que su comercialización genere suficientes beneficios como para justificar la inversión necesaria para su desarrollo. Sin embargo, a partir de los cambios en las políticas sanitarias de distintos países, entre los que se encuentran los miembros de la Unión Europea y, por tanto España, se ha potenciado enormemente el desarrollo de este tipo de fármacos, gracias a los incentivos económicos de los que pueden beneficiarse.

De hecho, mas de la mitad de los medicamentos que la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) examinará hasta el año 2006, serán “huérfanos”, debido al descenso de la innovación general y el crecimiento de la investigación en terapia de enfermedades raras.

Por ello, es importante que el farmacéutico en general y el de hospital en particular conozca el marco legal en el que se encuentra la investigación, desarrollo y utilización de este tipo de fármacos, así como sus características y las de las enfermedades a que van destinados, ya que introducirán la mayoría de los avances terapéuticos en los próximos años.

Perspectiva histórica de la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos

Que la unión hace la fuerza, es un dicho común que se hace realidad cuando hablamos de medicamentos huérfanos, ya que fue la creación de una coalición de asociaciones de pacientes afectados bajo el acrónimo NORD (National Organization for Rare Diseases) en Estados Unidos, la que forzó un cambio legislativo que llevó a la publicación de la Orphan Drug Act (Ley de Medicamentos Huérfanos) dictada en 1983, convirtiéndose este país en el primero que desarrolló una legislación específica sobre este tipo de fármacos. Esta Ley es, en realidad, un programa cuyo objetivo principal es incentivar de diversas maneras (especialmente a través de rebajas fiscales y de exclusividad en la comercialización del fármaco) la investigación y el desarrollo de estos medicamentos para prevenir, diagnosticar o curar

enfermedades raras. La buena acogida con que la industria farmacéutica en general y la biotecnológica en particular recibió estas medidas legislativas, se ha puesto de manifiesto a lo largo de los años, ya que veinte años después de la publicación de la Ley, la FDA ha aprobado 200 medicamentos y 900 más están en distintos estados de desarrollo, frente a los 10 tratamientos nuevos para enfermedades raras desarrollados antes del año 1983. Hay que tener en cuenta que la legislación estadounidense, a diferencia de la vigente actualmente en Europa, entiende de una forma más amplia el término de “medicamento huérfano”, incluyendo bajo dicha definición fármacos, productos biológicos, vacunas, preparados dietéticos y otros productos sanitarios, lo cual permite que puedan recibir financiación como si se tratasen de verdaderos medicamentos.

De esta forma comenzaron a aparecer en el mercado medicamentos con un importante valor terapéutico, pero con un alto precio, por lo que las asociaciones de pacientes a través del Congreso norteamericano propusieron modificar la Ley inicial, con el fin de que las compañías mantuvieran precios bajos y que existiese una competitividad entre ellas si el medicamento era útil, aunque estas enmiendas no llegaron a ser admitidas, debido a la presión de la industria farmacéutica al comprobar el éxito que tuvieron los primeros “medicamentos huérfanos”.

El hecho de que otros países tuvieran que pagar los altos precios que las industrias señalaban, determinó que sus gobiernos legislaran sobre este tipo de medicamentos, como por ejemplo Japón. En España, el primer texto legal que hace referencia a los medicamentos huérfanos, aunque sin denominarlos de esta manera, es la Ley del Medicamento en el artículo 34 del capítulo 2º, Título II. En este artículo se definen “medicamentos de elevado interés terapéutico” como “aquellos que siendo necesarios para determinados cuadros o patologías de escasa incidencia, existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional” y estipula que “ el gobierno, para asegurar el abastecimiento de medicamentos sin interés comercial, podrá adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, régimen económico, fiscal y de distribución y dispensa-

ción. Sin embargo, es la Unión Europea la que abordó finalmente este problema, a través de distintas directivas que deben ser interpretadas de acuerdo a las características de la legislación propia de cada país miembro, por lo que se ha luchado para conseguir una regulación que tenga validez similar en todos Estados y no pueda ser objeto de interpretaciones particulares. Estas directivas conforman la normativa legal en la que se enmarca la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos y que revisaremos a continuación.

Definición y características de los medicamentos huérfanos. Marco legal actual en Europa

A finales de 1999, se aprobó la European Regulation on Orphan Drugs (Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999. DOCE L 18 de 22 de enero de 2000, sobre medicamentos huérfanos, que es el referente legislativo básico en materia de regulación de este tipo de fármacos en Europa. Según este reglamento, un medicamento se considerará huérfano si cumple las características siguientes:

Que se destine a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que afecte al menos a cinco personas por cada diez mil en la Comunidad

O bien que se destine al tratamiento de una enfermedad grave o que produzca incapacidades y cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo y que sus beneficios sean significativos para los afectados por la enfermedad que se trate.

Además y asemejándose a la Orphan Drug Act estadounidense, establece una serie de incentivos con el fin de favorecer la investigación y desarrollo de estos medicamentos. Para ello, la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) se encarga de examinar, a través de su Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) creado en abril de 2000, las solicitudes de designación de "huérfano" para un medicamento efectuadas por personas o empresas que desean desarrollar medicamentos para enfermedades poco comunes. Este Comité es el primero de carácter institucional de la Unión Europea en el que figuran como miembros de pleno derecho representantes de

las organizaciones de pacientes, uno de los cuales ostenta el cargo de vicepresidente.

Las fases del procedimiento de designación de un medicamento como huérfano se resumen en la tabla 1.

Una vez designado un medicamento como huérfano, la empresa que pretende desarrollarlo, puede acceder a los siguientes incentivos:

- 1.- Investigación subvencionada por la Unión Europea: Las organizaciones que desarrollan medicamentos huérfanos pueden aspirar a subvenciones de programas e iniciativas de la comunidad o los estados miembros destinados a apoyar la investigación y el desarrollo, incluidos los programas marco comunitarios, aunque no hay una subvención específica para la investigación y desarrollo de este tipo de fármacos.
- 2.- Asistencia en la elaboración de protocolos: La EMA podrá prestar asesoramiento científico con vistas a optimizar el desarrollo del medicamento, así como orientar en la preparación de un expediente que cumpla los requisitos reglamentarios.
- 3.- Acceso al procedimiento centralizado de comercialización: Los medicamentos huérfanos acceden de forma directa al procedimiento centralizado de la EMA para solicitar la autorización comercial.
- 4.- Exención de tasas: La EMA tiene la potestad de eximir de tasas a los medicamentos huérfanos. La reducción de tasas es valedera para todas las actividades centralizadas incluidas las tasas de solicitud de comercialización y las de asistencia a la elaboración de protocolos.
- 5.- Exclusividad: Los medicamentos huérfanos gozarán de exclusividad comercial (incluso sobre productos similares) durante los diez años siguientes a la concesión de la autorización de comercialización, excepto si el laboratorio da su consentimiento a un segundo fabricante o cuando no pueda suministrar suficiente cantidad de dicho medicamento o cuando aparezca un medicamento similar más seguro, eficaz o clínicamente superior con respecto al que se ha beneficiado de la exclusividad. La exclusividad podrá retirarse una vez terminado el sexto año a petición de un Estado miembro, si éste demuestra que ya no satisface las

condiciones de designación como “huérfano”, o si su precio resulta excesivamente elevado.

Sin embargo en esta normativa no quedaban claros algunos conceptos fundamentales para que un medicamento pudiera ser considerado como huérfano. Por ello, se publicó el Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril, DOCE L 103, de 28 de abril por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos “medicamento similar” y “superioridad clínica”. Los puntos más interesantes que se recogen en esta normativa son los siguientes:

- 1.- La solicitud de declaración de un medicamento como huérfano puede hacerse en cualquier fase del desarrollo del fármaco y, en caso de que ya esté comercializado para una indicación, se podrá pedir la declaración de “huérfano” para una nueva.
- 2.- Se concreta la forma de demostrar que un medicamento se destina al tratamiento de una enfermedad de baja prevalencia
- 3.- Se define el concepto de medicamento similar y superioridad clínica, superioridad que debe ser demostrada, frente a otros medicamentos existentes en el mercado, para acceder a la declaración de medicamento huérfano y por tanto a los incentivos económicos que ésta trae consigo.

Medicamentos huérfanos y enfermedades raras: características

Como hemos comprobado, la definición de medicamento huérfano es sencilla y generalmente aceptada. No ocurre lo mismo a la hora de definir las enfermedades a las que van destinados los tratamientos con este tipo de fármacos, ya que varían dependiendo del país y del criterio en el que estén basadas. Desde un punto de vista económico, una “enfermedad rara” es aquella que no tiene un tratamiento efectivo, ya que la industria farmacéutica es reacia a desarrollar proyectos de investigación sobre medicamentos que traten enfermedades poco frecuentes, pues es difícil rentabilizar esa inversión, y, además, la gravedad de estas patologías suponen un alto coste sanitario y social.

Pero si nos basamos en criterios epidemiológicos que son los utilizados habitualmente, una enfermedad rara o huérfana o de baja prevalencia es según la Organización Mundial de la Salud (OMS) “toda condición patológica que afecta entre 650 y 1.000 personas por millón de habitantes”. Sin embargo como hemos apuntado previamente, la legislación de cada país establece este límite de una forma más o menos amplia. Así en Estados Unidos, se considera enfermedad rara aquella que afecta a menos de 200.000 personas lo que equivale a 1 caso por cada 1.200 personas. Sin embargo en Europa, se establece un límite menos amplio (la enfermedad debe afectar a menos de 185.000 personas, lo que equivale a 1 caso por cada 10.000 personas) lo que ha provocado las quejas por parte de las asociaciones europeas de pacientes afectados.

Según la OMS, existen actualmente unas 5.000 enfermedades raras en el mundo, lo que correspondería al 10% de las enfermedades que padece el hombre, pudiéndose decir que entre el 6 y el 8% de la población de un país estará afectada por tales enfermedades. De ellas el 80% son genéticas, un 50% se manifiestan durante la infancia y el 50% afectan al sistema nervioso.

Las enfermedades raras tienen en común las siguientes características:

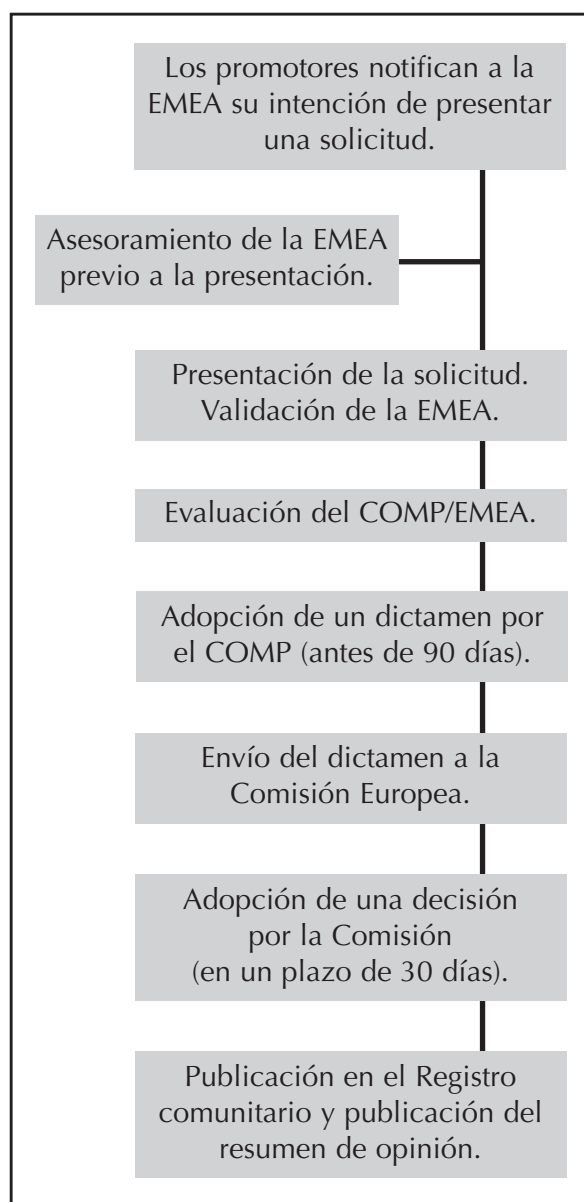
- 1.- Difícil diagnóstico. En general el diagnóstico en estos pacientes llega tarde, ya que muchas de estas enfermedades no son expresivas clínicamente hasta que una serie de síntomas se aúnan para configurar un síndrome, en general progresivo y por lo tanto se tarda tiempo en obtener la información necesaria para establecer un diagnóstico correcto. Así, en Estados Unidos se observó que el 33% de los casos se diagnosticaban en un periodo que oscila entre 1 y 5 años a partir de la aparición de los síntomas y en 15% después de los seis años.
- 2.- Baja prevalencia: Como se ha podido apreciar en la definición de “enfermedad rara”, éstas se caracterizan por tener una baja prevalencia. Sin embargo, a pesar de su baja frecuencia, en conjunto afectan a un gran número de personas. Se estima que en Estados Unidos existen unos 20 millones de afectados, aunque la prevalencia es prácti-

camente desconocida debido a la escasez de datos epidemiológicos

- 3.- Dificultad para conocer su frecuencia real en un área geográfica o en una población, dado que no existen sistemas de notificación de casos, tanto a nivel internacional como nacional, por lo que la mayor parte de las estimaciones de las que se dispone en la actualidad son imprecisas. A esto se añade la falta de estudios epidemiológicos, la falta de métodos específicos para controlar a los afectados, además de las distorsiones que sufre la información desde la recogida de datos hasta su análisis. Una de las conclusiones del I Congreso Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos celebrado en Sevilla en el año 2000, apunta la necesidad de crear registros de enfermos, a fin de permitir la investigación clínica y epidemiológica, con las garantías legales y éticas necesarias.
- 4.- No están generalmente incluidas en la ICD (International Classification of Diseases) de la OMS
- 5.- Alto coste económico, sanitario y social: el frecuente número de ingresos hospitalarios de estos pacientes, así como el apoyo económico a las familias, consume una importante cantidad de los recursos sanitarios, públicos y privados
- 6.- Dependencia del área geográfica considerada: así, algunas de las enfermedades raras consideradas como tales en nuestro medio, se dan con elevada frecuencia en una determinada población o área geográfica, como consecuencia de factores genéticos, medioambientales, difusión del agente causal o del estilo de vida. Por ello, no nos debe extrañar que enfermedades endémicas en amplias zonas del mundo como el paludismo, leishmanosis, etc, se consideran "raras" en los países desarrollados. De esta forma se añade un punto adicional de falta de atractivo económico en los medicamentos huérfanos: huérfanos para patologías huérfanas y para poblaciones con muy bajo nivel adquisitivo
- 7.- Son graves, evolutivas y suponen un riesgo vital o invalidez crónica.
- 8.- No disponen de un tratamiento efectivo, ni se conocen los medios para prevenirlas.

TABLA 1

Resumen del procedimiento de designación de un medicamento como huérfano



Relación del farmacéutico de hospital con el medicamento huérfano

Como ocurre en el resto de los medicamentos, el farmacéutico de hospital debe participar en su proceso de utilización, es decir en su selección, adquisición, elaboración (si es necesario), dispensación, administración y seguimiento y puesto que, como hemos apuntado en la introducción, muchos de estos fár-

macos se encuentran en fase de investigación, el farmacéutico debe participar de forma activa en el desarrollo de ensayos clínicos realizados en su ámbito de actuación con este tipo de medicamentos.

Sin embargo, por sus especiales características, estos medicamentos requieren en general una atención específica por parte del farmacéutico que afecta a todas las áreas de actividad de un Servicio de Farmacia.

1.- Facilitar el acceso de los pacientes a los medicamentos huérfanos. gestión, dispensación y elaboración

En muchas ocasiones, la gestión y dispensación de medicamentos huérfanos es el principal aspecto del proceso de utilización de estos medicamentos en el que está implicado el farmacéutico de hospital.

Los medicamentos huérfanos podemos englobarlos dentro del grupo de fármacos que deben estar sometidos a un especial control, perteneciendo la mayoría de ellos a alguna de estas categorías:

- Medicamentos de dispensación hospitalaria para pacientes ambulatorios (fibróticos quísticos y otros), para aquellos medicamentos huérfanos comercializados en nuestro país, con indicación aprobada para una determinada enfermedad huérfana, y, que tenga la calificación de uso hospitalario, o esté bajo alguna regulación especial.

- Medicamentos de uso compasivo. Regulado en el artículo 23 del Real Decreto 561/1993 de 16 de Abril de Ensayos Clínicos. Para solicitar su adquisición se debe enviar a la Subdirección General de Asistencia y Prestación Farmacéutica, el consentimiento informado del paciente o su representante legal, un informe clínico que justifique la necesidad de dicho tratamiento y la autorización del director del centro. En la pagina web de CISATER (Centro de investigación sobre el síndrome del aceite tóxico y enfermedades raras (www.Cisat.isciii.es)) se encuentran los modelos de cada uno de los informes anteriormente mencionados.

- Medicamentos extranjeros: El médico ha de elaborar un informe que justifique la necesidad de prescripción para el enfermo (similar al indicado para la solicitud del uso compasi-

vo), que se enviará junto a un impreso específico a la citada Subdirección General, que designará el laboratorio farmacéutico o importador para que proceda a la importación de un número determinado de unidades de la especialidad farmacéutica, quien a su vez la suministrará al centro o Servicio de Farmacia del hospital de referencia.

- Fórmulas magistrales: La formulación magistral de medicamentos huérfanos, es sin duda alguna un aspecto muy importante a tener en cuenta en el proceso de utilización de este tipo de medicamentos. No debemos olvidar que una gran parte de estas enfermedades (alrededor del 50%) afecta a la población pediátrica. Por ello, una vez solucionada la adquisición del medicamento huérfano es muy probable que se necesiten dosificaciones o formas farmacéuticas distintas de la original, o bien acondicionar la materia prima para adaptarse mejor a las características de la población pediátrica.

La formulación magistral con este tipo de medicamentos, debe ajustarse a la legislación vigente, esto es, a la Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento, regulada por el Real Decreto 175/2001, que definen las normas de correcta elaboración y control de calidad aplicables, con carácter general, a las formulas magistrales y preparados oficinales. La aplicación de dichas normas se entenderá sin perjuicio de las especiales condiciones que, para la correcta elaboración y control de éstas, se prevean en el Formulario Nacional.

2.- Favorecer el uso correcto de medicamentos huérfanos: información al paciente y al profesional sanitario

Qué la dispensación de medicamentos a pacientes debe ir acompañada de información es algo que, para un farmacéutico de hospital, debe resultar una actividad básica. Si a esto añadimos que muchos de los medicamentos huérfanos son extranjeros, por lo que sus prospectos no están en español, y, además, algunos son fórmulas magistrales (el Real Decreto 175/2001, obliga a acompañar su dispensación con la información pertinente y adecuada), la información se convierte en imprescindible. El lenguaje debe de ser sencillo y comprensible y debe facilitar al paciente el uso

correcto del medicamento (posología, acontecimientos adversos, interacciones, conservación del medicamento etc). Es importante que la información sea escrita, por lo que es conveniente la elaboración de Hojas de Información al paciente para cada uno de estos medicamentos, aunque esto no debe suplir a la información personalizada del farmacéutico, que resuelva las dudas de los mismos.

Últimamente la información sobre medicamentos huérfanos ha proliferado enormemente debido principalmente al empuje dado por los cambios legislativos que favorecen la investigación en este campo y a la sensibilización de la sociedad ante los problemas no solo de salud, sino sociales y económicos que padecen los pacientes afectados por este tipo de enfermedades. Es por ello, que para obtener información actualizada sobre este tipo de patologías y su tratamiento, debe consultarse casi obligatoriamente Internet. En la Tabla 2, aparecen las direcciones de páginas web que facilitarán al farmacéutico de hospital información sobre enfermedades raras y su tratamiento farmacológico, si lo tiene o si está en fase de investigación y desarrollo. Debemos destacar la página web de CISATER (Centro para la investigación del Síndrome Tóxico y Enfermedades Raras). Su visita es obligada, cuando se quiere acceder por primera vez al conocimiento de las enfermedades raras y medicamentos huérfanos. En ella se recoge gran cantidad de información, y un gran número de conexiones de interés.

En esta página, podemos buscar fácilmente cualquier enfermedad rara, bien por orden alfabético o por texto libre. En cada enfermedad se incluyen sus sinónimos, el código CIE-9-MC, una descripción de la misma y su tratamiento (si existe), en lenguaje coloquial, así como las direcciones de las asociaciones que defienden los intereses de los afectados por la enfermedad.

Podemos también encontrar en esta página el listado de medicamentos huérfanos de la Unión Europea y una gran cantidad de documentos en formato PDF (documentos oficiales sobre enfermedades raras, noticias sobre las mismas). También se puede acceder a información sobre programas de investigación existentes en el campo.

3.- Seguimiento de pacientes tratados con medicamentos huérfanos: atención farmacéutica

La justificación para el desarrollo de la atención farmacéutica arranca del reconocimiento de la existencia de problemas relacionados con la medicación que interfieren en la consecución del objetivo terapéutico deseado.

Como hemos apuntado anteriormente, el tiempo de aprobación de un medicamento huérfano es más corto que para el resto de los medicamentos, o bien los ensayos clínicos se realizan en un número escaso de pacientes (la L-carnitina, se aprobó en EE.UU para el tratamiento de la deficiencia genética tras la revisión de 16 casos tratados). Por ello es importante hacer un seguimiento estricto de los efectos secundarios en el tratamiento de los pacientes en los que se administra, que puede que no se hayan desarrollado en los estudio clínicos previos. Además es importante conocer el perfil de interacciones de estos fármacos, así como los problemas que pueden originarse en su administración y los resultados farmacoterapéuticos obtenidos en la evolución del paciente.

Uno de los aspectos importantes de la atención farmacéutica, es recopilar y procesar la información obtenida en el seguimiento de los pacientes para determinar sus problemas y necesidades. Esto es especialmente importante en aquellos pacientes que padecen enfermedades raras, debido como ya hemos indicado, a la falta de información que existe sobre la utilización de medicamentos huérfanos. Es por ello, que actualmente la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) en colaboración con la Universidad de Barcelona está llevando a cabo un proyecto cuyo objetivo es, por un lado, conocer el perfil de hospital que trata principalmente a enfermos que padecen enfermedades catalogadas como raras y por otro detectar los principales problemas que se encuentra la Farmacia Hospitalaria a la hora de la utilización de medicamentos huérfanos. En la página web de la Sociedad (www.sefh.es), se puede encontrar un cuestionario y a partir del cual obtener información que permita conocer a fondo la situación de nuestros Servicios de Farmacia ante este problema tan desconocido pero de tanta actualidad.

TABLA 2

Organismos/asociaciones de pacientes y sus páginas web

Organismo/Asociación	Dirección página web
CISATER	http://cisat.isciii.es/er
ORPHANET	http://orphanet.infobiogen.fe/data/docs
FDA. Medicamentos huérfanos	http://www.fda.gov/orphan
ORD	http://www.rarediseases.info.nih.gov/
MEDLINEplus Rare Diseases	http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/rarediseases.html
Rare Disease Therapeutics. Inc	http://www.raretx.com
EURORDIS	www.eurordis.org
NORD	http://www.rarediseases.org/
CORD	http://www.cord.es

4.-Participar en el desarrollo de medicamentos huérfanos: ensayos clínicos

Cuando un medicamento obtiene la calificación de "huérfano", no garantiza su uso como tal, pues no indica si cumple o no los requisitos para la concesión de la autorización de comercialización, que es objeto de un examen aparte. La calidad, la seguridad, la eficacia del medicamento en la indicación terapéutica para el que se propone solo puede evaluarse, como en cualquier otro medicamento, una vez presentada la solicitud de autorización de comercialización, y tras la realización de los ensayos clínicos pertinentes.

Uno de los principales problemas a los que se enfrenta la investigación sobre medicamentos huérfanos además del económico, como ya hemos mencionado, es el escaso número de pacientes en los que ensayarlo y así poder establecer su perfil de eficacia y seguridad. Adicionalmente, la extensa distribución de los afectados, requiere ensayos multicéntricos en centros especializados. Una de las soluciones viables sería la puesta en marcha de bases de datos de pacientes que permitan constituir grupos adecuados para realizar ensayos clínicos, así como para realizar la vigilancia post-comercialización. La preocupación por este

aspecto tan importante en el desarrollo de nuevos medicamentos huérfanos, es que una de las conclusiones recogidas en el I Congreso de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos, es la de establecer créditos y ayudas públicas para la realización de ensayos clínicos con este tipo de fármacos.

La regulación de los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos deben acogerse a la misma reglamentación que el resto de ensayos clínicos, esto es la Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento, desarrollada por el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril. Sin embargo, como hemos mencionado anteriormente, en los ensayos clínicos con medicamentos huérfanos el número de sujetos es reducido por lo que en muchas ocasiones no son suficientes para asegurar la efectividad del ensayo. Para subsanar este problema la normativa de la Unión Europea y la española prevén casos excepcionales, si bien la autorización de la especialidad farmacéutica se dará con unas determinadas reservas o condiciones. En muchos casos, los sujetos enfermos son niños, por lo que deben aplicarse, además, los requisitos de protección que se establecen para la realización de estos ensayos en pediatría.

Panorama actual del desarrollo de medicamentos huérfanos en Europa. Perspectivas futuras

En el último informe hecho público por la EMEA, desde su puesta en marcha en el año 2000, el Comité de Productos Medicinales Huérfanos (COMP), ha recibido 244 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos, de las que 137 han merecido opinión positiva. De ellas, 127 han visto confirmado esta condición por la Comisión Europea y 8 han recibido la autorización de comercialización. De los medicamentos que han merecido opinión positiva, un 31% correspondió al campo de la Oncología, por delante de la Inmunología y los desórdenes metabólicos (13% respectivamente). Muchos de estos medicamentos son muy innovadores ya que representan nuevos conceptos farmacológicos, y gran parte de ellos están desarrollados mediante biotecnología y terapia génica.

En un informe previo ,(año 2000), se hace hincapié en que la mayoría de los medicamentos estaban desarrollados por laboratorios europeos de pequeño y mediano tamaño. Sin embargo, actualmente son las grandes compañías las que empiezan a prestar atención a la terapia para enfermedades raras.

Bibliografía

- 1.- Hernandez Y, Goyache MP y col. Administración y preparación de fármacos en pediatría. XLV Congreso de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Octubre 2000.
- 2.- Hidalgo E. Farmacia e internet: Medicamentos huérfanos y enfermedades raras. El Farmacéutico de Hospitales 2002;nº130.
- 3.- Medicamentos huérfanos. Boletín Terapéutico Andaluz. 2001. Volumen 17 nº2.
- 4.- Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril, DOCE L 103, de 28 de abril por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos "medicamento similar" y "superioridad clínica".
- 5 - Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999. DOCE L 18 de 22 de enero de 2000, sobre medicamentos huérfanos.
- 6.- Nombramiento de los miembros del comité de medicamentos huérfanos (2000/C 110/13), DOCE 110 de 15 de abril de 2000.
- 7.- Ley 25/1990, de 20 de diciembre del Medicamento.
- 8.- Real Decreto 175/2001, que definen las normas de correcta elaboración y control de calidad aplicables, con carácter general, a las formulas magistrales y preparados oficinales.
- 9.- Real Decreto 561/1993 de 16 de abril por el que se establecen los requisitos para la realización de Ensayos Clínicos con medicamentos.
- 10.- Garau M, Barroso. Medicamentos huérfanos y enfermedades raras. Farm Hosp. 2001;25:373-5.
- 11.- Medicamentos para enfermedades poco frecuentes "medicamentos huérfanos". Revista Pediatría de Atención Primaria 2001;3:521-22.
- 12.- I Congreso Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos. Panorama Actual del Medicamento 2000;24(230): 45-47.
- 13.-Martinez-Pardo M. Medicamentos huérfanos y enfermedades metabólicas. Rev Neurol 2001;33:220-25.
- 14.-Mangues L y col. Medicamentos extranjeros: información al paciente desde un servicio de farmacia hospitalario. Farm Hosp. 1995;19:99-104.
- 15.-Campos-Castelló J. Medicamentos huérfanos y enfermedades huérfanas. Rev Neurol 2001;33:216.220.
- 16.- Informe de situación sobre la aplicación del reglamento del parlamento y consejo europeos sobre medicamentos huérfanos. EMEA/ 7381/01/es (Actualizado abril de 2002).
- 17.- Barroso C y col. Pediatría en: Farmacia Hospitalaria 3ª edición. Ed Doyma 2002.
- 18.-Proyecto de colaboración Universidad de Barcelona – Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos http://.sefh.es/proy_medhuerf.htm.
- 19.- Santos B, Pérez J. Dispensación de medicamentos de especial control. Farmacia Hospitalaria 3ª edición. Ed Doyma 2002.

Problemas relacionados con medicamentos: una revisión del concepto y su clasificación como elemento de resultado clínico de la farmacoterapia

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:43-50

MANUEL MACHUCA GONZÁLEZ

Grupo de Investigación en Farmacoterapia y Atención Farmacéutica.
Universidad de Sevilla.

Resumen

La aparición del concepto de Problema Relacionado con Medicamentos (PRM) asociado a resultados en salud, ha dado lugar a diferentes definiciones y clasificaciones de los mismos. En este texto se hace una revisión sobre el concepto y las clasificaciones de PRM que se han publicado vinculadas a este concepto y se revisan según los criterios que Strand y cols postularon desde 1990 para dichos conceptos: referencia a objetivos en salud en el concepto, que ayude al farmacéutico a resolver los problemas de sus pacientes y que la clasificación sea unívoca y universal.

Palabras clave: Problemas relacionados con medicamentos, Atención farmacéutica, Seguimiento farmacoterapéutico.

Correspondencia:
Manuel Machuca González
e-mail: machuca63@supercable.es

Drug-related problems: concept revision and its clasification as clinic result factor of the pharmacotherapy

Summary

The concept "Drug-related problems"(DRP) appears closely related to clinical outcomes, and it has led to different definitions and classifications. We review in this text the articles about this concept, based in Strand et al's criteria, published in 1990: DRP is a medical condition and it is concerned to clinical outcomes, the clasification must aid to solve the DRP identified by the pharmacist, and it must be unique and universal.

Key words: Drug- related problems, Pharmaceutical care, Drug- follow- up.

A pesar de que la conciencia de la existencia de problemas derivados del uso de medicamentos ya existía desde mediados del siglo pasado, cuando Brodie (1) escribía un informe a las Cortes de Estados Unidos advirtiendo de la necesidad de lo que denominaba "control de uso de los medicamentos", no fue hasta 1990 cuando se establece una clasificación sistemática de los Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM) con la publicación de Strand y cols. (2), en la que establecen una definición de PRM y una clasificación en 8 categorías.

Para Strand y cols. un PRM es una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica, y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente.

Los autores especifican claramente que la palabra "problema" dentro del término es para denotar un asunto relacionado con la medicación susceptible de detección, tratamiento o, más correctamente, prevención (2), es decir, por una parte el PRM tiene que ver claramente con resultados no deseados de salud y, por otra, este concepto se refiere a algo susceptible de ser modificado mediante la intervención del profesional de la salud.

En la clasificación de PRM, estos autores dejan claro en el enunciado de las diferentes categorías su relación con los resultados en salud:

- PRM 1. El paciente tiene un estado de salud que requiere una terapia medicamentosa (indicación farmacológica), pero no está recibiendo un medicamento para esa indicación.
- PRM 2. El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando un medicamento erróneo.
- PRM 3. El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando demasiado poco del medicamento correcto.
- PRM 4. El paciente tiene un estado de salud para el cual está tomando demasiado del medicamento correcto.
- PRM5. El paciente tiene un estado de salud resultante de una reacción adversa medicamentosa (RAM).
- PRM 6. El paciente tiene un estado de salud que resulta de una interacción fármaco-fármaco, fármaco- alimento o fármaco- test de laboratorio.
- PRM 7. El paciente tiene un estado de salud que resulta de no recibir el medicamento prescrito.

– PRM 8. El paciente tiene un estado de salud como resultado de tomar un fármaco para el que no hay indicación válida.

Los autores enfatizan que estos problemas pueden ser reales, experimentados por el paciente, o potenciales a prever. Y reiteran que la clasificación de PRM obliga a la inclusión del suceso indeseable en el paciente y la afirmación de la relación del suceso real o potencial con la terapia farmacológica. Con esto en la mente, afirman que muchas categorías tradicionales de problemas farmacológicos se centran en el medicamento y no en el paciente, tales como medicamento, dosis, frecuencia, duración, vía y monitorización correctas, o prescripción, dispensación, administración, y no concuerdan con los criterios establecidos en el artículo para ayudar a asegurar que el farmacéutico pueda tener un impacto tangible sobre los resultados reales en el paciente (2).

Ya en 1966, Donabedian (3) estimaba que los resultados constituían la validación final de la efectividad y la calidad de la atención sanitaria. También hacía referencia a resultados de punto final (*end-points*), fácilmente medibles e inconfundibles, tales como la muerte, y a resultados intermedios (*surrogate-points*), difíciles de medir y con frecuencia no definidos con claridad y que incluían actitudes del paciente, satisfacción, etc.

En el mismo trabajo, el autor señala que una segunda aproximación a la evaluación de la calidad de la atención sanitaria la constituye la revisión de lo que denomina "*Proceso de atención*", lo que se justifica en el interés, no tanto en el poder de la tecnología sanitaria para conseguir resultados como en el de conocer cuánta buena técnica de asistencia sanitaria se está empleando. La evaluación de la calidad del proceso se basa en consideraciones tales como adecuación, grado de completación de la información obtenida a través de la historia del paciente, relación de la justificación, diagnóstico y selección de la terapia, aplicación de procedimientos, grado de aceptabilidad de la asistencia, etc, etc. Esta aproximación requiere de una especificación clara de estándares verdaderamente relevantes. Sin embargo, cree que la evaluación de la calidad de la atención sanitaria mediante el proceso es más inestable y menos finalista y diáfana que

la que se obtiene tras la medida de resultados.

Una tercera aproximación considera que es estudiar, no el proceso asistencial en sí mismo, sino el entorno asistencial y los instrumentos que se utilizan y en el que aquél tiene lugar. Esto se denomina "*Estructura*", y también incluye procedimientos administrativos que sustentan y dirigen la provisión de asistencia sanitaria. Ejemplos de elementos estructurales pueden ser la adecuación y prestaciones de los equipos utilizados, cualificación de los profesionales sanitarios y de la organización que los engloba, estructura administrativa, programas asistenciales implantados, instituciones proveedoras de asistencia sanitaria, fiscalidad, etc. Mediante esta aproximación, se asume que buenos equipos, entornos adecuados, profesionales preparados, traen inherentes una buena calidad de la asistencia sanitaria. Tiene la ventaja de que, al menos en parte, la información disponible acerca de estos elementos es mucho más concreta y accesible. La mayor limitación que tiene esta forma de evaluar la atención sanitaria es la de que no está bien establecida la relación entre estructura, proceso y resultados (3), es decir, cuánto incide o no una buena estructura en conseguir resultados, y algo similar pasa en cuanto a los procesos.

Kozma (4) analizó un estudio sobre la Atención Farmacéutica similar al análisis de sistemas, basándose en el paradigma SPO (estructura-proceso- resultados) de Donabedian (3). Si bien no puede realizarse un adecuado papel asistencial sin una estructura adecuada y unos buenos procesos para conseguir los resultados deseados, no deben mezclarse las distintas partes.

Así pues, la forma más directa de evaluar la asistencia de los profesionales de la salud es la de trabajar sobre resultados.

Desde que en 1990 apareció el concepto de PRM (2), éste está asociado a resultados en salud en el paciente y no con el proceso de uso de los medicamentos. Además, Strand y cols. estiman que, ya que la función del farmacéutico ha de ser asegurar el éxito de la terapia farmacológica, el resultado positivo de la farmacoterapia, su correcta identificación debería servir para ayudarle a elegir la mejor intervención y así contribuir a la mejora de la salud de aquél.

Por ello, es necesario que una clasificación de PRM tenga las siguientes características:

- Universal: debe dar respuesta a la totalidad de los distintos problemas que un paciente puede tener con su medicación.
- Unívoca: no se puede clasificar un mismo problema detectado en diferentes categorías de PRM.
- Los PRM se refieren a los resultados en salud del paciente.
- Debe ayudar al farmacéutico a elegir la intervención para resolver el PRM.

El concepto PRM inicia al farmacéutico a una misión asistencial, por la que se toman decisiones respecto de la farmacoterapia, que luego deben ser lógicamente compartidas con el médico, ya que en el final del proceso de detección y resolución del PRM está el problema de salud que motivó la intervención, y el médico es el profesional que elige la forma de tratarlos, asesorado si se necesita por el resto de agentes de salud.

A continuación, se efectúa un análisis crítico de las fortalezas y debilidades de las principales clasificaciones de PRM aparecidas hasta la fecha, atendiendo a los siguientes criterios:

1. Definición de Problema Relacionado con Medicamentos.
2. Enunciado de las distintas categorías de la clasificación.
3. Cumplimiento de las características anteriormente reseñadas.

Strand y cols. (2) definen PRM, como anteriormente se mencionó, como *una experiencia indeseable del paciente que involucra a la terapia farmacológica, y que interfiere real o potencialmente con los resultados deseados del paciente.*

Puede decirse que la definición se asocia a los resultados, y además afirman que ello debe ser susceptible de detección, tratamiento y prevención. O sea, que puede detectarse dicho problema por el farmacéutico, y esa identificación llevará a una intervención para resolver el problema, ya que eso es su tratamiento o su prevención. Es decir, es una experiencia indeseable a consecuencia del resultado de los medicamentos y que puede intervenir para su resolución.

En cuanto al enunciado de las categorías,

todas tienen en su enunciado la frase *“el paciente tiene un estado de salud”*, con lo que también en la clasificación se hace especial hincapié a su relación con los resultados.

Por lo que respecta a su universalidad, puede, y ahí está el segundo de sus grandes méritos, junto a la catalogación del PRM como un problema de salud, esta clasificación incluye en categorías todo lo que los medicamentos pueden hacer.

Sin embargo, comete tres errores que pueden catalogarse como importantes:

- No es unívoca, ya que hay diferentes categorías en las que clasificar un mismo problema.
- Clasifica en muchas ocasiones por la solución del problema, confundiendo diagnóstico del problema con intervención.
- Mezcla proceso de uso (proceso) con resultados en salud, lo que contradice la definición de PRM, que se refiere a resultados.

Como ejemplos de estas circunstancias, los ejemplos que exponen Strands y cols. en su trabajo son claros. Así, clasifica como PRM 1, *el paciente tiene un estado de salud que requiere una terapia medicamentosa (indicación farmacológica), pero no está recibiendo un medicamento para esa indicación*, la necesidad de terapia antianémica de un paciente apropiadamente tratado para una enfermedad vascular periférica. En este ejemplo, se dan gran parte de los defectos de esta clasificación.

El hecho de que un paciente sufra una anemia a consecuencia de un tratamiento farmacológico puede ser considerado como un problema de seguridad de esta medicación, por lo que otro farmacéutico lo podría haber clasificado como PRM 4 (demasiado del medicamento correcto, ó PRM 5, como RAM, o sea, no habría una única categoría para clasificar el problema, sino que cabría al menos en tres de las ocho.

Que un paciente reciba una medicación para la enfermedad vascular periférica y se le añada una medicación antianémica es una intervención y no un diagnóstico del problema, y tratar el problema con un medicamento o cambiar el de la enfermedad vascular por otro que no produjera dicho efecto o lo hiciera en menor medida, sirva este ejemplo como generalización para cualquier otro problema

de salud, es seleccionar el mejor tratamiento para un problema de salud, función para la que está capacitado legalmente sólo el médico, que es quien debe elegir cómo tratar un problema de salud. Por lo tanto, podría provocar fundadas quejas de intromisión profesional e invasión de competencias. El diagnóstico debe ser siempre previo a la intervención y no al revés.

Además, esta clasificación mezcla también proceso de uso de medicamentos con resultados en salud. Ni interacción ni incumplimiento son resultados en salud, y ambas circunstancias pueden dar lugar a problemas de más cantidad de medicamento de la necesaria (intoxicaciones, sobredosificaciones), en el caso de incumplimientos por exceso o interacciones potenciadoras, a menos cantidad de la requerida, en el de incumplimientos por defecto o interacciones inhibitorias, o incluso en PRM1 para incumplimientos totales.

Todo esto ha dado lugar a que los diferentes trabajos de diversos autores difieran enormemente en sus datos sobre prevalencia de PRM en diferentes poblaciones, algo impensable para ninguna otra clase de problema de salud (5).

Para aclarar un poco más estos ejemplos, la interacción no es un problema de salud, no es un resultado de la farmacoterapia, que sí lo sería, caso de existir, la consecuencia de ésta en la salud del paciente, sino un problema de proceso de indicación de uso de medicamentos, una posible causa de PRM.

El incumplimiento tampoco es un resultado en salud, sino otra causa probable de un PRM y está relacionado con un problema de uso de medicamentos por parte del paciente.

Como resumen, cabe decir, pues, que el trabajo de Strand y cols. tiene el mérito indudable de relacionar los PRM con los resultados en salud y llega a hacer una clasificación de PRM con sólo 8 categorías, algo muy importante en 1990, pero no es unívoca al mezclar elementos de proceso con elementos de resultado, y clasifica por la intervención elegida, por lo que no pueden obtenerse datos fiables de prevalencia de PRM, ya que la proporción de cada uno de ellos depende de lo que cada farmacéutico haya elegido como mejor intervención.

Los mismos autores de la clasificación de 1990 se dan cuenta de su error de mezclar causas, proceso, con resultados, y modifican su propia clasificación siete años más tarde (6) y redefinen también el concepto de PRM.

PRM es *cualquier evento indeseable que presenta el paciente, y en el que está involucrado o se sospecha que lo está el tratamiento farmacológico y que interfiere de manera real o puede interferir en una evolución deseada del paciente* (6).

Esta definición tiene una clara referencia a los resultados en salud, ya que seguidamente explican que este evento indeseable puede adoptar la forma de una alteración médica, síntomas, diagnóstico, enfermedad, deterioro, discapacidad o síndrome.

Y también hacen referencia a las causas que provocan estos eventos, ya que dicen que *esto puede deberse a trastornos psicológicos, fisiológicos, socioculturales o económicos*.

Literalmente, esta definición es más difusa que la de 1990 (2), ya que aparecen dos dicotomías. Una claramente se refiere a diferenciar la existencia de un problema tangible, en el caso de un problema real, de uno prevenible, que se quiere evitar que aparezca. La otra dicotomía es más discutible ya que estima que en un PRM está involucrada o se sospecha que está involucrada, lo que limita mucho la deseable concreción de la definición de un concepto.

Sin embargo, el espíritu de la definición es reafirmarse en la de 1990 (2), ya que la de 1997 acaba retro trayéndose como referencia bibliográfica a la de siete años antes, por lo que es más que probable que el espíritu del texto es reafirmarse en la misma definición, cometiendo el error de redactarla de manera distinta.

Lo que importa verdaderamente es que para los autores el PRM está relacionado con resultados en salud no deseados en el paciente.

En cuanto a la clasificación, eliminan una categoría de PRM, al darse cuenta de que la interacción no es un PRM en sí misma, no es un resultado en salud, sino causa posible de resultados negativos de la farmacoterapia. Sin embargo, no eliminan la categoría incumplimiento, de la que se podría haber hecho la misma consideración.

La novedad más interesante de esta clasificación es que las siete categorías de PRM se recogen en cuatro dominios denominados indicación, efectividad, seguridad y conveniencia, ganando en coherencia la clasificación, al ordenarse los PRM de una manera sistemática:

Indicación:

- PRM 1. El paciente presenta un problema de salud que requiere la instauración de un tratamiento farmacológico o el empleo de un tratamiento adicional.
- PRM2. El paciente está tomando una medicación que es innecesaria, dada su situación actual.

Efectividad:

- PRM 3. El paciente presenta un problema de salud para el que está tomando el medicamento inadecuado.
- PRM 4. El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado baja del medicamento correcto.

Seguridad:

- PRM 5. El paciente presenta un problema de salud debido a una RAM.
- PRM 6. El paciente presenta un problema de salud para el que toma una cantidad demasiado alta del medicamento correcto.

Conveniencia:

- PRM 7. El paciente presenta un problema de salud debido a que no toma el medicamento de manera apropiada.

Esta clasificación sigue siendo universal a pesar de que en su sistemática aparece un PRM menos, sigue sin ser unívoca, ya que el cumplimiento es un proceso de uso de medicamentos que puede dar lugar a que aparezca o no un PRM y que, caso de que así sea, éste puede ser de indicación (PRM 1 por incumplimiento total, PRM 2 por tomar más tiempo del necesario un tratamiento), por falta de efectividad cuantitativa (PRM 4) o por falta de seguridad cuantitativa, cuando el incumplimiento es por exceso (PRM 6), además de poderlo clasificar también como PRM 7.

También en esta ocasión, los ejemplos que aportan los autores de su clasificación demuestran que clasifican el PRM, que es un problema de salud susceptible de identificación o diagnóstico, no por lo que es sino por la solución. El concepto de identificación de

PRM es semejante al de diagnóstico de problemas de salud en el médico, y ningún médico clasifica las enfermedades diagnosticadas por la opción elegida para tratarla, sino por las características de dicho problema.

Un año después de la segunda clasificación del Grupo de la Universidad de Minnesota, un grupo español de expertos se reúne en Granada para analizar los cambios sugeridos en 1997 por Cipolle y cols. (6) y publican el Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con la Medicación (7).

En dicho Consenso, se define PRM como un problema de salud vinculado con la farmacoterapia y que interfiere o puede interferir con los resultados de salud esperados en el paciente.

También se acepta la definición de problema de salud propuesta por el equipo CESCA de médicos de atención primaria, para los que esto es todo aquello que requiere, o puede requerir, una acción por parte del agente de salud (incluido el paciente) (8).

La clasificación propuesta por el grupo de consenso establece seis categorías de PRM agrupados en tres dominios o supra-categorías, que se enuncian de la siguiente forma:

Indicación:

- PRM 1: El paciente no usa los medicamentos que necesita.
- PRM 2: El paciente usa medicamentos que no necesita.

Efectividad:

- PRM 3: El paciente usa un medicamento que está mal seleccionado.
- PRM 4: El paciente usa una dosis, pauta y/ o duración inferior a la que necesita.

Seguridad:

- PRM 5: El paciente usa una dosis, pauta y/ o duración superior a la que necesita.
- PRM 6: El paciente usa un medicamento que le provoca una reacción adversa a medicamentos.

Al poco tiempo de publicarse el Consenso de Granada, aparecieron los primeros análisis críticos. Sánchez Navarro dudaba la inclusión del régimen posológico inadecuado en la clasificación, lo cual fue contestado por Martínez-Romero y cols (10).

Esta clasificación elimina la categoría de incumplimiento, al considerar el grupo de

expertos que el incumplimiento no era un problema de salud, sino que podía ser la causa, el proceso de uso de medicamentos que condujese a la aparición del fallo de la farmacoterapia.

Aún con seis categorías de PRM, sigue siendo universal y por fin es unívoca, al establecerse seis compartimentos estancos que permiten identificar los seis posibles fallos de la farmacoterapia.

Sin embargo, tanto en la definición de problema de salud, como en el enunciado de las diferentes categorías, la adscripción conceptual del PRM a resultado en salud, tal y como desde el trabajo de Strand y cols (2) de 1990 había quedado patente, no queda clara, ya que se hace referencia a uso de medicamentos y no a resultados en salud. Esto provocó una gran controversia desde 1999 en España sobre lo que es o no es un PRM, de forma paralela a lo que es y no es Atención Farmacéutica, lo que llevó al Ministerio de Sanidad y Consumo a auspiciar un documento de consenso en la materia (11).

A lo largo del año 1999, el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada elabora y pilota lo que al año siguiente se denominaría Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico (12), aportando un método de trabajo sistemático para detectar y resolver PRM en el paciente (13). La práctica de este método lleva a Fernández-Llimós a plantearse una serie de modificaciones en los enunciados de PRM (14), y que lleva a este Grupo de Investigación a la necesidad de plantear un segundo Consenso de Granada que lleve a efecto los cambios realizados a lo largo de los últimos tres años, de acuerdo a los grupos de investigación universitarios que estaban trabajando en la misma línea en España.

Así, a finales de 2002, se reúnen tres Grupos de Investigación universitarios, dos de Granada, el de Atención Farmacéutica y el de Farmacología y Productos Naturales, y uno de Sevilla, de Farmacología Experimental y Farmacoterapia y publican el Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con la Medicación (15).

Este Comité de expertos define PRM, según la idea que aportan Espejo y cols (16), como

problemas de salud, entendidos como resultados clínicos negativos derivados de la farmacoterapia que, producidos por diversas causas, conducen a la no consecución del objetivo terapéutico o a la aparición de efectos no deseados (15).

También adopta una definición de problema de salud, recogida por la WONCA, para la que es *cualquier queja, observación o hecho que el paciente y/ o el médico perciben como una desviación de la normalidad que ha afectado, puede afectar o afecta a la capacidad funcional del paciente* (17). Esta definición sí que deja claro que el problema de salud es un resultado clínico negativo, aunque deja la polémica abierta sobre la ausencia de reconocimiento para el farmacéutico de algún papel en cuanto a su capacidad de detectar problemas de salud, lo cual debe ser revisado y aclarado por el Comité de Consenso.

El Segundo Consenso de Granada establece la siguiente clasificación (15):

El paciente sufre un problema de salud consecuencia de:

Necesidad:

–PRM 1. No recibir una medicación que necesita.

–PRM 2. Recibir un medicamento que no necesita.

Efectividad:

–PRM 3. Una inefectividad no cuantitativa de la medicación.

–PRM 4. Una inefectividad cuantitativa de la medicación.

Seguridad:

–PRM 5. Una inseguridad no cuantitativa de un medicamento.

–PRM 6. Una inseguridad cuantitativa de un medicamento.

Esta clasificación sigue siendo universal como las anteriores, es unívoca y hace referencia a que el PRM es un problema de salud, a diferencia del primer Consenso de Granada (7), en el que quedaba todo más difuso. Asimismo, esta clasificación es fiel reflejo de ser una herramienta de utilidad para entender las necesidades de farmacoterapia de los pacientes en Seguimiento Farmacoterapéutico por el método Dáder (13), ya que los PRM aparecen en función de enfrentar los medicamentos a los problemas de salud a los que tratan, y sólo

se estima que el paciente puede tener un problema consecuencia de no recibir una medicación que necesita, lo más semejante al diagnóstico médico, hasta que se han descartado los otros posibles fallos de la farmacoterapia.

No obstante, quedan abiertas, para próximas discusiones, cómo dejar patente que el farmacéutico es capaz, y de hecho lo hace, de detectar problemas de salud y colaborar en resolverlos, y cómo establecer un método riguroso para asimilar la identificación de PRM a un concepto diagnóstico y así evitar clasificar los PRM por la solución aportada, lo que conllevaría a algo tan inútil como hacer la clasificación un fin en sí misma y dificultar el trabajo de los farmacéuticos, en lugar de ser una herramienta para entender las necesidades de farmacoterapia de los pacientes.

Bibliografía

- 1.–Brodie DC. Drug use control: keystone to pharmaceutical service. *Drug Intell Clin Pharm* 1967;1:63-65.
- 2.–Strand LM, Morley PC, Cipolle RJ, Ramsey R, Lamsam GD. Drug-related problems: their structure and function. *Ann Pharmacother* 1990;20:1093-1097.
- 3.–Donabedian A. Evaluating the quality of medical care. *Milbank Mem Fund* 1966; 44:166-203.
- 4.–Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical and humanistic outcomes: a planning model for pharmaco-economic research. *Clin Ther* 1993;15(3):1121-1132.
- 5.–Barbero JA, Alfonso T. Detección y resolución de problemas relacionados con medicamentos en la farmacia comunitaria: una aproximación. *Pharm Care Esp* 1999;1: 113-122.
- 6.–Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care practice*. New York: McGraw-Hill;1997.
- 7.–Panel de Consenso ad hoc. Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Pharm Care Esp* 1999;1:107-112.
- 8.–Equipo CESCA. Los sistemas de registro en atención primaria. Madrid: Díaz de Santos; 1987.
- 9.–Sánchez Navarro A. Régimen posológico inadecuado: PROBLEMA Relacionado CON Medicamentos (PRM) no clasificado. *Pharm Care Esp* 1999;1(5): 382.
- 10.–Martínez- Romero F, Fernández- Llimós F, Faus MJ. Régimen posológico inadecuado: Problema Relacionado con Medicamentos sí clasificado. *Pharm Care Esp* 1999;1(6): 458.
- 11.–Grupo de expertos. Documento de Consenso en Atención Farmacéutica. Madrid: MSyC;2001.
- 12.–Faus MJ. El Programa Dáder. *Pharm Care Esp* 2000;2:73-74.
- 13.–Machuca M, Fernández- Llimós F, Faus MJ. Método Dáder. Guía de Seguimiento Farmacoterapéutico. Granada: GIAF;2003.
- 14.–Fernández- Llimós F. Los problemas relacionados con medicamentos como indicador de morbilidad. En: *Master de Farmacia Asistencial. Volumen IV: Seguimiento Farmacoterapéutico*. Valencia: Universidad de Valencia;2000. p 33-52.
- 15.–Comité de Consenso. Segundo Consenso de Granada sobre Problemas Relacionados con Medicamentos. *Ars Pharmaceutica* 2002; 43(3-4):175-184.
- 16.–Espejo J, Fernández- Llimós F, Machuca M, Faus MJ. Problemas relacionados con medicamentos: definición y propuesta de inclusión en la Clasificación Internacional de Atención Primaria (CIAP) de la WONCA. *Pharm Care Esp* 2002;4 (2):122-127.
- 17.–WONCA Classification Committee. An international glossary for general/ family practice. *Fam Pract* 1995;12(3):341-369.

Tratamiento de la tuberculosis: terapia con Rifampicina combinada en dosis fijas con otros fármacos de primera línea

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:51-57

SOSA M*, BREGNI C**

*Farmacéutica. Docente de la cátedra de Farmacotécnica I.

** Prof. Dr. Titular Plenario. Dto. Tecnología Farmacéutica.
Cátedra de Farmacotécnica I. Departamento de Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA. Buenos Aires. Argentina.

Resumen

El tratamiento de la tuberculosis implica el empleo de nuevas estrategias para obtener resultados efectivos. Se dispone de productos combinados en dosis fijas (FDC) formulados con los fármacos de primera línea, de nuevos regímenes terapéuticos y de estudios que confirman distintos tipos de interacciones farmacológicas cuando se administran otros fármacos en tratamientos conjuntos.

La Organización Mundial de la Salud y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades del Pulmón han anunciado una serie de medidas que asocian los productos FDC con los programas DOTS, que simplifican el tratamiento y permiten un mejor control de la terapia prescrita. Por lo tanto, resulta fundamental evaluar todos los aspectos que alteren la biodisponibilidad de los fármacos implicados, en especial, de la rifampicina, que por sus características físicoquímicas presenta una gran variabilidad en las distintas formulaciones. Así, es preciso suministrar a los pacientes los productos FDC que detentan eficacia, calidad y estabilidad comprobada, que aseguran la dosificación y simplifican el tratamiento. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de mejores formulaciones de productos FDC más estables y accesibles, la estandarización de las Buenas Prácticas de Manufactura y las pruebas de control de calidad *in vitro*, para garantizar la biodisponibilidad de los principios activos y la eficacia del tratamiento terapéutico.

Palabras clave: Tuberculosis, Productos FDC, Rifampicina, Biodisponibilidad, Tratamientos DOTS, Interacciones.

Correspondencia:
Cátedra de Farmacotécnica I
Departamento de Tecnología Farmacéutica,
Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA,
Junín 956-Piso 6° (1113) Buenos Aires, Argentina
e-mail: cbregni@ciudad.com.ar

Tuberculosis treatment: therapy with Rifampicin combined in fixed dose with other first line drugs

Summary

The tuberculosis treatment implies the use of new strategies to obtain effective results. Combined products in fixed dose (FDC) are available with first line drugs, of new therapeutic regimes and studies that confirm different types of pharmacologic interactions when other drugs are administrated in united treatments.

The World Health Organization and International Union against Tuberculosis and Lung Diseases have announced a series of rules which associate the FDC products with Directly observed treatment, short course (DOTS), that simplify the treatment and allow a better control of the prescribed therapy. Furthermore, it is important to evaluate all the aspects which change the implied drugs bioavailability, specially, the rifampicin, that, because of its physics and chemical characteristics presents a great variability in different formulas. So it is important to use the FDC products in patients who detect efficiency, quality and stability, which secure the dose and simplify the treatment. Furthermore, the development of better FDC product formulas which are more stable and accessible, the standarization of the Good Manufacture Practises and quality control in vitro tests are necessary to guarantee the active principles bioavailability and therapeutic treatment efficiency.

Key words: Tuberculosis, FDC products, Rifampicin, Bioavailability, DOTS programmes, Interactions.

En la quimioterapia de la tuberculosis (TB) los antibióticos de primera línea combinan el máximo nivel de eficacia con un grado aceptable de toxicidad. Se utilizan según la edad del paciente, el grado de evolución de la enfermedad, aparición o no, de resistencia microbiana, y por factores propios del paciente como la infección por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (VIH) que, en determinados casos conduce a la elección de otros fármacos alternativos. Estas sustancias activas de primera elección incluyen isoniazida (H), rifampicina (R), etambutol (E), estreptomycin (S) y pirazinamida (Z) (1).

Sin embargo, los estudios estadísticos muestran que tres millones de personas mueren cada año de tuberculosis (2), hecho que refleja que, a pesar de existir un tratamiento

efectivo para combatir la enfermedad, se advierten problemas que conducen a estos resultados, entre los que podemos consignar: la cantidad de fármacos que hay que tomar, la larga duración de la terapia que genera discontinuidad, las dosis inadecuadas, la variable biodisponibilidad de los principios activos, en especial, de la rifampicina, las monoterapias, la aparición de microorganismos resistentes a múltiples fármacos, la carencia de programas que aseguren el cumplimiento del tratamiento, la falta de adquisición de los medicamentos por deficiencias en los sistemas de salud.

Por esta causa la OMS mostró preocupación en este tema, recomendó buscar estrategias terapéuticas para minimizar los problemas expuestos y declaró a la TB de emergencia mundial.

Formulaciones recomendadas por la OMS

Un gran esfuerzo se realizó por encontrar soluciones y establecer programas terapéuticos. A tal efecto se formularon productos con asociaciones de drogas combinadas en dosis fijas llamados FDC (Fixed-dose combination products). Dos drogas de primera línea fueron formuladas, rifampicina e isoniazida; luego se asociaron tres drogas, rifampicina, isoniazida y pirazinamida.

Desde 1994 la OMS y la Unión Internacional contra la Tuberculosis y Enfermedades del Pulmón (IUATLD) han recomendado el uso de productos FDC y, en 1999, se incluye en la lista de formulaciones estándar la asociación de cuatro drogas esenciales, rifampicina, isoniazida, pirazinamida y etambutol, a fin de asegurar una dosificación óptima en todos los

tratamientos y como parte de una estrategia que asocia los productos FDC con programas DOTS (Directly observed treatment, short course) que simplifican el seguimiento, control y curso del tratamiento (3). Estas formulaciones son las siguientes (tabla 1).

Nuevos programas terapéuticos

En la tabla 2 se exponen los programas recomendados por la OMS que representan el número de tabletas de productos FDC que deben ser tomados diariamente. Las ventajas de estos programas consiste en simplificar la obtención, el almacenamiento y la distribución de los fármacos; también las dosis se simplifican a 3, 4 ó 5 comprimidos diarios, de acuerdo con el peso de cada paciente, se previenen ingestas inadecuadas, interrupciones

TABLA 1
Drogas de primera línea combinadas en dosis fijas (FDC) para el tratamiento de la TB oficialmente anunciadas por la OMS

Drogas (a)	Forma farmacéutica	Fórmula indicada para uso diario
RHZE	Comprimidos	R (150 mg) + H (75 mg) + Z (400 mg) + E (275 mg)
RHZ	Comprimidos	R (150 mg) + H (75 mg) + Z (400 mg)
	Comp. Dispersables	R (60 mg) + H (30 mg) + Z (150 mg) (b)
RH	Comprimidos	R (300 mg) + H (150 mg)
	Comprimidos	R (150 mg) + H (75 mg)
	Comp. Dispersables	R (60 mg) + H (30 mg) (b)
EH	Comprimidos	E (400 mg) + H (150 mg)
TH	Comprimidos	T (50 mg) + H (100 mg)
	Comprimidos	T (150 mg) + H (300 mg)
<i>Fórmula indicada para tres veces por semana</i>		
RHZ	Comprimidos	R (150 mg) + H (150 mg) + Z (500 mg)
RH	Comprimidos	R (150 mg) + H (150 mg)
	Comp. Dispersables	R (60 mg) + H (60 mg) (b)

(a) R: rifampicina; H: isoniazida; E: etambutol; Z: pirazinamida; T: thioacetazone

(b) Fórmula para uso pediátrico

TABLA 2

Programas recomendados por la OMS que representan el número de tabletas de productos FDC que deben ser tomados diariamente

Pacientes	Peso corporal (Kg)	Fase intensiva			Fase continuación			
		2 meses			4 meses		6 meses	
		RHZE	RHZ	RHZ 3/7	RH	RH 3/7	EH	TH
Niños	≤7	-	1	1	1	1	-	-
	8-9	-	1,5	1,5	1,5	1,5	-	0,5
	10-14	-	2	2	2	2	-	0,5
	15-19	-	3	3	3	3	-	1
Adultos	30-37	2	2	2	2	2	1,5	1,5
	38-54	3	3	3	3	3	2	2
	55-70	4	4	4	4	4	3	3
	≥ 71	5	5	5	5	5	3	4

3/7= Indica que la formulación es usada tres veces por semana.

del tratamiento, prescripciones erróneas y la resistencia a las drogas asociada con monoterapias. Como un pequeño número de pacientes reaccionan a estos productos es necesario disponer de formulaciones con un solo componente activo y ajustar la dosis según el caso.

La OMS y la IUATLD promueven la disminución de costos y sostienen que es necesario desarrollar e investigar formulaciones que aseguren una mayor biodisponibilidad de los principios activos, en especial, de la rifampicina, que sean productos más estables, accesibles, y además, resalta la importancia de analizar las causas que alteran la calidad de estos productos.

Biodisponibilidad de la rifampicina en productos FDC

Por lo expuesto, vemos que existen muchas razones que aseguran la efectividad del tratamiento de la TB con el empleo de los productos combinados en dosis fijas que asocian 2, 3

y 4 fármacos esenciales. No obstante, la posibilidad de fracaso del tratamiento por factores que alteran la biodisponibilidad de la rifampicina en estos productos es un hecho que implica un profundo análisis del problema. Es necesario entonces, encontrar las posibles soluciones farmacotécnicas que permitan obtener formulaciones bioequivalentes a fin de asegurar la eficacia terapéutica.

La OMS y la IUATLD anunciaron, en 1994, un conjunto de declaraciones que establecen que los productos FDC solo deben ser usados si la biodisponibilidad de la rifampicina ha sido demostrada. Por esta razón, en 1999, se publica un documento que establece las pruebas de bioequivalencia de la rifampicina asociada a productos FDC (4) (15).

Los cambios en la forma cristalina de la rifampicina y las condiciones en que estos polimorfos se interconvierten se han citado como una de las causas de la variable biodisponibilidad de este fármaco. Se han publicado trabajos sobre las propiedades de disolu-

ción de distintos polimorfos, formas amorfas, solvatos e hidratos (5) (6) (7), por lo que resulta necesario investigar nuevas formulaciones que contengan rifampicina en presencia de isoniazida y/o pirazinamida, estudiar las formas farmacéuticas más estables y que permitan establecer equivalencias terapéuticas entre las diferentes formulaciones.

Otro factor que está íntimamente ligado a la biodisponibilidad son las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP). El seguimiento estricto de normas es indispensable en la fabricación de productos farmacéuticos. La carencia de las normas GMP para la elaboración de productos FDC puede explicar la disminuida biodisponibilidad de la rifampicina en presencia de isoniazida y/o pirazinamida.

Otros estudios farmacotécnicos han mostrado que cuando la rifampicina es administrada junto con el ácido para aminosalicílico (PAS), otra droga que se ha utilizado mucho en el tratamiento de la tuberculosis, la absorción de la rifampicina disminuye casi a la mitad (8), este hecho se atribuye a que es adsorbida por la bentonita, un excipiente que es utilizado en la manufactura de los gránulos del ácido para aminosalicílico.

En un trabajo realizado por Pillai et al, (9) se muestran estudios de bioequivalencia de varias formulaciones ya comercializadas y disponibles de productos FDC, los resultados muestran que existen diferencias en la biodisponibilidad de la rifampicina en estas formulaciones y por esta razón destaca que el tema merece urgente atención. Sobre esta base, en una revisión realizada por Fourie y Ellard en 1999 (10) se publica información relacionada a la desmejorada absorción de la rifampicina de los productos FDC por ser manufacturados en condiciones poco óptimas y que los métodos empleados para evaluar la biodisponibilidad son muy escasos, por lo que hay que establecer estudios *in vivo* con técnicas analíticas adecuadas lo antes posible.

En el comunicado de la OMS, en 1999, que establece la utilización de productos combinados en dosis fijas para el tratamiento de la tuberculosis, se mencionan todos los programas recomendados por la organización y los doctores Bernard Fourie y Gordon Ellard concluyen que solo las formulaciones que prueben la bio-

disponibilidad de la rifampicina podrán ser usadas, todos los estudios deberán ser llevados a cabo por un laboratorio acreditado usando los métodos de cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) validados previamente y de acuerdo a un protocolo estandarizado y aceptado. Estas formulaciones deben ser terapéuticamente bioequivalentes, considerando a la rifampicina como única droga de referencia en las preparaciones usando los métodos estándar.

Interacciones más importantes en el tratamiento de la tuberculosis

Además de las nuevas propuestas que incluyen los fármacos de primera línea combinados en dosis fijas, el estudio de nuevas formulaciones que disminuyan al máximo los problemas de biodisponibilidad y los nuevos regímenes terapéuticos, para optimizar la terapia es fundamental tener en cuenta las interacciones farmacológicas. Cuando existen tratamientos asociados, la coadministración de los fármacos de primera línea y otros principios activos, están relacionados con niveles plasmáticos subterapéuticos o con toxicidad, y por lo tanto en la falla del tratamiento indicado. La mayoría de las interacciones son de naturaleza farmacocinética. La familia de enzimas del citocromo P450 es responsable de muchas reacciones de biotransformación de los componentes activos. Al administrar ciertos fármacos en forma conjunta se altera el metabolismo, los niveles sanguíneos están modificados y cambia la biodisponibilidad de las sustancias involucradas. La rifampicina es un potente inductor enzimático, por incremento de la actividad de las enzimas hepáticas aumenta el metabolismo de otros fármacos y disminuye, por esta causa, la eficacia de los tratamientos farmacológicos asociados. Los agentes que interactúan significativamente con rifampicina incluyen anticoagulantes, anticonvulsivantes, antiinfecciosos (fluoroquinolonas), agentes cardiovasculares, anticonceptivos, glucocorticoides, agentes inmunosupresores, psicotrópicos, sulfonilureas, y teofilinas (11) (12).

En cambio, la isoniazida es un inhibidor enzimático y por lo tanto aumenta la concentración plasmática de otras sustancias. Interactúa principalmente con anticonvulsivantes,

por ejemplo, inhibe la parahidroxilación de la fenitoína con aumento de las concentraciones séricas de este fármaco, asimismo, inhibe el metabolismo de carbamazepina. También, interactúa con paracetamol, teofilinas y benzodiazepinas (13)

Los pacientes geriátricos, en quienes frecuentemente se incrementa la prevalencia de enfermedades crónicas y son medicados con varios principios activos, son un grupo de alto riesgo de interacción. Otro grupo de pacientes con mayor riesgo aun, son aquellos inmunocomprometidos, HIV positivo, quienes al ser tratados con los nuevos fármacos antivirales asociados a los productos FDC, se producen complejas interacciones que contribuyen a alterar la eficacia el tratamiento de la TB (11) Los inhibidores de la proteasa, (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir) son la clase de fármacos antivíricos mas potentes disponibles para el tratamiento de los pacientes con HIV; sin embargo cuando son administrados con rifampicina o sus derivados semisintéticos como rifabutin y rifampim, disminuye la biodisponibilidad de los antivirales, con la pérdida de su eficacia.(14). Rifabutin reduce la concentración de los agentes inhibidores de proteasa pero en menor proporción que rifampin. Las rifamicinas aceleran el metabolismo de los inhibidores de la proteasa y generan niveles subterapeúticos de los antivirales.

Estudios recientes han demostrado interacciones con muchas otras drogas como buspirona, zolpidem, midazolam, simvastatin, ondansetrom, y opiáceos (14).

La absorción de la rifampicina también está disminuida cuando se administra junto con antiácidos (14). El efecto de los antiácidos se observa en el siguiente orden: trisilicato de magnesio > hidróxido de aluminio > bicarbonato de sodio. El mecanismo por el cual se explica este proceso es por formación de complejos muy estables que en presencia de un pH gástrico elevado, se forman quelatos entre el ion aluminio o el ion magnesio y la rifampicina.(4).

Conclusiones

Para evitar entonces una respuesta terapéutica reducida, reacciones de toxicidad o falla

en la terapia prescrita resulta necesario tener en cuenta todas las recomendaciones dadas por la OMS en cuanto a los productos FDC y tratamientos DOTS. Es importante disminuir las posibles interacciones, estandarizar las normas GMP y realizar estudios de correlación in vivo/in vitro. Además, es preciso que se investiguen las razones que alteran la biodisponibilidad de la rifampicina en los productos FDC que se comercializan en el mercado internacional.

Resulta imperativo efectuar el desarrollo de mejores formulaciones tanto para uso pediátrico como para adultos, que combinen los fármacos mencionados de primera línea, de tal modo de asegurar la eficacia del tratamiento terapéutico.

Bibliografía

1. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Novena Edición. Mc Graw-Hill. Interamericana, México, 1996; Vol II (48): 1225-26.
2. Lloyd N. Tuberculosis: the treta lingers. Canurse. 1995; Nov, 91 (10): 33-7.
3. Blomberg B., Fourie B. Fixed-dose combination drugs for tuberculosis: application in standardised treatment regimens. Drug. 2003; 63 (6): 535-53.
4. Fourie B., Pillai G. C., McIlleron H., Smith P., Panchagnula R., Ellard G; Spinaci S., Blomberg B. Establishing the bioequivalence of rifampicin in fixed dose formulations containing isoniazid with or without pyrazinamide and/or ethambutol compared to the single drug reference preparations administered in loose combination: model protocol. 1999; WHO/CDC/TB/99.274, WHO Geneva
5. Henwood S. Q., de Villiers M.M., Liebenberg W., Lotter A.P. Solubility and dissolution properties of generic rifampicin raw materials. Drug Dev Ind Pharm. 2000; 26 (4): 403-8
6. Henwood S.Q., Liebenberg W., Tiedt L.R., Lotter A.P., de Villiers M.M. Characterization of the solubility and dissolution properties of several new rifampicin polymorphs, solvates, and hydrates. Drug Dev Ind Pharm. 2001; 27 (10): 1017-30.

7. Pelizza G., Nebuloni M., Ferrari P., Gallo G.G. Polymorphism of rifampicin. *Fármaco*. 1997; 32 (7): 471-81.
8. Zilly W., Breimer D.D., Richter E. Pharmacokinetic interactions with rifampicin. *Clin Pharmacokinet*. 1977; 2 (1): 61-70
9. Pillai G., Fourie P.B., Padayatchi N., Onyebujoh P.C., McIlleron H., Smith P.J., Gabriels G. Recent bioequivalence studies on fixed dose combination antituberculosis drug formulations available on the global market. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3, S317-S321
10. Ellard G.A., Fourie P.B. Rifampicin bioavailability: a review of its pharmacology and the chemotherapeutic necessity for ensuring optimal absorption. *Int. J Tuberc Lung Dis*. 1999; 3 (11 suppl 3): S301-8; discussion S317-21.
11. Yew W.W. Clinically significant interactions with drugs used in the treatment of tuberculosis. *Drug Saf*. 2002; 25 (2): 111-33
12. Pea F., Furlanut M. Pharmacokinetic aspects of treating infections in the intensive care unit: focus on drug interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2001; 40 (11): 833-68
13. Lépori. P.R. *Vademécum*. 10a edición. Buenos Aires: ed. E.C. S.A., 2003; sección III: 170-71
14. Finch C.K., Chrisman C.R., Baciewicz A.M., Self T.H. Rifampin and rifabutin drug interactions: an update. *Arch. Intern. Med*. 2002; 162 (9): 985-92
15. Singh S., Mariappan T. T., Sankar R., Sarda N., Singh B. A critical review of the probable reasons for the poor/variable bioavailability of rifampicin from anti-tubercular fixed-dose combination (FDC) products, and the likely solutions to the problem. *Int. J. Pharm* 2001; 228 (1-2): 5-17.

Tratamiento de la infección por el VIH: Terapias de combinación más frecuentes en los últimos tres años

Rev. O.F.I.L. 2003, 13;3:59-68

*BÉCARES MARTÍNEZ FJ, **PUEYO VELASCO JI, **CERVERA ACEDO C, *ORTEGA GÓMEZ JM,
*PIEDRA SÁNCHEZ F, ***MARTÍ BERNAL MC.

*Facultativo especialista de Área. Servicio de Farmacia. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

**Estudiante de Prácticas Tuteladas. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

***Jefe de Servicio de Farmacia. Hospital Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Resumen

El tratamiento con tres o más antirretrovirales ha supuesto una disminución de la mortalidad de los pacientes infectados por VIH, siendo en la actualidad una enfermedad crónica. Para conseguir la mayor efectividad posible, es necesario una adherencia superior al 95%, ésta puede verse dificultada por la complejidad de la terapia de combinación (TC) prescrita y por los efectos adversos asociados. Se ha realizado un estudio retrospectivo sobre las terapias de combinación más utilizadas en la Fundación Jiménez Díaz en los tres últimos años, para comprobar si se ajustan a las recomendaciones del tratamiento del VIH. Se observa que existe una adecuación y concordancia entre el tratamiento empleado y las recomendaciones vigentes, predominando el tratamiento con tres principios activos (terapia triple). El uso de los fármacos inhibidores de la proteasa ha descendido, por su compleja posología y efectos secundarios. El gasto en antirretrovirales se ha incrementado en los últimos tres años, debido a un aumento en la adherencia al tratamiento y en el precio de los nuevos fármacos.

Palabras clave: VIH, Terapia de combinación, Atención farmacéutica, Adherencia.

Correspondencia:
Francisco Javier Bécares Martínez.
Servicio de Farmacia.
Hospital Fundación Jiménez Díaz.
Avda Reyes Católicos, 2.
28040 MADRID.

HIV infection treatment: more frequent combined therapies in the last three years

Summary

The treatment with three or more antirretrovirals has supposed a decrease in mortality of VIH positive patients, being at the present time a chronic disease. In order to obtain the greater possible effectiveness, is necessary an adherence over 95%, this one could be difficulted by the complexity of the therapy and the associated adverse effects. We have made a retrospective study of the most frequent combination therapies used in the treatment of HIV infection at the Fundación Jimenez Díaz hospital in the last three years. We have verified if they adjust to the recommendations of the treatment of HIV infection. We have observed an adjustment and agreement between the used treatment and the effective recommendations, predominating the treatment with three active principles (triple therapy). The use of the protease inhibitors drugs has descended, by its complex dosage (number of pills and intakes) and secondary effects. The cost of antirretroviral therapies has been risen in the last three years, due to an increasing adherence in the treatment and higher prices of new drugs.

Key Words: HIV, Combined therapy, Pharmaceutical management, Adherence.

Introducción

La investigación y desarrollo de nuevas terapias de combinación para el tratamiento de la infección por VIH han significado una disminución de la mortalidad de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral, transformándose así en una patología crónica perfectamente controlable en la actualidad. En 1986 se realizó el primer ensayo clínico con zidovudina (AZT) (1), posteriormente, la comercialización en 1996 de inhibidores de la proteasa, y la utilización de combinaciones de varios principios activos, han supuesto una revolución en el tratamiento antirretroviral, originando una reducción de las complicaciones clínicas y un aumento de la supervivencia (2). Cuestiones como la simplificación de las terapias de combinación, la adherencia, las interacciones farmacológicas y la seguridad a largo plazo han pasado a ocupar un primer plano en la actividad diaria de los profesionales que participan en la atención sanitaria de estos pacientes.

El principio fundamental del tratamiento

antirretroviral desde el año 2002 consiste en suprimir al máximo la replicación del VIH-1 con la finalidad de permitir que el sistema inmunitario no continúe deteriorándose y con ello evitar la progresión clínica de la infección (reducción en la incidencia de infecciones oportunistas asociadas a VIH) y aumentar la supervivencia.

Actualmente en España se encuentran comercializados quince principios activos que bloquean la replicación del VIH-1, actúan sobre dos dianas terapéuticas: la transcriptasa inversa o la proteasa, enzimas del VIH que participan en su replicación.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa se clasifican según su estructura química en:

- Análogos de nucleósidos (ITIAN): Zidovudina (AZT), Didanosina (DDI), Zalcitabina (DDC), Estavudina (D4T), Lamivudina (3TC) y Abacavir (ABC).

- No análogos de nucleósidos (ITINAN): Nevirapina (NVP) y Efavirenz (EFV)

- Análogos de nucleótido (ITIAN): Tenofovir (TNV).

Los inhibidores de la proteasa del VIH (IP) disponibles son: Ritonavir (RTV), Indinavir (IDV), Nelfinavir (NFV), Saquinavir (SQV), Amprenavir (APV) y Lopinavir (ABT).

Las primeras combinaciones se basaron en la asociación de dos ITIAN, incorporándose en 1996 los IP, y desde finales de 1997 los ITINAN. Actualmente, las combinaciones recomendadas en el tratamiento antirretroviral son tres:

- Dos ITIAN más un ITINAN
- Dos ITIAN y un IP
- Tres ITIAN

Para que el tratamiento antirretroviral sea eficaz es fundamental una correcta adherencia por parte del paciente. La adherencia representa el compromiso, aceptación y participación activa del paciente tanto en la elección como en el mantenimiento del régimen terapéutico propuesto por el médico (3,4). La terapia de VIH presenta muchos factores que dificultan la adherencia como son: factores socio-demográficos y psicológicos del enfermo, las características de la enfermedad, régimen terapéutico prescrito y equipo asistencial (5). A diferencia de otras enfermedades donde el porcentaje de adherencia entorno al 80% se considera aceptable, en el tratamiento de la infección por VIH es necesario un cumplimiento por encima del 95% para conseguir el objetivo terapéutico (6). Por otro lado el coste de la medicación antirretroviral es muy elevado, por lo que la financiación de programas de apoyo para aumentar la adhesión se compensará con la mejora de la efectividad del tratamiento antirretroviral. Existen diversos métodos para valorar la adhesión al tratamiento de los pacientes, presentando todos ellos inconvenientes y limitaciones, por lo que es necesaria su combinación para obtener mayor exactitud del resultado (7). No existe un método de referencia o "gold standard" para cuantificar la adherencia al tratamiento antirretroviral, los métodos empleados pueden ser directos o indirectos. Los métodos indirectos son menos fiables porque la valoración final se ve influida por distintas variables pero tiene la ventaja de que muchos de ellos son aplicables en la práctica clínica diaria. Entre ellos destacan el recuento de la medicación sobrante, resultado terapéutico en función de la carga viral o los

registros de farmacia. Los métodos directos gozan de una gran fiabilidad, aunque su aplicación es mucho más complicada.

Cada hospital intenta adaptarse a su realidad asistencial, según el número de pacientes que atiende, recursos de personal y servicios de apoyo. Es importante que el tratamiento se incorpore a la vida diaria de la persona como un hábito cotidiano. La relación del paciente con el equipo asistencial es un punto importante. La confianza, continuidad, accesibilidad, confidencialidad y grado de empatía son factores que influyen notablemente en la adherencia, por lo que el personal debe estar motivado y tener la suficiente experiencia y conocimientos para dar una información veraz que genere la confianza del paciente y facilite el cumplimiento del tratamiento.

La identificación temprana de una adherencia terapéutica incorrecta y sus posibles causas, ayuda a prevenir cambios innecesarios de tratamiento y permite individualizar la terapia de combinación en función de las características del paciente.

Objetivos

El objetivo principal es analizar la evolución de las terapias de combinación utilizadas con más frecuencia en los tres últimos años en la Fundación Jiménez Díaz (FJD). También se describen las variables sociodemográficas de la población de pacientes atendidos y el porcentaje de adherencia terapéutica. Por último se evalúa la tendencia del gasto farmacéutico asociado al tratamiento antirretroviral.

Material y métodos

Los datos para este trabajo han sido obtenidos gracias a la Atención Farmacéutica prestada a todos los pacientes externos en tratamiento antirretroviral en el Servicio de Farmacia del hospital Fundación Jiménez Díaz (FJD). Este hospital es una institución privada, que tiene concertado con el Instituto Madrileño de la Salud la atención sanitaria a la población de varias Zonas Básicas de Salud de la ciudad de Madrid.

El estudio se ha realizado comparando los pacientes y las terapias de combinación utili-

zadas durante el mes de marzo de los últimos tres años.

Junto con la dispensación de los medicamentos, se realiza un seguimiento de cada paciente de forma individualizada. Se utiliza una base de datos propia que denominamos PEXSIDA (figura 1) en la que se registra el nombre del paciente, tratamiento, datos sociodemográficos, variables clínicas, reacciones adversas, índices de cumplimiento, interacciones e intervenciones farmacéuticas. En cuanto a la entrada de datos de Tratamiento y dispensaciones (figura 2), se registra: Terapia de combinación, fecha de inicio y de fin, causa de suspensión, cambios de tratamiento, dispensaciones realizadas, coste, medicamentos devueltos, reacciones adversas por medicamentos, interacciones farmacológicas potenciales, y observaciones. Cuando un paciente cambia de terapia de combinación, pasa a la tabla de tratamientos en histórico de la misma base de datos (se mantiene toda la información generada) y se le abre un nuevo registro de tratamiento activo.

El paciente que viene a recoger su tratamiento, presenta en el Servicio de Farmacia la receta médica y el informe médico. El paciente siempre es atendido por un farmacéutico, que le proporciona información oral y escrita acerca de los medicamentos prescritos y contesta a las consultas planteadas. En cada dispensación se pregunta por su estado, con el objetivo de detectar posibles efectos secundarios o molestias provocadas por el tratamiento, y se le recuerda la importancia de la adherencia terapéutica. Además se les proporciona un número de teléfono del Servicio de Farmacia donde pueden realizar consultas en horario de 9 a 22 horas los días laborables.

Con el fin de obtener información acerca del cumplimiento farmacológico se emplea un cuestionario mixto en el que se incluyen variables cualitativas y cuantitativas que los pacientes contestan voluntariamente (figura 3). Los resultados de dichos cuestionarios también se recogen en la base de datos PEXSIDA. Este cuestionario se obtiene de cada paciente y siempre que cambie de terapia de combinación. El cuestionario de adherencia consta de cinco partes:

1- Autocomunicación del cumplimiento (AC): Cuestionario SMAQ (8) constituido por preguntas cuantitativas y cualitativas, que

indican si el paciente cumple o no cumple con el tratamiento. Una respuesta negativa a alguna de las preguntas cualitativas o más de dos olvidos en las cuantitativas se considera como no cumplidor.

- 2- Nivel de conocimientos sobre la medicación (CM): el paciente deberá contestar cómo se llaman los medicamentos, número de unidades en cada toma, cuántas veces al día y cómo los toma en relación con los alimentos. Es un test cuantitativo en el que interesa conocer el grado de conocimiento que tiene el paciente sobre su terapia. Se expresa en forma de porcentaje de respuestas correctas.
- 3- Asistencia a citas programadas (CP): su objetivo es conocer si el paciente cumple con las revisiones y análisis periódicos que le indica su médico especialista. También indica el interés que el paciente muestra hacia su enfermedad.
- 4- Test de Morinsky-Green (9) (MG): test cualitativo que permite considerar al paciente cumplidor o no cumplidor.
- 5- Grado de control de la enfermedad (CE): Se considera cumplidor si se mantienen los objetivos terapéuticos propuestos (conseguir o mantener la carga viral indetectable sin que disminuya el recuento de linfocitos CD4).

El método de referencia utilizado para calcular la adherencia terapéutica es el registro en PEXSIDA de las fechas de dispensación y de las unidades de dosificación devueltas. Este índice de cumplimiento lo calcula automáticamente la base de datos tras introducir las fechas de dispensación, posología, cantidad dispensada y la medicación devuelta.

Los datos sociodemográficos de los pacientes se recogen mediante entrevista personal, en un formulario (figura 4). Estas variables posteriormente se registran en la base de datos. Factores como la falta de vivienda estable, consumo de drogas, ausencia de apoyo tanto social como familiar pueden condicionar la vida del paciente y su adherencia al tratamiento.

Resultados

El número de pacientes en tratamiento anti-retroviral se ha incrementado un 19.2% desde

FIGURA 1
Entrada
base de datos

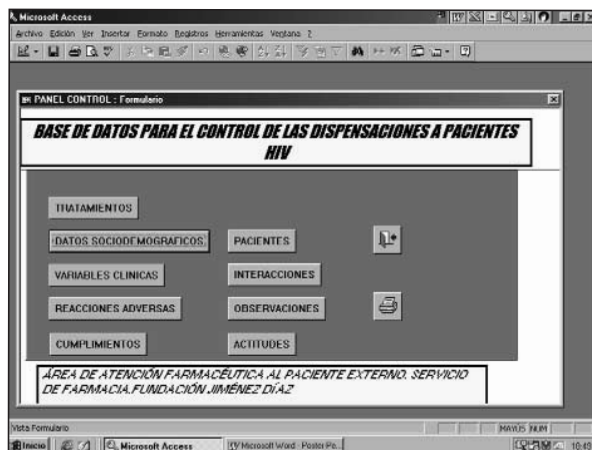
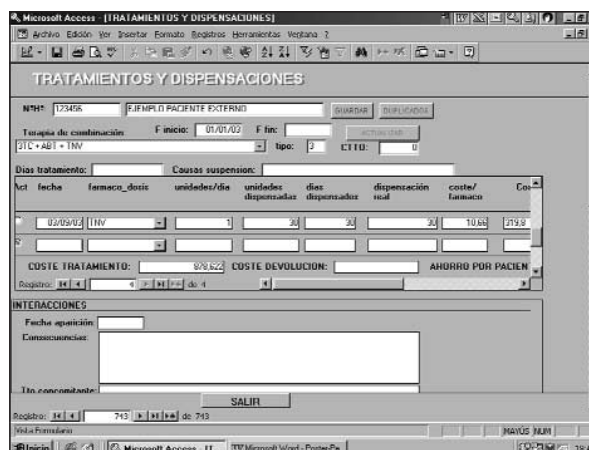


FIGURA 2
Entrada de datos:
Tratamientos y dispensaciones



el año 2001 al año 2003. Actualmente son 576. La mediana de edad de la población del estudio en marzo de 2003 es de 39 años (24-87 años). El 85% de los pacientes son varones, el 68% de los pacientes atendidos han adquirido la infección por vía sexual. El resto de variables sociodemográficas estudiadas se representan en la figura 5.

El porcentaje de pacientes en tratamiento con tres principios activos (p.a.) se ha mantenido por encima del 90% en los últimos tres años. En la figura 6 se muestra la distribución de pacientes por número de p.a. incluidos en su terapia de combinación.

El número total de terapias de combinación utilizadas en la FJD no ha variado significativamente en los últimos tres años: 101 en 2001, 106 en 2002 y 104 en 2003. A pesar de esta gran diversidad de combinaciones en uso, más del 50% de los pacientes reciben tratamiento con cinco terapias distintas. Estos cinco tratamientos están formados por la combinación de ocho principios activos, de los quince comercializados. En la figura 7 se muestran las cinco TC más frecuentes y el porcentaje de pacientes en tratamiento con cada una de ellas en los últimos tres años.

Los resultados de adherencia terapéutica mostrados corresponden al mes de marzo de 2003. No se observaron diferencias significativas en el grado de cumplimiento entre las

cinco terapias de combinación más frecuentes. En la figura 8 se representan los índices de cumplimiento de dichas terapias.

En valores absolutos, el gasto farmacéutico asociado a la dispensación de antirretrovirales a pacientes externos en la FJD, se ha incrementado un 24,4% desde el año 2001 al año 2003. El incremento en pacientes, en el mismo periodo de tiempo ha sido del 19,2 % (figura 9), esto es debido a un incremento del coste medio por paciente y mes superior al 4%. En relación con el gasto farmacéutico total, el porcentaje dedicado a antirretrovirales no ha variado significativamente en los últimos tres años (26,2 % en 2001, 27,4 % en 2002 y 27,3 % en 2003).

Discusión

La combinación de dos ITIAN (generalmente un análogo de la timidina más uno no análogo de la timidina) constituye la “espina dorsal” de todas las combinaciones triples (10,11).

Los resultados reflejados en la figura 7 indican un predominio de las terapias de combinación con dos ITIAN y un ITINAN, coincidiendo con las recomendaciones actuales para el tratamiento de mantenimiento de la infección por el VIH. Este tipo de combinación presenta una posología sencilla, lo que facilita la adherencia al tratamiento y evita los efectos secundarios de los inhibidores de la proteasa.

El punto débil de las pautas con ITINAN es que si el paciente no sigue correctamente el tratamiento la aparición de virus resistentes es relativamente rápida, inutilizando todo este grupo de fármacos para su uso posterior.

Otro hecho observable en la figura 7, es que a partir del año 2001, desaparecen los IP de entre los p.a. más utilizados, quedando reservados como inicio de tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA), en pacientes con carga viral elevada y baja cifra de CD4. Los IP son fármacos con los que se tiene una gran experiencia. A pesar de las dificultades que plantea su posología y sus efectos adversos han sido durante años el patrón de tratamiento (en combinación con ITIAN) en la enfermedad avanzada, consiguiendo la "restauración parcial" del sistema inmune. Por otra parte, los IP están relacionados con la aparición de ciertos efectos adversos, como son la diabetes por resistencia a la insulina, hiperglicemia, hiperlipidemia y lipodistrofia. En pacientes hemofílicos puede aumentar el riesgo de aparición de hemorragias espontáneas y se aconseja vigilar la función hepática por la posible aparición de hepatitis (12). Los efectos secundarios más frecuentes son diarrea, malestar gastrointestinal, náuseas, prurito y ulceración de la mucosa bucal. Debido a su metabolismo a través del citocro-

FIGURA 3
Cuestionario para la valoración indirecta del cumplimiento

MÉTODOS INDIRECTOS

APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____
 N° Hª: _____
 TERAPIA DE COMBINACIÓN: _____
 FECHA INICIO: _____ FECHA FIN: _____ CAUSA: _____

1) AUTOCOMUNICACIÓN DEL CUMPLIMIENTO (AC) SMAQ

- ¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos para su enfermedad? SI NO
 - ¿Toma los medicamentos a la hora indicada?" SI NO
 - Si alguna vez se encuentra peor, ¿Deja de tomar su medicación? SI NO
 - Piense en la semana pasada, ¿Cuántas veces ha dejado de tomar su medicación?
 - Nunca 1-2 veces 3-5 veces
 - 6-10 veces más de 10 veces
 - En el último fin de semana, ¿Ha dejado de tomar algún medicamento? SI NO
 - En el último mes, ¿Cuántos días ha estado sin tomar ningún medicamento?
 - Menos de 2 días:
 - Más de dos días:

2) NIVEL DE CONOCIMIENTOS SOBRE LA MEDICACIÓN (CM)

a) ¿Cómo se llaman los medicamentos que está tomando?
 Medicamento 1 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 2 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 3 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 4 CORRECTO INCORRECTO

b) ¿Cuántas unidades en cada toma?
 Medicamento 1 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 2 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 3 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 4 CORRECTO INCORRECTO

c) ¿Cuántas veces al día tiene que tomarlos?
 Medicamento 1 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 2 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 3 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 4 CORRECTO INCORRECTO

d) ¿Cómo toma cada uno de ellos?
 Medicamento 1 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 2 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 3 CORRECTO INCORRECTO
 Medicamento 4 CORRECTO INCORRECTO

PUNTUACIÓN TOTAL: PUNTOS

3) ASISTENCIA A CITAS PROGRAMADAS (CP)

	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
CUMPLIMIENTO (%)						

4) TEST DE MORINSKY-GREEN (MG)

- "¿Se olvida alguna vez de tomar los medicamentos para su enfermedad?" SI NO
 - "¿ Toma los medicamentos a la hora indicada?" SI NO
 - " Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar su medicación?" SI NO
 - "Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?" SI NO

5) GRADO DE CONTROL DE LA ENFERMEDAD (CE)

	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA	FECHA
CUMPLIMIENTO SI/NO						

FIGURA 4
**Cuestionario de variables
 sociodemográficas**

SERVICIO DE FARMACIA	FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ
CUESTIONARIO A PACIENTES EXTERNOS	
❶ NUMERO DE HISTORIA: _____ TELÉFONO: _____ ❷ NOMBRE: _____ ❸ SEXO: (1) varón (2) mujer ❹ FECHA NACIMIENTO: __/__/__ ❺ EDAD: ____ años ❻ FECHA CUESTIONARIO: __/__/__	
VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS:	
ESTADO CIVIL: (1) soltero (2) casado (3) viudo (4) divorciado	
NIVEL DE ESTUDIOS: (1) sin estudios (2) primario (3) bachiller (4) diplomado universitario (5) licenciado universitario	
SITUACION LABORAL: (1) trabajo activo (2) parado (3) Baja lab. (4) Jubilado	
VIVIENDA ESTABLE: (1) SI (2) NO	
CONVIVENCIA: (1) solo (2) padres (3) pareja, hijos (4) amigos (5) centro rehabilitación (6) otra	
ANTECEDENTES DE CONSUMO DE DROGAS: (1) SI (2) NO	
¿CONSUME ACTUALMENTE DROGAS?: (1) SI (2) NO	
¿CÓMO HA CONSUMIDO LAS DROGAS?: (1) Pinchada (2) Inhalada (3) otra vía (4) Nunca	
APOYO FAMILIAR: (1) SI (2) NO	
APOYO SOCIAL: (1) SI (2) NO	
¿CÓMO HA ADQUIRIDO LA INFECCIÓN?: (1) Contacto homosexual (2) contacto heterosexual (3) drogas (4) otros (desconocido, transfusión).	
¿REALIZA ALGUNA PRÁCTICA DE RIESGO ACTUALMENTE?: (1) SI (2) NO	
¿CONSUME ALCOHOL HABITUALMENTE?: (1) SI (2) NO	
¿HA ESTADO EN PRISION?: (1) SI (2) NO	

mo P450 (en su mayoría por la isoenzima CYP3A4) pueden interactuar con fármacos que utilicen la misma vía metabólica. Todo esto, sumado a que la mayoría de los pacientes atendidos en la FJD no precisan tratamiento TARGA, podría explicar la ausencia de terapias con IP en los años 2002 y 2003 entre las más frecuentes.

También es significativo el aumento en la prescripción y dispensación de TRIZIVIR® durante los años 2002-2003. Esta especialidad farmacéutica en forma de comprimidos combina tres principios activos, lamivudina, zidovudina y abacavir. En la FJD, es la única terapia triple constituida por tres ITIAN. La existencia de este tipo de medicamento tipo "combo" reduce el número de unidades al día, facilitando el cumplimiento, dado que mayoritariamente, los pacientes tratados en la FJD

presentan variables clínicas e inmunológicas que aconsejan la simplificación del tratamiento antirretroviral. La demostración del beneficio terapéutico se basa principalmente en los resultados de estudios realizados en pacientes con enfermedad no avanzada, que no hayan sido tratados previamente o tratados durante un tiempo moderado con los fármacos antirretrovirales.

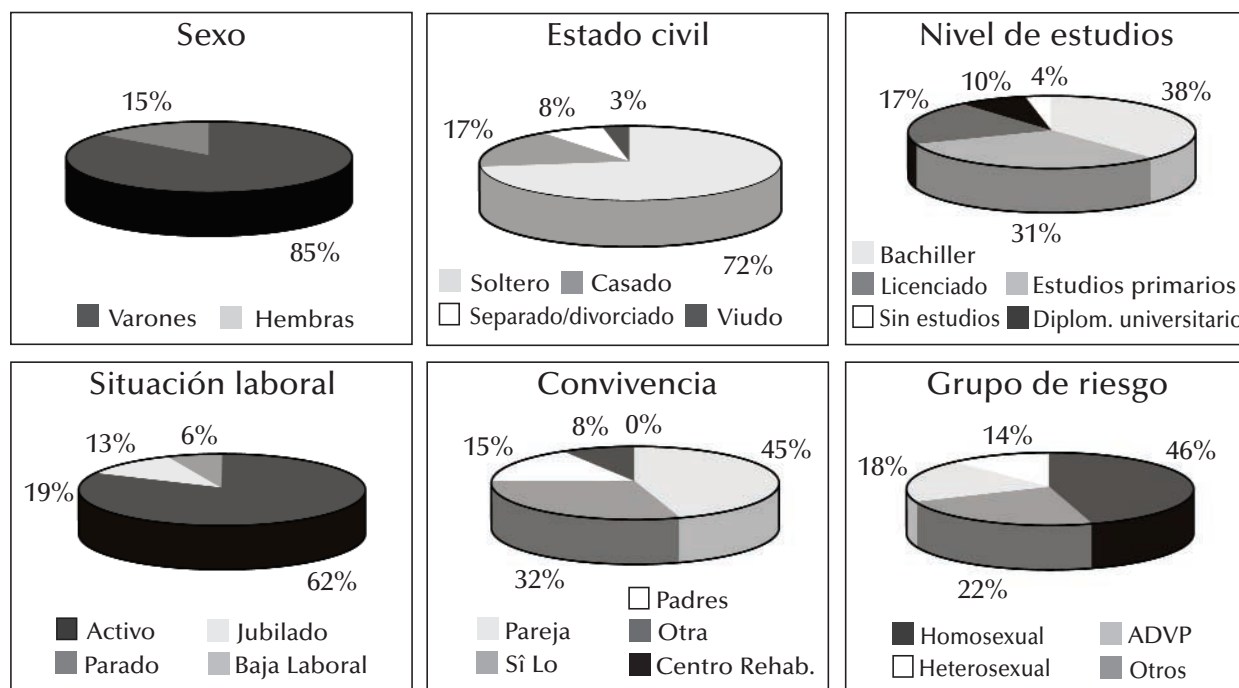
La combinación de varios principios activos presenta mayor eficacia al inhibir la replicación viral en varios puntos. En cuanto al número de p.a. empleados, se observa que en los últimos tres años el porcentaje de pacientes en terapia triple se ha mantenido casi constante. Coinciden estos resultados con los hechos comprobados desde 1996 (13,14), de que las terapias de combinación con más de tres fármacos constituyen el tratamiento de elección de la infección por VIH, ya que

retrasan la progresión clínica, disminuyen los ingresos hospitalarios y los costes asociados, y al mismo tiempo aumentan significativamente la supervivencia.

El índice de cumplimiento medio de las terapias de combinación más frecuentes, observado en el mes de marzo del año 2003, es superior al 90%. Esto puede deberse a diversos factores: población atendida (principalmente grupos de riesgo de transmisión sexual); atención farmacéutica individualizada y continua a todos pacientes; terapias de combinación más sencillas (menor número de tomas al día y menor número de unidades en cada toma).

El aumento del gasto paciente/mes puede deberse a una mayor adherencia al tratamiento y a un incremento del coste de las terapias antirretrovirales. En la FJD este incremento se

FIGURA 5
Variables sociodemográficas. Año 2003



debe a un mejor cumplimiento terapéutico de los pacientes, puesto que el coste medio de las terapias de combinación más frecuentes no se ha incrementado.

Conclusiones

1. En la práctica, a diferencia de otras enfermedades infecciosas no existe una combinación de principios activos consensuada para el tratamiento de la infección por el VIH.
2. Las terapias de combinación que se utilizan con más frecuencia en la FJD se ajustan a las recomendaciones vigentes sobre el tratamiento antirretroviral de la infección por el VIH.
3. En los últimos tres años más del 50% de los pacientes en tratamiento antirretroviral se incluyen en las cinco terapias de combinación más frecuentes. Menos del 50% de los pacientes utilizan el 95% de las terapias de combinación restantes.
4. El índice de cumplimiento terapéutico de las cinco terapias de combinación más frecuentes es superior al 90%.

5. Los resultados obtenidos demuestran la importancia de la participación activa del farmacéutico en el tratamiento del paciente, llevando un control, seguimiento y atención personalizada. Por tanto, los esfuerzos se deben concentrar en conseguir una buena Atención Farmacéutica, aportando los conocimientos y experiencia, no limitándose a la simple dispensación de medicamentos. La intervención del farmacéutico permite una optimización en el empleo de los recursos disponibles, así como una mayor calidad en el servicio sanitario.

Bibliografía

1. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH. Efficacy of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: A double-blind placebo controlled trial. *New England Journal of Medicine*. 1987;317:185-91.
2. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *Journal of the American Medical Association*. 1998;282:90-95.

FIGURA 6
Distribución de pacientes según el número de P.A. incluidos en su T.C.

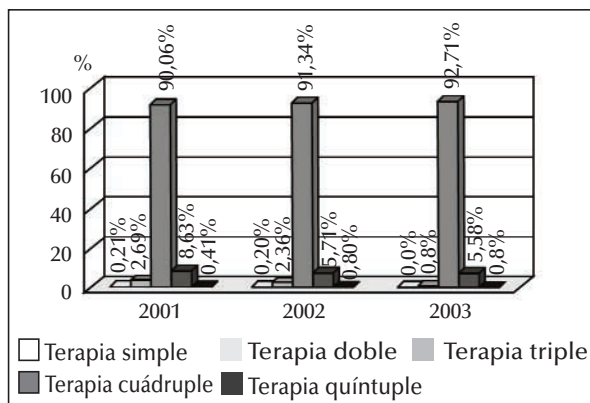


FIGURA 7
Terapias de combinación más frecuentes

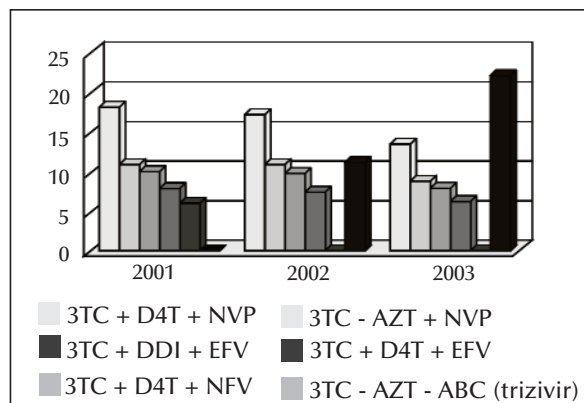


FIGURA 8
Índices de cumplimiento terapéutico. Año 2003

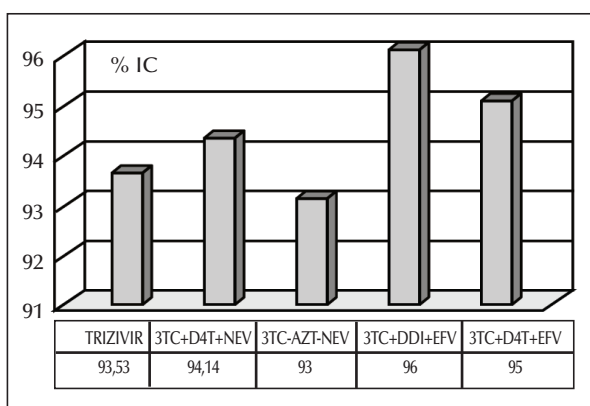
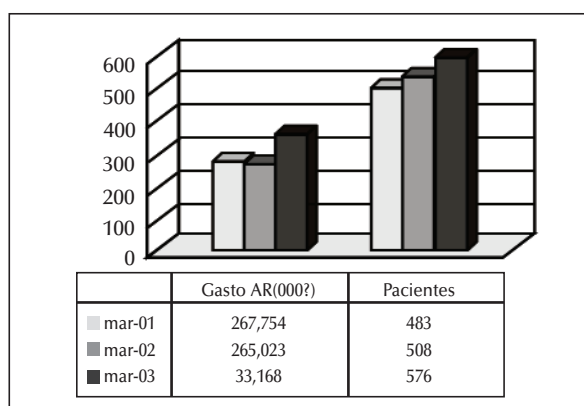


FIGURA 9
Evolución gasto-paciente



ciency virus infection. New England Journal of Medicine 1998; 338: 853-60.

- Kalichman S, Ramachandran B, Catz S. Adherence to combination antiretroviral therapies in HIV patients of low health literacy. J Gen Intern Med 1999; 14:267-73.
- Lubelcheck R. Mock antiretroviral therapy trials as an assessment tool for adherence: correlates with subsequent HIV suppression. 9th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, W A 2002 [abstract 542-T].
- Mehta S, Moore RD, Graham NMH. Potential factors affecting adherence with HIV therapy. AIDS 1997; 11:1665-70.

- Patterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, Wagener MM. Adherence to protease inhibitors therapy and outcomes in patients with HIV infection. Annals of Internal Medicine 2002 Jul 4; 133 (1):21-30.
- Patterson DL, Potoski B, Capitano B. Measurement of adherence to antiretroviral medications. J Acquir Immune Defic Syndr. 2002 Dec 15;31 Suppl 3: S103-6.
- Knobel H, Alonso J, Casado JL, et al. Validation of a simplified medication adherence questionnaire in a large cohort of HIV-infected patients: the GEEMA Study. AIDS 2002 Mar 8;16(4):605-13.

9. Morinsky DE, Green LW, Levine Am. Concurrent and predictor validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care*. 1986;1:67-74.
10. Carpenter CC, Cooper D, Fischl MA et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1999: updated recommendations of the International AIDS Society – USA Panel. *JAMA* 2002 (en prensa).
11. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-Infected adults and adolescents. <http://www.hivatis.org>; <http://www.cdcnpin.org> 2002.
12. Dietrich MA, Butts JD, Raasch RH. HIV-1 Protease inhibitors: A review. *Infected Med* 1999; 16(11):716-38.
13. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patient with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91.
14. Alberdi JC, López-Gay D, Ferreras A, Nieto E. Descenso brusco de la mortalidad por VIH/SIDA en la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:679.



Formulario de suscripción a la Revista de la O.F.I.L.

Nombre Apellidos

Dirección de trabajo

Teléfono de trabajo

Dirección particular

Teléfono particular

e-mail

Fecha

Cupón de suscripción

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

Forma de pago

Tarjeta VISA nº:

Fecha de caducidad:

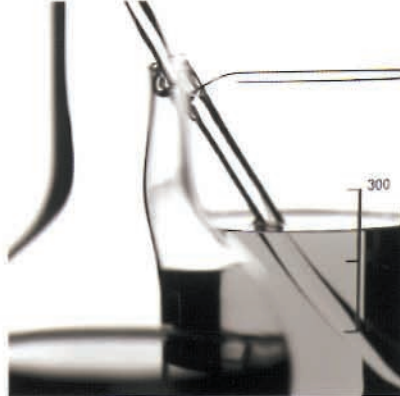
Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:
Carmen Martí Bernal
Servicio de Farmacia
Fundación Jiménez Díaz
Avda. Reyes Católicos, 2
28040 Madrid (España)

Fecha y firma



Organización Farmacéutica Ibero-Latinoamericana





Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria



Es nuestro compromiso ofrecer cada vez más productos de alta calidad terapéutica y colaborar en todo momento con programas de formación y gestión hospitalaria.

hospital **ESTEVE**