

# O.F.I.L.

REVISTA DE LA

**VOL. 15 - N°1 - 2005**

## **Editorial**

La revista de la O.F.I.L. debemos hacerla entre todos  
MARTÍ BERNAL C

**13**

## **Originales**

Diseño de una base de datos para la adaptación al Real  
Decreto 175/2001 en Farmacia Comunitaria

LISO SALESA M, RANGEL MAYORAL JF, ESTEPA ALONSO MJ, LISO SALESA JM

**15**

Exploración de la disponibilidad de los servicios farmacéuticos  
comunitarios cubanos

FERNÁNDEZ MANZANO E, FERNÁNDEZ MONAGAS SA, GONZÁLEZ QUESADA L,  
HENRIQUES RODRÍGUEZ RD, ÑIGUEZ ROJAS L

**21**

Evaluación del perfil de disolución de tabletas de ranitidina 150 mg disponible  
en el mercado brasileño

FERRAZ HG, OLIVEIRA GGG, SANTOS AL, BUSCARIOLI AC, ROSA AB,  
BARBIERI F, FREITAS JC, CANOVA R

**29**

Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita.  
Epidemiología y prevención

GARCÍA-GUERETA SILVA L

**35**

SIDA: Historia de una epidemia

VENTURA A, PIRES J

**49**

Quetiapina en los trastornos psicóticos originados por  
la medicación antiparkinsoniana: experiencia en tres casos

VACAS BARRANCO C, SÁNCHEZ GÓMEZ E, HERRERA CARRANZA J

**57**



# 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

Joaquín Ochoa Valle. Honduras

Piedad Benavides Reina. Colombia

Ilvar José Muñoz Ramírez. Colombia

José Luis Marco Garbayo. España

## **Comité de Redacción**

J. Ronda Beltrán. ALICANTE

F. Ancos Gutiérrez. AVILA

J. Liso Rubio. BADAJOZ

E. Mariño Hernández. BARCELONA

J. Ribas Sala. BARCELONA

L. Santos Miranda. ELVAS

M<sup>a</sup> José Faus Dader. GRANADA

T. Bermejo Vicedo. MADRID

F. Martínez Romero. MADRID

B. del Castillo García. MADRID

A. Herreros de Tejada. MADRID

A. Villar del Fresno. MADRID

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

Son sus OBJETIVOS:

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

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

## **Presidenta**

*Martha Nelly Cascavita*  
Calle 104 N. 29-60  
Bogotá - Colombia  
Telf. 57-1-6112361  
Celular 57-3-3005112361  
E-mail: ofilpresidencia@yahoo.com

## **Secretaria**

*Piedad Benavides Reina*  
Celular: 3108588152  
E-mail: piedadbr@hotmail.com

## **Vicepresidente**

*Joaquín Ochoa Valle*  
Plaza Gabriela. Colonia Mircemontes  
Tegucigalpa - Honduras  
Telf. (504) 2354280  
E-mail: sevesa@mayanet.hn

## **Tesorero**

*Ilvar José Muñoz Ramírez*  
Dpto. Farmacia  
Universidad Nacional de Colombia  
Ciudad Universitaria  
Carrera 30 - calle 45  
Bogotá D.C. - Colombia  
E-mail: ijmunozr@unal.edu.co

## **EX-PRESIDENTES**

✠ *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 Depar-  
tamento 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

*M<sup>a</sup> Ruth Delgadillo de Badani*  
Colegio de Bioquímica y  
Farmacia  
Calle Loa n<sup>o</sup> 619  
Tel. y Fax: (591-64)53039  
Sucre. Bolivia

### 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

*Catalina Bendeck Suarez*  
Transversal 27 n<sup>o</sup> 116-40  
Apto. 304  
E-mail: catabendeck@hotmail.com

### Costa Rica

*Victoria Hall Ramírez*  
Centro Nacional de Información  
de Medicamentos (CIMED) UNIFAR  
Facultad de Farmacia  
Universidad de Costa Rica  
San José- Costa Rica  
Tel: (506) 2075495-3894212  
Fax: (506) 2075700  
E-mail: farmhall12@hotmail.com

### Cuba

*Edita Fernández Manzano*  
Instituto de Farmacia y Alimentos  
Universidad de La Habana  
San Lázaro y L, Vedado  
10400 Ciudad de La Habana, Cuba  
Tel. (537) 879 1184, (537) 8792784  
Fax (537) 273 6811  
E-mail: edita.fdez@infomed.sld.cu  
Edita.fm@yahoo.es

### Chile

*Carmen Sandoval Moraga*  
Av. El Bosque 1195 Dep. 703  
Providencia  
Santiago de Chile  
Tels.: 6618411  
Fax: 6618390  
E-mail: csandoval@unab.cl

### Ecuador

*José Antonio Lua*  
Avda. del Ejercito 100-102 y Piedrahita esquina  
Colegio de Químicos del Guayas  
Guayaquil. Ecuador  
Tels.: 593-4-2295185 / 593-4-2393060  
Tel. móvil: 593-9-9409443  
E-mail: jalflaw@teconet.net

### España

*José Luis Marco Garbayo*  
Servicio de Farmacia  
Hospital Francisc de Borja  
Paseo de Germanías, 71  
46700 Gandía (Valencia)  
E-mail: marco\_jlu@gva.es

### Guatemala

*Pendiente de renovación*

### Honduras

*Pendiente de renovación*

### México

*Carlos Tomás Quirino Barreda*  
Universidad Autónoma  
Metropolitana  
Xochimilco.  
Calzada de Hueso 1100  
Villa Quietud-Coyoacan  
04960 México DF  
Tel: (52)55-54837353  
E-mail: ctaquirino@aol.com  
Equirino@correo.xoc.uam.mx

### Nicaragua

*Aura Sabina Herrera Molina*  
Km. 3,5 Carretera Sur  
Contiguo a BANPRO Sur  
Managua-Nicaragua  
Tel./Fax: (505) 2663964  
Celular: (505) 8836678  
E-mail: rcintl@ibw.com.ni  
sabiheimo@hotmail.com

**Panamá**

*Leida Barrios*  
Facultad de Farmacia  
Panamá

**Paraguay**

*Pendiente de renovación*

**Perú**

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

**Portugal**

*Carlos Poças Santos*  
Rúa do Facho 187  
Acogulhe 2400-821  
Azoia-Leiria - Portugal  
Tel: 244817099  
Fax: 244817077  
E-mail: carlos.santos@leiria.org

**República Dominicana**

*Pendiente de renovación*

**El Salvador**

*Irene Isabel Vaquerano de Posada*  
Facultad de Química y Farmacia  
Universidad de El Salvador  
Final 25 Avda. Norte  
Tel : 2251500 ext.5069  
Particular :2631705  
Fax :2251645  
E-mail : ivaquerano@hotmail.com  
iivaquerano@yahoo.com

**Uruguay**

*Q.F. Mariela Ricca*  
Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas  
Armadas  
Hospital Militar  
Avda. 8 de Octubre 3050  
Montevideo  
Tel: 0059824876666, int. 1230  
Fax: 0059824876666, int. 1361  
Celular: 099190756  
E-mail: marielaricca@hotmail.com  
ofiluruguay@hotmail.com

**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 enviarán por correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
2. El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
  - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
  - b) Espaciado interlineal: Doble.
  - c) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
3. En su primera página deberá constar:
  - a) Título del trabajo.
  - b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.
  - c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.

d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.

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

4. En su segunda página debe constar:

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

b) Palabras clave en español.

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

d) Key words. Palabras clave en inglés.

## **Referencias**

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

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

### ***–Artículos procedentes de revistas***

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

a) Apellidos e iniciales del autor sin puntos ni comas. Si el número de autores es de seis o menos se indicarán los apellidos e iniciales de todos ellos; si es de siete o más se indicarán los apellidos e iniciales de los tres primeros y se añadirá "et al". Ejemplo: Silverberg I. et al. Management of effusions. *Oncology* 1969; 24:26-39

b) Si la procedencia del artículo es de la redacción 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 / 34-915504867

Fax: 34-915504950

E-mail: cmarti@fjd.es

*Web site:*

**<http://www.revistadelaofil.org>**

***Edita:***

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

***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@ibanezylplaza.com

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

***Impresión:***

Neografis, S.L.

Polígono Industrial San José de Valderas I

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

#### EDITORIAL

- 13 La revista de la O.F.I.L. debemos hacerla entre todos  
MARTÍ BERNAL C

#### ORIGINALES

- 15 Diseño de una base de datos para la adaptación al Real Decreto 175/2001 en Farmacia Comunitaria  
LISO SALES M, RANGEL MAYORAL JF,  
ESTEPA ALONSO MJ, LISO SALES JM
- 21 Exploración de la disponibilidad de los servicios farmacéuticos comunitarios cubanos  
FERNÁNDEZ MANZANO E, FERNÁNDEZ MONAGAS SA,  
GONZÁLEZ QUESADA L, HENRIQUES RODRÍGUEZ RD,  
IÑIGUEZ ROJAS L
- 29 Evaluación del perfil de disolución de tabletas de ranitidina 150 mg disponible en el mercado brasileño  
FERRAZ HG, OLIVEIRA GGG, SANTOS AL,  
BUSCARIOLI AC, ROSA AB, BARBIERI F, FREITAS JC,  
CANOVA R
- 35 Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita. Epidemiología y prevención  
GARCÍA-GUERETA SILVA L
- 49 SIDA: Historia de una epidemia  
VENTURA A, PIRES J
- 57 Quetiapina en los trastornos psicóticos originados por la medicación antiparkinsoniana: experiencia en tres casos  
VACAS BARRANCO C, SÁNCHEZ GÓMEZ E,  
HERRERA CARRANZA J

#### EDITORIAL

- 13 We must make O.F.I.L. magazine all together  
MARTÍ BERNAL C

#### ORIGINALS

- 15 Design of database for implementation of Royal Decree 175/2001 in Community Pharmacy  
LISO SALESA M, RANGEL MAYORAL JF,  
ESTEPA ALONSO MJ, LISO SALESA JM
- 21 Exploration of the availability of Community Pharmaceutical Services in Cuba  
FERNÁNDEZ MANZANO E, FERNÁNDEZ MONAGAS SA,  
GONZÁLEZ QUESADA L, HENRIQUES RODRÍGUEZ RD,  
IÑIGUEZ ROJAS L
- 29 Dissolution profile evaluation of ranitidine 150 mg tablets available in brazilian market  
FERRAZ HG, OLIVEIRA GGG, SANTOS AL,  
BUSCARIOLI AC, ROSA AB, BARBIERI F, FREITAS JC,  
CANOVA R
- 35 Bronchiolitis in lactant with congenital heart disease. Epidemiology and prevention  
GARCÍA-GUERETA SILVA L
- 49 AIDS: a epidemic history  
VENTURA A, PIRES J
- 57 Quetiapine in psychotic disorders caused by antiparkinsonian medication: three cases report  
VACAS BARRANCO C, SÁNCHEZ GÓMEZ E,  
HERRERA CARRANZA J

# editorial

## La revista de la O.F.I.L. debemos hacerla entre todos

**L**a Organización de Farmacéuticos Ibero Latinoamericanos (OFIL) es la única organización que reúne a farmacéuticos latinoamericanos y de la Península Ibérica con la finalidad de aunar los esfuerzos que se realizan a ambos lados del océano Atlántico para dar a conocer la profesión farmacéutica y su evolución, desde los estudios de Farmacia hasta cualquiera de los destinos finales como profesionales en los ámbitos docente, investigador, asistencial y social, así como unificar y profundizar la influencia de la profesión farmacéutica en la sociedad.

Fieles a esta magnífica idea, de Juan R. Robayo, que expresó en 1981, esta organización ha ido creciendo hasta formar una gran familia de 23 países miembros. Los encuentros, los seminarios, los cursos, las reuniones, los congresos, etc., han facilitado el intercambio de ideas y las relaciones necesarias para que se hayan creado unos hilos de conexión lo suficientemente fuertes y resistentes que permitan que la tela ya no se rompa.

Sin embargo, como buenos profesionales no podemos dejar que esto simplemente se mantenga sino que debemos crecer y ofrecer a las nuevas generaciones no sólo toda nuestra experiencia sino la gran herencia que supone la capacidad de ver más amplios horizontes. Hay que seguir trabajando, pero todos, y todos aportar, que por pequeña que parezca esa aportación, puede ser el inicio de una gran experiencia.

En el XII Encuentro OFIL América-España que se celebró el pasado mes de Abril, se presentó, bajo el título "Revista de la OFIL: revisión crítica", un análisis de los artículos publicados en nuestra revista, desde varios puntos de vista: los países que habían publicado, el ámbito en el que desarrollan la profesión los farmacéuticos que firmaban dichos artículos y los temas objeto de la publicación.

En cuanto a los países participantes, sólo 9 de los 23 que componen la familia OFIL han publicado en la Revista, cuando en todos los países hay al menos una Facultad de Farmacia en la que más de un farmacéutico se dedica a la investigación.

En cuanto al ámbito en el que desarrollan su actividad profesional los autores de los artículos publicados, el 72% pertenecen a hospitales, el 17% a la Universidad, el 9% a la Farmacia Comunitaria y el 2% a Atención Primaria, cuando la gran mayoría de los profesionales farmacéuticos se encuentran en la Farmacia Comunitaria, con una atención directa al paciente, con todos los datos que esa actividad ofrece para la investigación y por tanto publicación de resultados.

En cuanto a los temas objeto de publicación, más del 50% son artículos de revisión de medicamentos o de tratamientos. Muy pocos artículos son de investigación, cuando la utilización de esos medicamentos y el seguimiento de los tratamientos ofrecen tantos datos susceptibles de ser analizados en una o varias hipótesis que lleven a conclusiones científicas.

Una vez expuestos todos estos datos, y tras un vivo coloquio que mantuvieron los farmacéuticos presentes en el Encuentro, se extrajeron las siguientes conclusiones: en primer lugar es preciso diversificar el abanico de países "publicadores"; también necesitamos que los farmacéuticos que trabajan directamente con los pacientes nos faciliten más conocimiento sobre el comportamiento real de los medicamentos en el organismo humano y que los farmacéuticos que trabajan en otro tipo de actividad relacionada con medicamentos nuevos o muy conocidos nos comuniquen los resultados de su observación.

Es preciso estimular a los farmacéuticos a que den a conocer los resultados de sus investigaciones y de los trabajos que realizan en su quehacer diario y esto hay que hacerlo en todos los países y los delegados, como embajadores que son de la magnífica idea de Robayo deben ser capaces cada uno en su país, de transmitir este sentimiento de unidad en el conocimiento, y la necesidad de compartirlo.

Por otra parte, en la Dirección de la Revista se espera que los resultados del análisis efectuado, una vez conocidos por todos a través de este editorial, estimulen a los farmacéuticos de OFIL que por unas u otras razones se hayan retraído a enviar sus artículos y sus trabajos, y no duden en que merece la pena un pequeño esfuerzo para cumplir con las normas de publicación. Así, en la próxima evaluación que se realice, los resultados darán una imagen mucho más aproximada a la realidad del mapa de países que componen nuestra organización y del empeño profesional de los farmacéuticos que la forman.

#### FE DE ERRATAS

---

*En el trabajo titulado "Utilización de pralidoxima en la intoxicación por organofosforados y carbamatos: a propósito de 4 casos", publicado en el Vol. XIV - N° 4 - 2004 se deslizó una errata en el nombre de uno de los autores. Aparece como firmante la Dra. María Parayre Badia, cuando debería poner "María Perayre Badia".*



# Diseño de una base de datos para la adaptación al Real Decreto 175/2001 en Farmacia Comunitaria

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:15-20

LISO SALESA M\*, RANGEL MAYORAL JF\*\*, ESTEPA ALONSO MJ\*\*, LISO SALESA JM\*\*\*

\* Farmacéutica Comunitaria

\*\* Doctor en Farmacia

\*\*\* Ingeniero en Informática

## Resumen

La implantación del Real Decreto 175/2001 conlleva trabajar con control, que ha de quedar reflejado en el diseño y cumplimentación de fichas de programación, trabajo y control de manera que todas las actividades realizadas deben quedar por escrito. Esto es difícil de llevar a cabo sin la ayuda de una herramienta informática que simplifique los procesos. Por ello se plantea como objetivo realizar un programa para el registro, control y explotación de datos de formulación magistral en oficina de farmacia y la posterior evaluación de su aplicación. Dicho programa, realizado en la Base de datos Access 2000 de Microsoft, se ha diseñado ajustándose a los requisitos contemplados en el RD en relación a materias primas, material de acondicionamiento, elaboración, dispensación, etiquetado e información al paciente. Se han recogido todas las fórmulas durante el mes de enero de 2004, registrándose un total de 50 registros correspondientes a 41 fórmulas diferentes. El programa informático desarrollado ha facilitado la implantación del Real Decreto, así como el registro y explotación de las fórmulas magistrales. Es necesaria una herramienta de este tipo que simplifique el registro en la formulación magistral.

**Palabras clave:** Formulación magistral, Real Decreto 175/2001, atención farmacéutica, base de datos.

---

Correspondencia:

María Liso Salesa. Farmacia Salesa Liso C.B.

Avda. Sinforiano Madroñero, 24

06011 Badajoz (España)

E-mail: mls\_farmacia@yahoo.es

# *Design of database for implementation of Royal Decree 175/2001 in Community Pharmacy*

## *Summary*

The implementation of Royal Decree 175/2001 encompasses working under a certain degree of control. This fact is reflected in the designing and usage of programming, progress and control forms with the purpose of having a written log of all activities done. This is a difficult task which requires the aid of a computer tool which simplifies the processes. The objective of this work is the design and evaluation of a computer program to register, control and retrieving for data referred to pharmaceutical compounding in the pharmaceutical office. The program was designed using the database Microsoft Access. The design meets the requirements of the aforementioned Royal Decree regarding to raw materials, conditioning material, elaboration, dispensation, labelling and patient information. The data feeding the database was collected during January 2004, obtaining a total of 50 registers corresponding to 41 different formulae. The program developed facilitates the implementation of the Royal Decree as well as the recording and retrieving of the pharmaceutical compounding. A tool like the one developed is necessary to simplify the recording in the pharmaceutical compounding.

*Key Words:* **Pharmaceutical compounding, Royal Decree 175/2001, pharmaceutical care, database.**

## **Introducción**

Con la entrada en vigor del Real Decreto 175/2001 que regula las Normas de Correcta Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales (1), que fue aprobado por el Consejo de Ministros el 23 de Febrero de 2001, ha sido necesario adaptar los Servicios Farmacéuticos y Oficinas de Farmacia a las normativas descritas, previendo un plazo de adaptación de 2 años. Dicho decreto, que desarrolla los artículos 35 y 36 de la Ley del Medicamento 25/1990 de 20 de Diciembre (2), plantea como objetivo garantizar la calidad de las Fórmulas Magistrales y preparados oficinales que se elaboran en las Oficinas de Farmacia y Servicios Farmacéuticos, ajustando la actividad profesional a procedimientos estrictos y fielmente reproduci-

bles. Exige trabajar con mayor control y éste ha de quedar reflejado en el diseño y cumplimentación de fichas de programación, trabajo y control de tal forma que todas las actividades realizadas deben quedar por escrito.

El Real Decreto se compone de seis capítulos en los que se describen las condiciones generales mínimas que debe reunir el personal, los locales y el utillaje, la documentación, materias primas y material de acondicionamiento, elaboración y, finalmente, la dispensación.

En la CCAA de Extremadura, la Dirección General de Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias de la Consejería de Sanidad y Consumo ha publicado en el año 2003 una Guía de Aplicación de Normas Correctas de Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y Preparados Oficinales a

Oficinas de Farmacia y Servicios Farmacéuticos (3) que tiene por objeto facilitar la aplicación de la normativa que configura el RD 175/2001 en el ámbito de la Comunidad Autónoma de Extremadura, siendo complementaria al Real Decreto. En dicha guía se expone: categorización de las oficinas de farmacia, y servicios farmacéuticos en niveles y subniveles de elaboración, en función de las características galénicas de las formas farmacéuticas que cada oficina de farmacia y servicio farmacéutico pretenda realizar, establecimiento de las condiciones y requisitos mínimos en locales y utillajes que se deberán observar en función del nivel/subnivel al que pertenezcan, procedimientos para ser incluidos en cada nivel de elaboración, y procedimiento de autorización para elaboración a terceros.

Todos estos cambios han sido motivo de interés y preocupación por parte de los farmacéuticos. (4)

Por otra parte, hoy día los sistemas informáticos son herramientas imprescindibles que permiten trabajar con mayor eficacia. (5)

## Objetivo

Con el fin de facilitar la aplicación del Real Decreto 175/2001 y de contar con una herramienta para gestionar de una manera ágil el registro, control y explotación de datos de formulación magistral y preparados oficinales en una Oficina de Farmacia, se plantea como objetivo el diseño de una base de datos y la posterior evaluación de su aplicación.

## Material y método

La Farmacia Salesa-Liso está acreditada en el nivel 3 de elaboración de la Comunidad Autónoma Extremadura (permite elaboración de polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones no estériles y cápsulas de gelatina dura). El

FIGURA 1

### Formulario de entrada de datos de materias primas

The screenshot shows a software interface for 'FARMACIA SALESA LISO C.B. REGISTRO DE REACTIVOS'. The main form is for 'MATERIA PRIMA' (Nitroglicerina 2%) and includes fields for 'ESPECIFICACIONES' and 'OBSERVACIONES'. Below the form is a table with the following columns: REG. INTERNO, CÓD. FABRICANTE, UNIDADES RECEPC., CANTIDAD, UNIDAD, LOTE M. PRIMAS, CADUCIDAD, CERTI. DE ANÁLISIS?, RECIBIDO?, FECHA PEDIDO, FECHA RECEPCIÓN, and PROVEEDOR ACEPTAD. The table contains one row of data: REG. INTERNO: MIT-041, CÓD. FABRICANTE: 33025-34, UNIDADES RECEPC.: 1, CANTIDAD: 50, UNIDAD: G, LOTE M. PRIMAS: 0401224, CADUCIDAD: 01/01/2007, RECIBIDO?: [checkbox], FECHA PEDIDO: [empty], FECHA RECEPCIÓN: 06/02/2004, PROVEEDOR ACEPTAD: ROIG FARM. The interface also shows a status bar at the bottom with 'Registro: 14' and navigation buttons.

programa informático se ha realizado con el gestor de base de datos Access® 2000 de Microsoft. Se registraron todas las fórmulas realizadas en la farmacia durante el mes de enero del 2004, así como el registro de las materias primas y material de acondicionamiento adquiridos en dicho periodo de tiempo.

Los diferentes formularios de entrada se han diseñado con el objeto de ajustarse a los requisitos contemplados en el RD en relación a (6,7,8):

–Materias primas: incluye una ficha por producto, lleva asignada cada una un campo alfanumérico identificado por las tres primeras letras del producto, registro interno, código del fabricante, unidades recepcionadas, cantidad, lote de materias primas, caducidad, si dispone de un certificado de análisis recibido, fecha del pedido y recepción, proveedor y aceptación. (Fig. 1).

–Material de acondicionamiento: hay una ficha para cada tipo de material, con un número de identificación, y para cada recepción se especifica el lote, caducidad, fecha de recepción y cantidad recibida. (Fig. 2).

–Elaboración: cada fórmula dispone de una ficha con el Protocolo Normalizado de Trabajo (PNT) identificado con un número, en cuyo formulario de entrada de datos se recoge: PNT, forma farmacéutica, vía de administración, precio, cantidad a preparar, principios activos y

FIGURA 2

Formulario de entrada de datos de material de acondicionamiento

FIGURA 3

Formulario con los protocolos normalizados de trabajo

excipientes con las cantidades necesarias, modus operandi, material de elaboración, de acondicionamiento, conservación, caducidad, etiquetado, indicaciones y posología, observaciones, control del producto acabado, bibliografía y prospecto (Fig.3). De cada PNT hay un registro o guía de elaboración, del que se extrae una hoja de trabajo con los datos de elaboración, debiendo quedar constancia en cada preparación de los datos del paciente, médico

prescriptor, lote, caducidad y nº de registro interno de cada materia prima, cantidad pesada, fecha de recepción de la solicitud y de elaboración y datos de material de acondicionamiento. Asimismo, en las hojas de elaboración queda constancia de la dispensación efectuada: oficina de farmacia dispensadora, fecha de dispensación, nº de registro en el libro recetario, firma de farmacéutico, conformidad, observaciones, conservación y precio (Fig 4).

FIGURA 4

Formulario de entrada de datos para la guía de elaboración y dispensación

–Etiquetado, permite imprimir etiquetas donde conste el nombre del médico y número de colegiado, fecha de prescripción y paciente, composición y cantidad, nº de recetario, fecha de elaboración y caducidad, conservación, forma farmacéutica, vía de administración, dirección y teléfono de la farmacia y el rótulo “manténgase fuera del alcance de los niños”. (Fig. 5)

–Información al paciente. Asimismo, el programa imprime prospectos de información al paciente (9) (Fig 6), facilitando información escrita al paciente contribuyendo a realizar Atención Farmacéutica (10).

–Explotación de datos. El programa permite obtener listados

de actividad de fórmulas magistrales por nombre y fecha.

### Resultados

Los diferentes formularios de entrada definidos están reflejados en las figuras 1 a 6.

Durante el periodo de tiempo seleccionado para valorar la utilización de la base de datos, se ha permitido el control de 47 fichas de materias primas, y 3 de material de acondicionamiento.

En el formulario de entrada de datos de elaboración existen las opciones de listar, además de la guía de elaboración y dispensación necesarias para que exista constancia escrita de todas las fórmulas realizadas así como los diferentes PNT, listados de fórmulas magistrales por fecha, nombre y fecha, prospectos y etiquetas. En el periodo estudiado se han obtenido un total de 50 registros correspondientes a 41 fórmulas diferentes, obteniéndose de los listados la suma del número de registros de cada fórmula y la suma totalizada.

El número total de pacientes es de 46 con 50 dispensaciones, a los que se entregó prospectos escritos. La fórmula que mayor número de veces se ha realizado es la solución capilar de minoxidil al 4% (4 registros), seguida de cápsulas de potasio aminobenzoato 500 mg (4 registros) siendo las fórmulas para dermatología las preparaciones más frecuentemente realizadas con un total de 32 diferentes.

### Discusión

La realización y utilización de una base de datos en formulación magistral ha permitido la implantación del RD 175/2001 con facilidad ya que contempla y controla las exigencias del RD. Es una herramienta muy útil y válida para sistematizar el trabajo y permite trabajar con comodidad, ya que la gestión de la cantidad de papeles necesarios para documentar por escrito el trabajo realizado conduce a la necesidad de contar con herramientas informáticas de fácil

FIGURA 5

### Etiquetas de elaboración de las fórmulas magistrales

| FARMACIA SALESA-LISO C.B.                                |                 |              |  |
|--|-----------------|--------------|--|
| Según Fórmula del Dr.:                                   | Cristóbal Colón | Coleg. Nº:   | 06.03846-0                                       |
| Fecha Prescripc.:  | 14/01/2004      | Paciente:    |  |
| Cantidad:  | 30 g            | Composición: | NITROGLICERINA 2 4,5 g<br>VASELINA BLANCA 25,5 g |
| Nº Recet.:   | 01/F/04         |              |  |
| Fecha Elaborac.:   | 15/01/2004      |              |  |
| Conservación:  |                 |              |  |
| Forma Fítica:  | Crema           | Vía:         |  |
|  |                 | Caduc.:      | 3 MESES  |
| <b>"MANTÉNGASE FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"</b>       |                 |              |  |
| Sirforiano Madroño, 24 - Tel. 924 223336 - 06011 BADAJOZ |                 |              |  |

FIGURA 6

### Prospecto informativo para los pacientes

| FARMACIA SALESA LISO C.B.  |                                |
|--|--------------------------------|
| UNIDAD DE FARMACOTECNIA  |                                |
| AVDA. SIRFORIANO MADROÑO, 24 Tlfno.: 924223336   |                                |
| INFORMACIÓN AL PACIENTE  |                                |
| <b>NOMBRE DE LA FÓRMULA</b>  |                                |
| VASELINA SALICÍLICA AL 10%   |                                |
| <b>FÓRMULA FARMACÉUTICA</b>  |                                |
| Cantidad:  |                                |
| <b>PREPARACIÓN</b>   | <b>CANTIDAD A PREPARAR</b> 30g |
| <b>NOMBRE</b>  | <b>CANTIDAD</b>                |
| 1. Acido Salicilico  | 5g                             |
| 2. Vaselina blanca Filinta   | 25g                            |
| 3. Glicerina   | una gota                       |
| 4.-  |                                |
| 5.   |                                |
| 6.   |                                |
| 7.   |                                |
| PROSPECTO  |                                |
| <b>Indicaciones:</b>   |                                |
| Tratamiento de hiperqueratosis:  |                                |
| Vía y forma de administración:   |                                |
| Uso tópico. Extender una capa fina del producto sobre la zona afectada, efectuando un ligero masaje.                               |                                |
| Después de aplicar el producto, lávese las manos salvo que éstas sean la zona a tratar.  |                                |
| Frecuencia y duración del tratamiento: (*)   |                                |
| Como norma general aplicar la pomada 3 ó 2 veces al día durante el tiempo indicado por el médico.                                  |                                |
| <b>Precauciones y contraindicaciones:</b>  |                                |
| Contraindicada en caso de alergia a salicilatos.   |                                |
| Contraindicada su uso en extremidades de diabéticos o en pacientes con insuficiencia venosa.                                       |                                |
| No aplicar en zonas externas del cuerpo, ni sobre piel inflamada y/o lacerada, ni en periodos prolongados, especialmente en niños. |                                |
| Evitar el contacto con los ojos.   |                                |
| <b>Efectos adversos:</b>   |                                |
| Ocasionalmente puede producir irritación de la piel y dermatitis.  |                                |

manejo y accesibilidad a los datos. Además de facilitar el trabajo y ser un sistema de control, permite también cuantificar la actividad realizada. Y por supuesto destacar la importancia en el apoyo para realizar atención farmacéutica al paciente, ofreciendo información escrita sobre la fórmula que se dispensa.

Además de ser una herramienta para Oficina de Farmacia, la base de datos ofrece la posibilidad de utilizarse a otros niveles, como en Atención Especializada, si bien requeriría de pequeñas adaptaciones a la actividad del medio hospitalario.

### Bibliografía

1. Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, BOE de 16 de marzo de 2001, por el que se aprueban las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.
2. Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento.
3. Guía de aplicación de Normas Correctas de Elaboración y Control de Calidad de Fórmulas Magistrales y preparados Oficinales a Oficinas de farmacia y Servicios Farmacéuticos. Junta de Extremadura. Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de

- Planificación, Ordenación y Coordinación Sanitarias. 2003.
4. Asociación Española de Farmacéuticos Formulistas. Disponible en: <http://www.formulamagistral.com>
  5. Arias J, Paradela A, Concheiro A et al. Farmacotecnia. Formas farmacéuticas no estériles. En: Farmacia Hospitalaria. 3ª Edición. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria. Ed. Doyma. 2002.
  6. Badia MB. Aplicación informática para la adaptación del área de farmacotecnia al Real Decreto 175/2001. El farmacéutico de hospitales, 2003; 143: 40-43.
  7. Pampliega J, Aguirrezábal A, Alvarez M et al. Adaptación del área de elaboración de un servicio de farmacia hospitalario al RD 175/2001. El Farmacéutico de Hospitales, 2002; 130: 15-34.
  8. International Journal Pharmaceutical Compounding. Disponible en: <http://www.ijpc.com>
  9. Martín MJ, Pérez C, La Casa C. Organización de una farmacia comunitaria. Dispensación de medicamentos. En: Joaquín Herrera Carranza. Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica.
  10. Martindale. Guía Completa de Consulta Farmacoterapéutica. Primera edición. Pharma editores. Barcelona 2003. Edición española de la 33ª edición Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press. Londres 2002.



# Exploración de la disponibilidad de los servicios farmacéuticos comunitarios cubanos

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:21-27

FERNÁNDEZ MANZANO E\*, FERNÁNDEZ MONAGAS SA\*, GONZÁLEZ QUESADA L\*\*,  
HENRIQUES RODRÍGUEZ RD\*\*\*, IÑIGUEZ ROJAS L\*\*\*\*

\*Profesor Auxiliar, Instituto de Farmacia y Alimentos

\*\*Farmacéutica Comunitaria

\*\*\* Directora, Centro de Estudio de Salud y Bienestar Humano

\*\*\*\*Profesor Titular, Centro de Estudio de Salud y Bienestar Humano

Universidad de La Habana (Cuba)

## Resumen

Se evalúa la distribución y disponibilidad de los Servicios Farmacéuticos Comunitarios en Cuba como un elemento fundamental para la implementación de un Programa de Atención Farmacéutica. A partir de la información suministrada por las diferentes instancias del Ministerio de Salud Pública, se calcularon indicadores de relación entre número de habitantes y farmacias para las distintas unidades de base territorial del sistema de salud, tales como, provincias del país y municipios de la provincia Ciudad de La Habana. Los resultados del estudio demuestran una heterogeneidad en la distribución de las oficinas de farmacia por habitantes en todas las unidades territoriales analizadas. No existen antecedentes de estudios que orienten o normen estos indicadores en el país.

Palabras clave: **Servicios Farmacéuticos, Farmacia Comunitaria, Atención Farmacéutica.**

---

Correspondencia:  
Edita Fernández Manzano  
Departamento de Química Básica  
Facultad de Farmacia, Universidad de La Habana  
San Lázaro y L, Vedado, Plaza de la Revolución  
10400 Ciudad de La Habana (Cuba)

# *Exploration of the availability of Community Pharmaceutical Services in Cuba*

## *Summary*

The distribution and availability of Community Pharmaceutical Services in Cuba are analyzed as a substantial element to apply a Pharmaceutical Care Program. The information given by different institutions of Public Health Ministry was used to compute the data related to the number of citizens and pharmacies, for several units of the territorial of the country and municipalities of Havana City. The results of this research have demonstrated a heterogeneity concerning the distribution of pharmacy offices per habitants in all territorial units analyzed. A research, which offers or rules such specific data, has never been done in our country.

*Key Words:* **Pharmaceutical Services, Community Pharmacy, Pharmaceutical Care.**

## **Introducción**

Uno de los factores que contribuye al sistema de salud está relacionado directamente con los programas que integran la atención primaria, en los que se encuentran incluidos los Servicios Farmacéuticos y su nivel de provisión, que resultan un determinante importante de la política farmacéutica. Los objetivos generales de una política farmacéutica nacional deben estar orientados al aseguramiento de la disponibilidad equitativa y asequibilidad de los medicamentos esenciales, así como a la promoción del uso terapéuticamente racional y económicamente eficiente de los medicamentos por parte de los profesionales (1). Para lograr estos objetivos, se debe considerar la adecuada relación que debe existir entre la distribución de farmacias comunitarias y profesionales farmacéuticos, la que a su vez debe tener correspondencia con la cantidad de habitantes de las unidades de la base territorial del sistema.

Los modelos europeos usados para regular la apertura de nuevas Oficinas de Farmacia (OF) son muy diversos, y todos dotan de una gran importancia la labor desarrollada por el farmacéutico comunitario. Estos tienen en

cuenta la densidad demográfica, características geográficas y dispersión de la población, con vistas a garantizar la accesibilidad y calidad en el servicio, y la suficiencia en el suministro de medicamentos según la necesidad sanitaria en cada territorio. (2)

Las Comunidades Autónomas españolas cuentan con Leyes que regulan la planificación pública de distintos aspectos que afectan a la ordenación farmacéutica. Una de las regulaciones de más relevancia es la Ley 7/2001 de Cantabria, (3) que establece la apertura de una Oficina de Farmacia por cada 2800 habitantes. Esta ley ha mejorado notablemente la calidad asistencial, pues al suponer la apertura de Oficinas de Farmacia, se optimiza el servicio al paciente a través de una Atención Farmacéutica integral, más personalizada y con mejor preparación por parte del farmacéutico. (4)

En Cuba, el desarrollo de los servicios farmacéuticos es una de las prioridades de las políticas sanitarias, sin embargo, no existen antecedentes de estudios encaminados a valorar la relación entre la distribución de estos Servicios y la población tributaria, por lo que es objetivo de este trabajo explorar la distribución y disponibilidad de los Servicios Farmacéuticos en Cuba.



## Material y métodos

Se localizaron los Organismos y entidades que pudieran suministrar información requerida para la caracterización de los Servicios Farmacéuticos y el posterior análisis de la distribución y disponibilidad de éstos. Las coordinaciones fundamentales se establecieron con las siguientes dependencias del Ministerio de Salud Pública que aportaron los datos correspondientes:

- Dirección Nacional de Farmacias y Ópticas:
  1. Población nacional, cierre Diciembre del 2002.
  2. Cantidad de Farmacias a nivel nacional.
  3. Cantidad de Técnicos y Licenciados en Farmacia graduados en Cuba.
- Departamento de Farmacia de la Dirección Provincial de Salud. Ciudad de La Habana.
  1. Población provincial, municipal y por áreas de salud.
  2. Cantidad de Farmacias provinciales y su tipificación.

Las variables analizadas fueron seleccionadas, teniendo en cuenta la información obtenida de la estructuración de los Servicios Farmacéuticos en los diferentes niveles considerados para el estudio: la escala nacional, luego provincial escogiendo para un exhaustivo análisis la provincia Ciudad Habana; por ser la capital y la provincia del país de mayor densidad poblacional.

Variables:

- Farmacias    Provincia    Áreas de salud
- Población    Municipio    Farmacéutico

Se calculó el índice 100.000 habitantes/farmacia, por provincia y municipio, para comparar la situación nacional y de la provincia Ciudad de La Habana con lo establecido en la Ley 7/2001 de Cantabria (3). Aunque a nivel de área de salud el índice de farmacias por habitantes se calculó en base a 10.000 habitantes por farmacia.

En el procesamiento estadístico de los datos se utilizó la estadística descriptiva y la inferencial.

*Estadística Descriptiva:* se utilizó para la caracterización de los Servicios Farmacéuticos.

*Estadística Inferencial:* fue utilizada para determinar las correlaciones estadísticamente

significativas entre las variables analizadas, mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

## Resultados

La Tabla 1 resume la información suministrada por el Departamento de Farmacia de la Dirección Provincial de Salud del Ministerio de Salud Pública (MINSAP) (5), en la misma aparecen los Servicios Farmacéuticos clasificados, así como los habitantes y personal farmacéutico técnico y profesional, de las catorce provincias del país y el municipio especial Isla de la Juventud.

Para establecer una comparación con los países de Europa, en cuanto al cumplimiento de la Ley 7/2001 (3), se calculó el índice de habitantes por farmacia para cada provincia y farmacia por cada 100.000 habitantes. Los resultados se presentan en la Tabla 2.

En las figuras 1 y 2 se muestra la diversidad de los servicios farmacéuticos en la capital de país, en la que se observa el predominio de las Farmacias Comunitarias Normales (FCN), seguidas de las Especiales de Área (FEAS) y las Asociadas a Hospitales (FAH), en igual cantidad, ya que estas farmacias pueden cumplir, en algunos casos, la doble función.

En la tabla 3 se muestran los indicadores de farmacias/10.000 habitantes y habitantes por farmacia de la provincia Ciudad de La Habana, encontrando que son muy similares al índice nacional (18,34), el cual no es superado por aproximadamente la mitad de los municipios. En general se encontró un rango de variabilidad entre 1,30 (Habana del Este) y 2,35 (10 de Octubre). Los más favorecidos son 10 de Octubre, Marianao, Plaza, Guanabacoa y Cotorro.

## Discusión

En la tabla 1 se aprecia la diversidad de los servicios farmacéuticos cubanos. Existen cuatro tipos de Farmacias: principales municipales, que rigen todas las documentaciones sobre la demanda y distribución de medicamentos en el municipio, especiales de área de salud (asociadas al policlínico), asociadas a hospitales, con dispensario y las farmacias comunitarias normales.

TABLA 1

*Características de los Servicios Farmacéuticos Nacionales*

| Provincia     | Habitantes        | LF          | TF          | FPM        | FEAS       | FH         | FC          | FD         | Total F      |
|---------------|-------------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|-------------|------------|--------------|
| Pinar del Río | 736.930           | 49          | 505         | 14         | 25         | 4          | 85          | 33         | 128          |
| La Habana     | 708.905           | 150         | 369         | 19         | 36         | 3          | 78          | 42         | 136          |
| C. Habana     | 2.181.377         | 221         | 997         | 15         | 73         | 42         | 242         | 152        | 374          |
| Matanzas      | 664.927           | 47          | 311         | 14         | 53         | 6          | 67          | 34         | 140          |
| Villa Clara   | 836.941           | 173         | 418         | 13         | 33         | 9          | 100         | 60         | 155          |
| Cienfuegos    | 397.700           | 67          | 348         | 8          | 14         | 2          | 58          | 49         | 82           |
| S. Spiritus   | 464.549           | 89          | 289         | 8          | 13         | 9          | 104         | 35         | 134          |
| C. Ávila      | 413.960           | 59          | 272         | 10         | 20         | 2          | 59          | 31         | 91           |
| Camagüey      | 791.943           | 154         | 238         | 13         | 28         | 1          | 95          | 40         | 137          |
| Las Tunas     | 530.558           | 42          | 198         | 8          | 22         | 4          | 52          | 22         | 86           |
| Holguín       | 1.035.442         | 82          | 299         | 14         | 69         | 9          | 86          | 33         | 178          |
| Granma        | 834.508           | 69          | 508         | 13         | 3          | 2          | 111         | 31         | 129          |
| S. de Cuba    | 1.037.691         | 218         | 561         | 13         | 51         | 7          | 81          | 66         | 152          |
| Guantánamo    | 514.213           | 94          | 370         | 10         | 41         | 3          | 60          | 30         | 114          |
| I. Juventud   | 80.044            | 6           | 63          | 1          | 2          | 1          | 20          | 5          | 24           |
| <b>Total</b>  | <b>11.229.688</b> | <b>1520</b> | <b>5746</b> | <b>173</b> | <b>483</b> | <b>104</b> | <b>1298</b> | <b>663</b> | <b>2.060</b> |

Fuente: Dirección Nacional de Farmacias y Ópticas

Hab: habitantes 2002

LF: Licenciado en Farmacia

TF: Técnico en Farmacia

FPM: Farmacia Principal Municipal

FH: Farmacia de Hospital

FC: Farmacia Comunitaria

FD: Farmacia con Dispensario

Total F: Total de farmacias

Los índices de farmacias por cada 100.000 habitantes (tabla2) se mantienen entre 17,14 a 29,98, un rango pequeño comparado con los de las capitales de provincia de España con valores de 21,6 a 72,5 (5, 6). Resulta interesante destacar que las provincias menos pobladas son las de mayor índice, aunque ninguna de ellas alcanza el valor de 35,7 correspondiente a los 2.800 habitantes por farmacia. Solo se acercan Isla de la Juventud con 29,98; Sancti Spíritus con 28,84 y Matanzas, Ciego de Ávila y Guantánamo que están entre 22,17 y 21,05. Estos valores son similares a los de Suiza, 22,41 y el Reino Unido, 20,64 (7).

Los Servicios Farmacéuticos se diversifican y perfeccionan, aunque la población crece con igual rapidez. En el año 2001 existían en Cuba 1.995 farmacias y en dos años se abrieron 65, o sea, hubo un incremento del 3,26 %, y la población ascendió de 10.978.148 en

1995 (8) a 11.229.688, en el 2002; lo que supone un aumento del 2,24 %.

En el procesamiento estadístico de la información de la tabla 2 se encontró correlación entre el número de farmacias por población y farmacias por provincia, ambos con un índice de significación menor de 0,05. De igual forma, los farmacéuticos por habitantes y por farmacia tienen correlaciones altamente significativas, lo que presupone que los servicios se incrementan a medida que crece la población.

En resumen, a escala nacional existen 1,95 veces más habitantes por farmacia que las planteadas por la Ley de Cantabria (3). El artículo 22.2 de esta ley establece que el número de habitantes por oficina de farmacia será como máximo 2.800 y existe en nuestro país un valor de 5.451,30.

Al observar la distribución de las farmacias en los distintos municipios de Ciudad de la

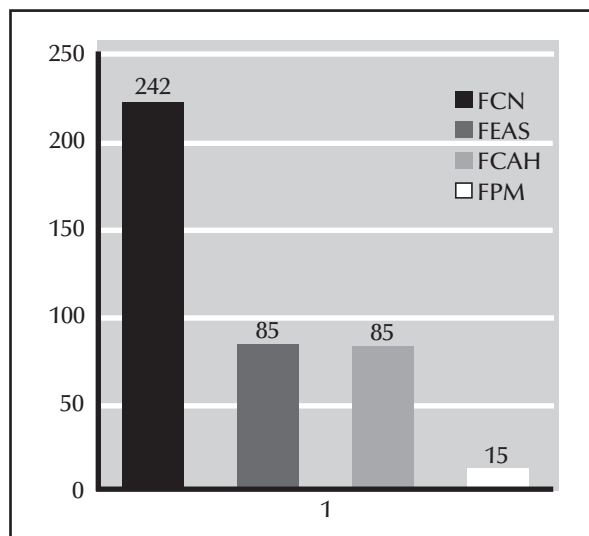
TABLA 2

**Farmacia por provincia, por cada 100.000 habitantes**

| Provincia       | Habitantes por farmacia | Farmacias cada 100.000 hab. |
|-----------------|-------------------------|-----------------------------|
| Pinar del Río   | 5.757,26                | 17,37                       |
| La Habana       | 5.212,54                | 19,18                       |
| C. Habana       | 5.832,56                | 17,14                       |
| Matanzas        | 4.749,48                | 21,05                       |
| Villa Clara     | 5.399,62                | 18,52                       |
| Cienfuegos      | 4.850,00                | 20,62                       |
| Sancti Spíritus | 3.466,78                | 28,84                       |
| Ciego de Ávila  | 4.549,01                | 21,98                       |
| Camagüey        | 5.780,60                | 17,30                       |
| Las Tunas       | 6.169,28                | 16,21                       |
| Holguín         | 5.817,09                | 17,19                       |
| Granma          | 6.469,05                | 15,46                       |
| Stgo. de Cuba   | 6.826,91                | 14,65                       |
| Guantánamo      | 4.510,64                | 22,17                       |
| I. Juventud     | 3.335,17                | 29,98                       |
| <b>Total</b>    | <b>5.451,30</b>         | <b>18,34</b>                |

FIGURA 1

**Tipificación de las farmacias comunitarias en Ciudad Habana**



FARMACIAS COMUNITARIAS Y SU TIPIFICACIÓN

Total de farmacias: 374

Farmacias Principales Municipales (FPM): 15

Farmacias Especiales de Áreas (FEAS): 85

Farmacias Asociadas a Hospitales (FCAH): 42

Farmacias Comunitarias Normales (FCN): 242

Nota: Las farmacias especiales de áreas, pueden estar incluidas en las asociadas a Hospitales.

Habana (Figura 2), se destaca el municipio 10 de Octubre que cuenta con el mayor número de farmacias (50), mientras que el municipio de Regla sólo dispone de 8. Eso se explica porque se trata de los municipios de mayor y menor población respectivamente (tabla 3), y aunque no se cumpla una relación ideal farmacia/habitantes, tiene cierta lógica el hallazgo.

El procesamiento estadístico de los datos (tabla 3), por el método de Pearson, arrojó correlaciones altamente significativas entre las áreas de salud y farmacias por habitantes, así como áreas de salud y farmacias. Todas con una significación menor de 0,005. Esto demuestra la validez de las medidas que toma el Ministerio de Salud Pública de Cuba, para organizar una distribución equitativa de los Servicios Farmacéuticos y la Atención de Salud Primaria en general. La figura 3, muestra como existe una tendencia positiva al

aumento de las farmacias a medida que aumenta la población. Lo mismo sucede con las áreas de salud.

**Conclusiones**

La distribución de los Servicios Farmacéuticos en Cuba es heterogénea, con un rango de variación de 14,75 farmacias por 100.000 habitantes en Santiago de Cuba a 29,98 en Isla de la Juventud, y una media nacional de 18,34.

En la provincia Ciudad de la Habana, están presentes los cuatro tipos de farmacias establecidas en el país. Los índices de farmacia por habitantes es muy similar al de Cuba (18,20) y los municipios varían de menor amplitud que a escala nacional: de 1,268 farmacias por 10.000 habitantes en el municipio Habana Vieja a 2,351 en 10 de Octubre.

FIGURA 2

*Farmacias de Ciudad de La Habana por municipio*

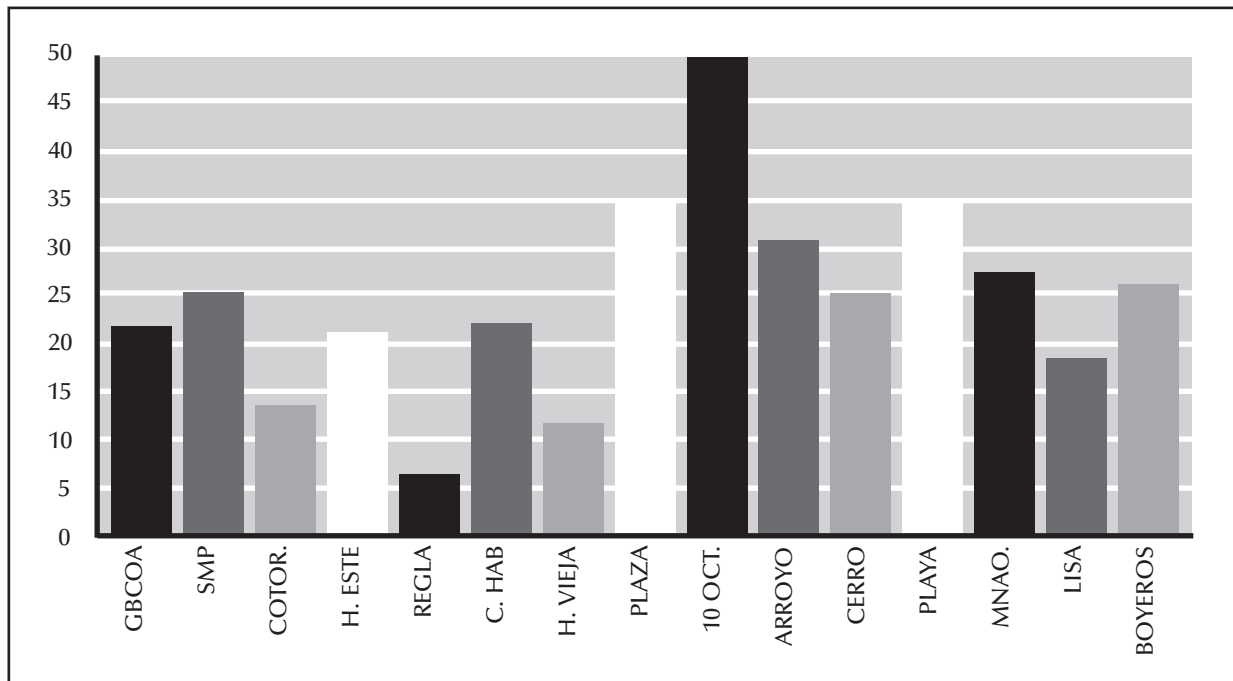
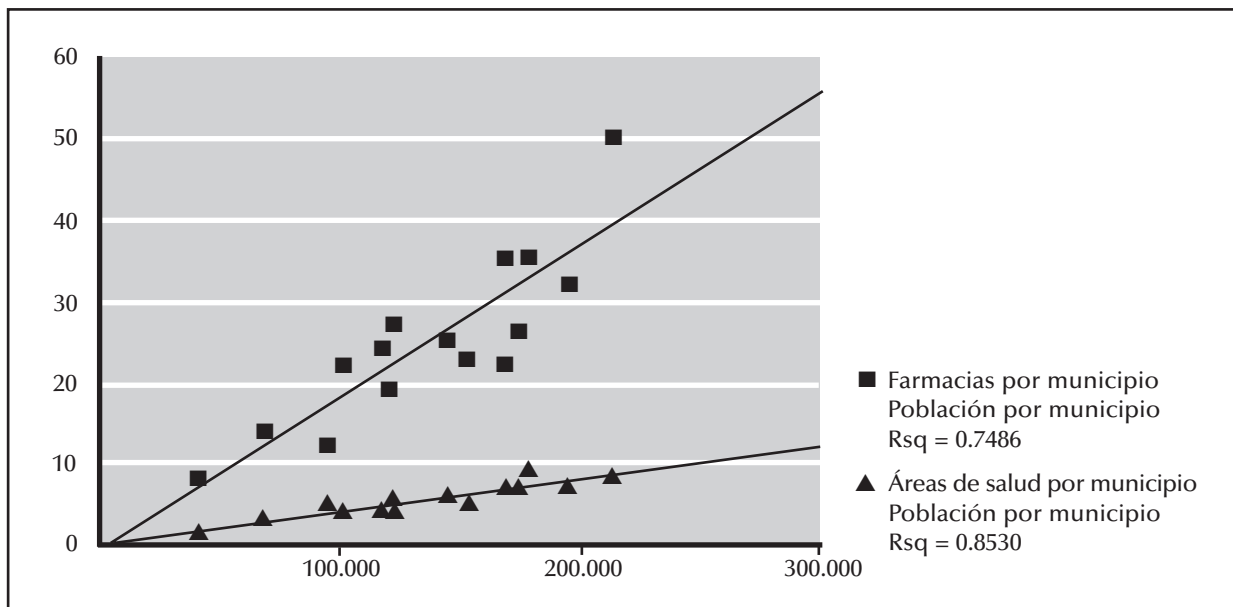


FIGURA 3

*Relación entre Farmacias - Áreas de salud - Población*



**Bibliografía**

1. OMS. Política farmacéutica nacional. Boletín de medicamentos esenciales. 2002; 31: 23-24.

2. Instituto de Estudios Farmacéuticos. Población y distancia entre oficinas, criterios de apertura de farmacias en la Unión Europea. [on line] disponible en URL: [http://www.inesfar.com/secciones/noticias/notas\\_pren-](http://www.inesfar.com/secciones/noticias/notas_pren)

TABLA 3

*Farmacias por habitantes en cada municipio*

| Municipio    | Áreas de salud | población        | Farmacias  | Farmacia por hab. | Farmacia cada 10.000 hab. |
|--------------|----------------|------------------|------------|-------------------|---------------------------|
| A. Naranjo   | 7              | 194.083          | 32         | 6.065,09          | 1.649                     |
| Playa        | 9              | 177.666          | 35         | 5.076,17          | 1.970                     |
| Cerro        | 4              | 117.317          | 24         | 4.888,20          | 1.353                     |
| Regla        | 1              | 40.580           | 8          | 5.072,50          | 1.971                     |
| SMP          | 6              | 144.080          | 25         | 5.763,20          | 1.735                     |
| Plaza        | 7              | 167.690          | 35         | 4.791,14          | 2.087                     |
| H. Vieja     | 5              | 94.620           | 12         | 7.885,00          | 1.268                     |
| Marianao     | 4              | 122.011          | 27         | 4.598,93          | 2.213                     |
| Cotorro      | 3              | 67.619           | 14         | 4.829,93          | 2.070                     |
| Lisa         | 5              | 120.379          | 19         | 6.335,74          | 1.578                     |
| Boyeros      | 7              | 174.275          | 26         | 6.702,88          | 1.492                     |
| H. del Este  | 7              | 169.106          | 22         | 7.686,64          | 1.301                     |
| Guanabacoa   | 4              | 100.612          | 22         | 4.573,27          | 2.187                     |
| 10 de Oct.   | 8              | 212.672          | 50         | 4.253,44          | 2.351                     |
| Centro Hab.  | 5              | 152.552          | 23         | 6.632,70          | 1.508                     |
| <b>Total</b> | <b>82</b>      | <b>2.055.262</b> | <b>374</b> | <b>5.495,35</b>   | <b>1.820</b>              |

sa\_ief.asp. /fecha: 08/12/2003

- Ordenación Farmacéutica de Cantabria. Ley 7/2001, 19 de diciembre.2001. [on line] disponible en URL: <http://www.lexureditorial.com/boe/200201/00915.htm>. /fecha: 16/08/2004.
- Atención Farmacéutica en Cantabria. [on line] disponible en URL: <http://www.webgenericos.com/paciente/ccaa/informe50.asp> /fecha: 10/02/2004.
- Anuario Estadístico médico 2004. [on line] disponible en URL:[http:// www.correofarmaceutico.com/docs/documentos/anuario2004/181-196.pdf](http://www.correofarmaceutico.com/docs/documentos/anuario2004/181-196.pdf)/fecha: 16/08/2004
- Perfil de la farmacia española. [on line] disponible en URL: <http://www.correofarmaceutico.com/edicion/noticia/0,2458,422052,00.html>.
- Instituto de Estudios Farmacéuticos. Población y distancia entre oficinas, criterios de apertura de farmacias en la Unión Europea. [on line] disponible en URL: [http://www.inesfar.com/secciones/noticias/notas\\_prensa\\_ief.asp](http://www.inesfar.com/secciones/noticias/notas_prensa_ief.asp)/fecha: 08/12/2003
- Ministerio de Salud Pública de la República de Cuba. Dirección Nacional de Farmacias Farmacias y Opticas. Datos estadísticos, Diciembre 2002.



# Avaliação do perfil de dissolução dos comprimidos de ranitidina 150 mg disponíveis no mercado brasileiro

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:29-34

FERRAZ HG\*, OLIVEIRA GGG\*, SANTOS AL\*\*, BUSCARIOLI AC\*\*, ROSA AB\*\*, BARBIERI F\*\*, FREITAS JC\*\*, CANOVA R\*\*

\*College of Pharmaceutical Sciences, Universidade de São Paulo (Brasil)

\*\*Departamento de Farmacia, Universidade Camilo Castelo Branco (Brasil)

## Resumo

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a dissolução de comprimidos revestidos de cloridrato de ranitidina de nove produtos registrados como similares comercializados no Brasil. Os testes de dissolução foram realizados de acordo com a USP 28 ed. Os resultados indicam que destes nove produtos registrados, 55.5% não atingiram os critérios.

*Palavras chave:* Perfil de dissolução, cloridrato de ranitidina, equivalente terapêutico, medicamento genérico.

---

Correspondencia:  
Humberto Gomes Ferraz  
Universidade de São Paulo  
Av. Lineu Prestes, 580 CEP 05508-900  
Laboratório de Farmacotécnica, FCFUSP  
e-mail: sferraz@usp.br

# *Dissolution profile evaluation of ranitidine 150 mg tablets available in brazilian market*

## *Summary*

This work had the purpose to evaluate ranitidine chloridrate's release from nine pharmaceutical dosage forms, presented as coated tablets, marketed in Brazil as similar drugs. Dissolution assays were made according to 26th United States Pharmacopoeia. The results indicated that from nine drugs tested, 55,5% did not achieve the specifications

*Key Words:* Dissolution test, ranitidine chloridrate, similar drugs, generic drugs.

## **Introdução**

A preocupação com a consistência dos processos de fabricação de medicamentos é uma questão pertinente em diversos países e impulsiona a constante avaliação e acompanhamento dos produtos disponíveis através de estudos de bioequivalência e perfil de dissolução. (3,7,16)

Neste sentido, a avaliação do perfil de dissolução é uma medida importante para o acompanhamento da qualidade de formas farmacêuticas sólidas de uso oral (cápsulas e comprimidos). É utilizado durante o desenvolvimento de formulações, como controle de qualidade durante a produção e avaliação de estabilidade.

Além das diversas vantagens da aplicação desta ferramenta, pode ser ainda utilizado como base para atingir-se correlação *in vivo-in vitro*, reduzindo o tempo e os custos com estudos de bioequivalência, predizendo o comportamento da forma farmacêutica no trato gastrointestinal. (1)

No Brasil, diante da dificuldade de acesso aos medicamentos pela maior parte da população, em função de seu alto custo, a presença de medicamentos economicamente mais viáveis, pode significar uma alternativa interessante. Entretanto, os medicamentos similares,

usados como alternativas farmacêuticas apresentam comportamento heterogêneo em testes de dissolução.

Em recentes trabalhos nas quais foram avaliados os perfis de dissolução de formas farmacêuticas sólidas contendo os fármacos ampicilina (10), diltiazem (19), cloreto de potássio (9) e diclofenado potássico (14) registrados como similares em comparação com o medicamento referência no Brasil, obtiveram-se resultados preocupantes. Pôde-se observar que, em todos os estudos, houve diferenças significativas que indicaram a enorme discrepância entre tais produtos.

Diante deste quadro, houve uma recente modificação na legislação brasileira quanto ao processo de registro dos medicamentos similares, exigindo-se testes de biodisponibilidade bem como homogeneidade dos processos de fabricação e estudos de estabilidade. (4,5,6) Portanto, o objetivo do presente trabalho foi avaliar a dissolução de comprimidos revestidos de cloridrato de ranitidina 150 mg (Cra), a partir de medicamentos similares existentes no mercado farmacêutico brasileiro.

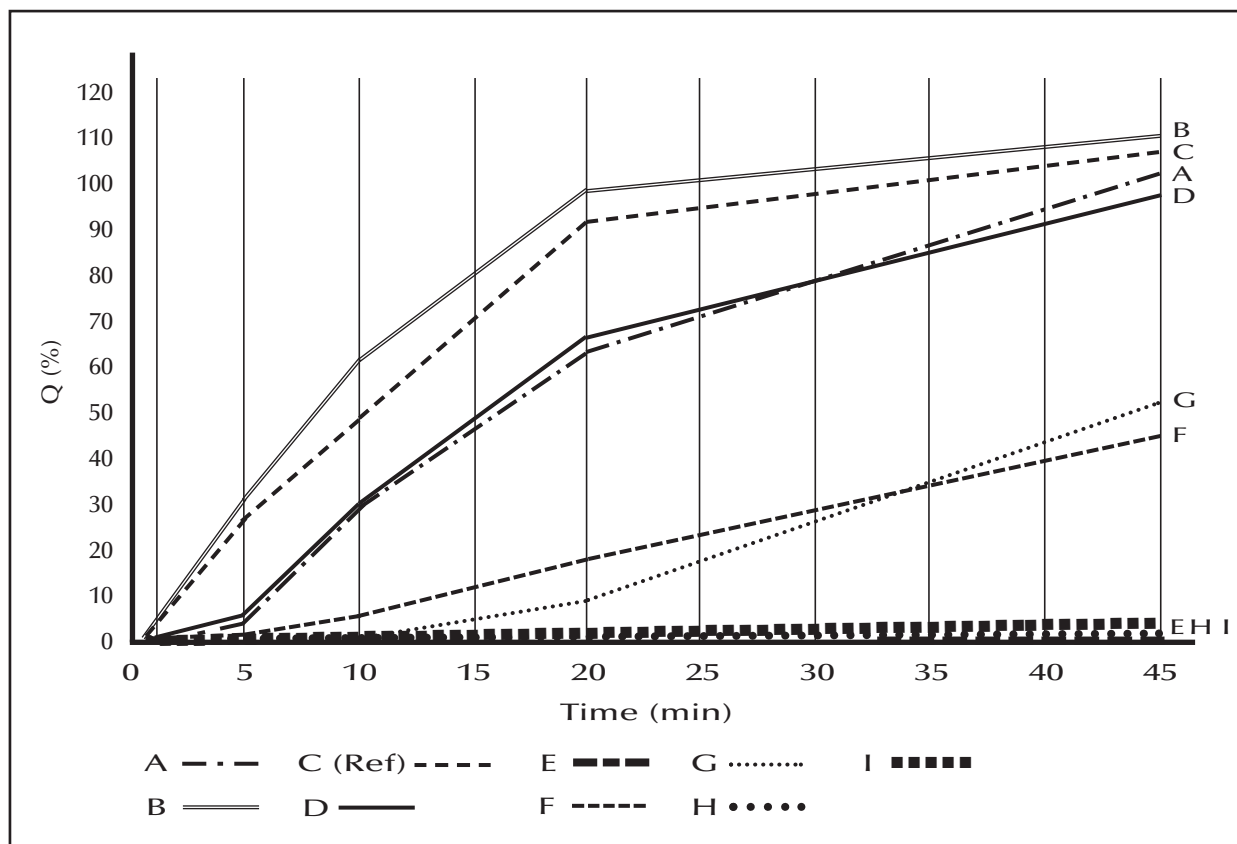
## **Materiais e Métodos**

Nove produtos registrados como similares comercializados no Brasil foram designados



FIGURA 1

*Perfil de dissolução de cada produto contendo Cra (150mg) de acordo com teste proposto na USP (28ed.) As barras verticais indicam os respectivos desvios padrões*



neste trabalho como A, B, C, D, E, F, G, H e I. Todas as amostras eram de comprimidos revestidos descritos como cloridrato de ranitidina 150mg e o produto referência foi o Antak® da Glaxo Wellcome.

Os testes de dissolução foram realizados de acordo com a USP 28ed. (17), empregando água como médio de dissolução (900mL), pá (50rpm) em um dissolutor Hanson Res. Corp., modelo SR 6 e temperatura de 37°C. As amostras foram coletadas (10mL) e foram quantificadas em espectrofotômetro Beckman & Coulter mod. DU-640.

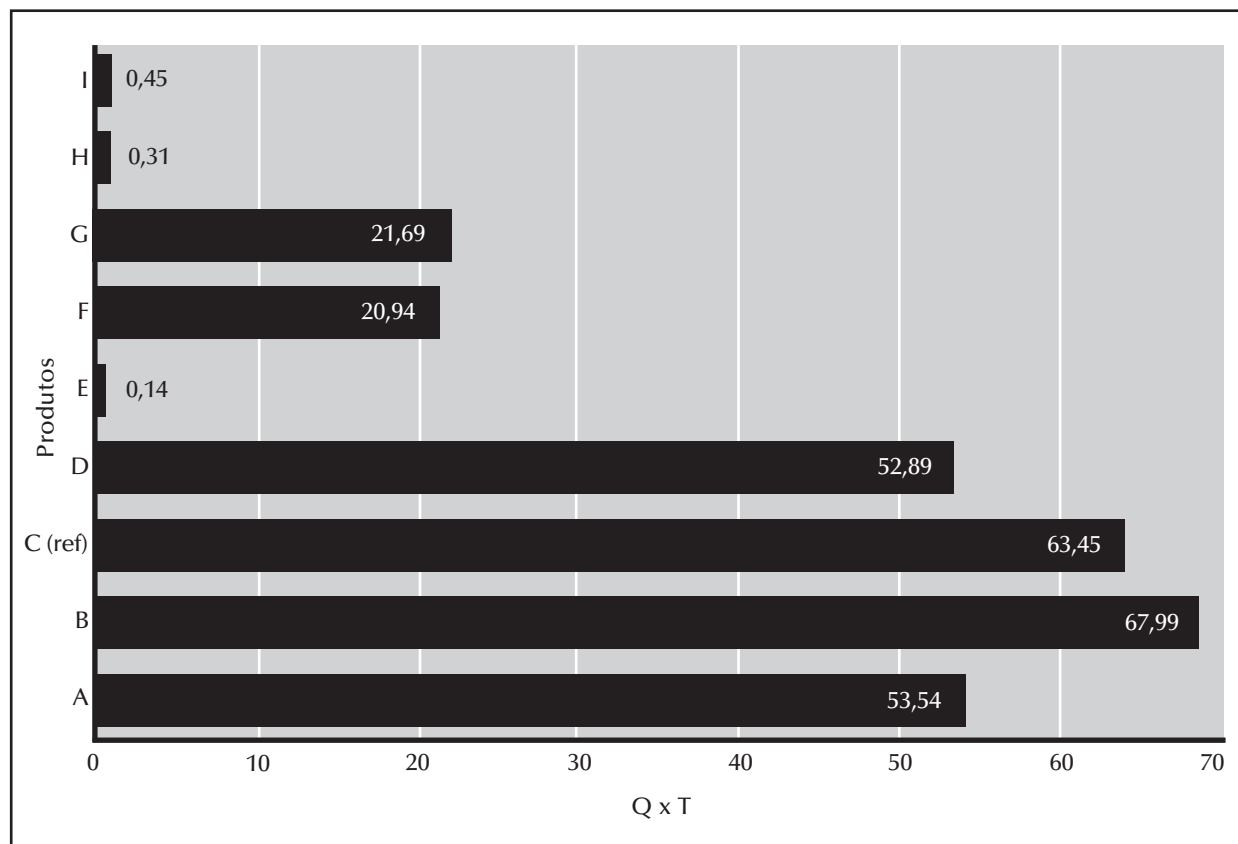
A comparação entre os perfis de dissolução foi realizada utilizando a ferramenta eficiência de dissolução (DE). (13)

## Resultados e discussão

De acordo com a USP 28, para comprimidos de cloridrato de ranitidina não menos que Q80% devem estar dissolvidos após 45 minutos de ensaio. Seguindo este critério, no primeiro estágio do teste os produtos E, F, G, H, e I falharam, porque nenhum deles apresentou liberação superior à 55%.

Os perfis de dissolução refletiram estes resultados, indicando uma séria deficiência na liberação de CRA quando comparados ao produto referência C. A maioria dos produtos que foram reprovados no teste inicial apresentou, provavelmente, como principal motivo o longo tempo de latência devido à película de

FIGURA 2

*Dados de eficiência de dissolução (%) dos produtos avaliados*

revestimento. Para os produtos E, H e I, não houve liberação de fármacos para o meio de dissolução e em F e G, o processo de dissolução foi inadequado. (Figura 1). Estes resultados foram corroborados pelos dados de ED, na qual uma elevada diferença é observada entre os produtos aprovados e reprovados. (Figura 2)

Os dados obtidos com os perfis de dissolução dos comprimidos de ranitidina indicam que o revestimento influencia claramente a liberação do componente ativo. Para os produtos reprovados, o tempo de latência foi maior que o tempo necessário para a desintegração dos comprimidos que atingiram o critério do teste de dissolução.

Os produtos E, H e I que mantiveram-se intactos durante o teste de dissolução, devem tal comportamento provavelmente aos diferen-

tes materiais de revestimento, altamente dependentes do pH do meio. Este resultado foi igualmente observado em um estudo com diversos produtos contendo cimetidina, na qual três apresentaram lenta liberação e um permaneceu intacto até o fim do teste de dissolução. (8)

É muito comum a aplicação de métodos compendiais para a avaliação de produtos presentes em trabalhos científicos. Contudo, a aplicação de alguns métodos analíticos pode promover resultados conflitantes. (12)

Estudo similar (2) com comprimidos revestidos contendo cloridrato de ranitidina de 40 marcas diferentes do mercado farmacêutico alemão indicou que todos os produtos atendem à especificação do teste de dissolução. No entanto, o meio utilizado no teste de dis-

solução foi HCl 0,1M, bem diferente do teste presente na USP que sugere água como meio padrão.

Outra provável justificativa para os resultados observados neste trabalho é a presença de polimorfismo. Este fenômeno é relacionado à diferenças na estrutura cristalina e afetam as propriedades físico-químicas como solubilidade aquosa, ponto de fusão, cinética de dissolução, densidade e conseqüentemente biodisponibilidade. (11) Processamento do pó, especialmente moagem e compressão podem induzir, concomitantemente, transições polimórficas. (18)

Cra apresenta duas formas polimórficas (I e II) que exibem o mesmo efeito farmacológico, no entanto estas formas apresentam diferenças em estabilidade e alteram-se sob condições de elevada umidade e stress. (15)

## Conclusão

Considerando os resultados apresentados neste trabalho, nós observamos que há sérios problemas com a produção de medicamentos similares contendo cloridrato de ranitidina fabricados no Brasil. Nós acreditamos que, com a modificação da legislação atual, a qualidade destes produtos farmacêuticos poderá ser melhorada e benefícios para a população serão logo obtidos.

## Bibliografía

1. Abdou HM, Hanna S, Muhammad N. Dissolution. In: Remington's pharmaceutical sciences. 20 ed. Easton: Mack, 2001. p. 654-666.
2. Ali SL, Meins J, Schmitt E, Theis C. Comparison of ranitidine preparations. *Pharm Ztg* 1998; 143(1): 58-59, 62-64, 67-69.
3. Alkaysi HN, Salem M A, Gharaibeh A M, El-Sayed Y M, Badwan-A A. Bioequivalency of ranitidine tablets. *J Clin Pharm Ther* 1989; 14(2): 111-117.
4. Brasil, Resolução RDC nº 210, de 04 de agosto de 2003. Regulamento técnico das boas práticas para a fabricação de medicamentos. Diário Oficial da República Federativa do Brasil .Brasília, DF, 14 ago. 2003. Available in: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RDC210.html> . Accessed in: 1 Oct. 2003.
5. Brasil, Resolução RDC nº 133, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 02 jun. 2003. Available in: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RDC133.html>. Accessed in: 1 Oct. 2003.
6. Brasil, Resolução RDC nº 134, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de Medicamento Similar e dá outras providências. Diário Oficial da República Federativa do Brasil. Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/legislação/Resoluções/RDC134.html> . Acessado em: 20 ago. 2003e.
7. Brundusino A, Pinto Coelho DSB, Oliani C. Bioequivalence study of two ranitidine formulations. *Eur Bull Drug Res* 1999; 7(3): 1999
8. Ferraz HG, Consiglieri VO, Storpiertis S. Avaliação da cinética de dissolução de ampicilina em comprimidos comercializados no Brasil. *Rev Bras Farm Bioquim Univ São Paulo* 1998; 34(2): 93-99.
9. Ferraz HG, Pinho JJ RG, Uehara AC, Reis MTL, Siguenaga AM. Estudo do perfil de dissolução de comprimidos de cloreto de potássio comercializados no Brasil. *Rev Bras Ciên Farm* 1999; 35(1): 95-99.
10. Ferraz HG, Pinho JJ RG, Felsch AS, Geres KC, Gutierrez AS, Kawakami CM, Oliveira JCM, Araujo IMA. Avaliação da cinética de dissolução de comprimidos de cimetidina comercializados no Brasil. *Rev Port Farm* 1998; 48(4): 159-162.
11. Giron D. Investigations of polymorphism and pseudo-polymorphism in pharmaceuticals by combined thermoanalytical techniques. *J Therm Anal Cal* 2001; 64: 37-60.
12. Jedlicka A, Grafnetterova T, Miller V. HPLC method with UV detection for evaluation of digoxin tablet dissolution in acidic médium after solid-phase extration. *Journ Pharm Biom Anal* 2003; 33: 109-115.
13. Khan A, Rhodes CT. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol* 1975; 27: 48-49.

14. Pinho JJ RG, Ferreira CAM, Ikedo MT et al. Estudo comparativo do perfil de dissolução de cinco especialidades farmacêuticas contendo diclofenaco potássico disponíveis no mercado nacional. *Rev Farm Quim São Paulo* 1997; 29: 61-68.
15. Pratiwi D, Fawcett JP, Gordon KC, Rades T. Quantitative analysis of polymorphic mixtures of ranitidine hydrochloride by Raman spectroscopy and principal components analysis. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 54(3): 337-341.
16. Shen J, Lee D, Mckeag RG. Bioequivalency of two forms of ranitidine. *N Zel Pharm* 1995; 15(10): 24-35.
17. United States Pharmacopeia. 28.ed. Rockville: United States Pharmacopeial Convention, 2005.
18. Yoshioka M, Hancock BC, Zografi G. Crystallisation of indomethacin from the amorphous state below and above its glass transition temperature. *J Pharm Sci* 1994; 83(12): 1700-1705.
19. Yague RT, Ferraz HG, Del Comune P, Yague VSC, Fernandes E, Storpirtis S. Perfil de dissolução do cloridrato de diltiazem a partir de formas farmacêuticas de ação prolongada comercializadas no Brasil. *Rev Farm Bioquim Univ São Paulo* 1996; 32: 77-80.

# Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita. Epidemiología y prevención

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:35-47

GARCÍA-GUERETA SILVA L  
Cardiología Infantil  
Hospital Universitario La Paz. Madrid (España)

## Resumen

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa producida en la mayoría de los casos por el virus respiratorio sincitial. Tiene un carácter epidémico anual siendo los meses de Octubre a Marzo los de mayor incidencia de la enfermedad en el hemisferio norte. Es la causa principal de ingreso hospitalario en la lactancia tanto en el caso de niños sanos como de niños afectados de diversas enfermedades. Los niños prematuros, con enfermedad pulmonar crónica, con inmunodeficiencias o con cardiopatías congénitas son los que pueden tener una enfermedad más grave que lleve con mayor frecuencia a su ingreso en el hospital o en unidades de cuidados intensivos.

El motivo de esta revisión es incidir sobre los mecanismos que favorecen la infección por VRS en los niños con cardiopatías congénitas, su curso clínico y las recomendaciones actuales sobre inmunoprofilaxis con palivizumab en este grupo de pacientes de riesgo.

*Presentado en la Mesa Redonda sobre Patología Infecciosa  
Reunión de la Sociedad de Pediatría de Madrid y Castilla-La Mancha  
Albacete 2003*

**Palabras clave:** VRS, Cardiopatía congénita, Profilaxis, Palivizumab.

---

Correspondencia:  
Luis García-Guereta Silva  
Servicio de Cardiología Infantil  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid (España)

## ***Bronchiolitis in lactant with congenital heart disease. Epidemiology and prevention***

### **Summary**

Bronchiolitis is an infectious disease caused in most cases by respiratory syncytial virus. It has an annual epidemic course with most cases detected between October and March in northern hemisphere. It is the most common cause of hospital admission both for healthy and sick infants. Preterm babies and infants with chronic lung disease, immunodeficiency or congenital heart disease are particularly prone to severe disease and greater risk of hospital or intensive care admission.

The purpose of this paper is to summarize the mechanism that favour RSV infections in children with congenital heart disease, its clinical course and present recommendations for immunoprophylaxis with palivizumab in this group of high risk patients.

**Key Words:** RSV, Congenital heart disease, Prophylaxis, Palivizumab.

### **Introducción**

La bronquiolitis es una enfermedad muy frecuente que produce inflamación y obstrucción de las vías respiratorias. Su origen es vírico y en la mayoría de los casos se debe a infección por el virus respiratorio sincitial (VRS). La mayoría de los niños entra en contacto con el virus en los primeros meses de vida y prácticamente el 100% se infecta antes de los 2 años de edad. La mayor parte de los niños tienen infecciones leves, pero un 1-4% pueden requerir ingreso hospitalario (1,2). La enfermedad puede ser particularmente grave en recién nacidos prematuros, o en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, cardiopatías congénitas o inmunodeficiencias. Entre un 7 y un 36% de los pacientes pueden requerir ingreso en unidades de cuidados intensivos y un 3 a un 25% de ellos requerir ventilación mecánica (3). La gravedad de la enfermedad (2,3) y la mortalidad (4) está estrechamente relacionada con la presencia de factores de riesgo.

El tratamiento de la bronquiolitis se basa en medidas de soporte que incluyen administra-

ción de oxígeno fluidoterapia, monitorización e ingreso en unidades de cuidados intensivos y ventilación mecánica en los casos graves. Las medidas terapéuticas que se han utilizado, como son los broncodilatadores, los corticoides y la ribavirina no han demostrado ser eficaces y los esfuerzos se han dirigido hacia la prevención.

En los años 90 se desarrolló palivizumab, un anticuerpo monoclonal frente al VRS, y se llevó a cabo un estudio multicéntrico internacional (5) que puso de manifiesto una reducción significativa de los ingresos por bronquiolitis en recién nacidos prematuros y lactantes con enfermedad pulmonar crónica a los que se realizó profilaxis con palivizumab durante los meses de mayor riesgo. En base a los datos de ese estudio, fue aprobada la utilización de palivizumab para la prevención de bronquiolitis en prematuros por la FDA en 1998 y por la Agencia Europea del Medicamento en 1999. Desde 1998 a 2002 se ha llevado a cabo un estudio randomizado, doble ciego, multicéntrico multinacional que ha demostrado también la efectividad del palivizumab para la prevención de la bronquiolitis en niños con cardiopatías con-

génitas hemodinámicamente significativas (6) y que ha llevado a modificar las recomendaciones de utilización de palivizumab de la Academia Americana de Pediatría (7).

### Epidemiología

El virus de la bronquiolitis es un virus encapsulado de la familia de los paramixovirus. El virus VRS tiene 2 grupos A y B y varios subgrupos definidos por factores genéticos y antigénicos. En su superficie tiene 2 proteínas: una proteína G que facilita la adherencia de los virus a las células huésped y una proteína F que ayuda a fusionarse al virus y penetrar en la célula huésped. Se han descrito 2 subtipos de VRS. No hay variaciones prácticamente en las proteínas F mientras que hay grandes variaciones en la proteína G.

El contagio ocurre únicamente entre humanos y se transmite por las secreciones infectadas a través de manos, fomites o gotas respiratorias. El periodo de incubación es en general de 4 a 6 días y el periodo de contagio de 3 a 8 días aunque puede prolongarse especialmente en niños pequeños hasta 3 o 4 semanas (7). Se han descrito numerosos factores de riesgo de infección por virus VRS, como son la asistencia a guardería, la convivencia con más hermanos pequeños que asistan a colegio o guardería, la exposición al tabaco, el hacinamiento etc (8) (tabla 1). También se ha documentado con claridad el aumento de las infecciones por virus VRS en grupos de recién nacidos prematuros, enfermedad pulmonar crónica del lactante, pacientes con cardiopatías congénitas e inmunodeprimidos (tabla 2). La infección nosocomial es muy frecuente, pudiendo afectar hasta el 45% de los contactos si no se adoptan medidas de aislamiento (9). Los virus pueden permanecer en las manos de media a 1 hora y en los fomites, como por ejemplo estetoscopios hasta 24 horas (10). Las medidas de aislamiento de los enfermos y las medidas estrictas de higiene son fundamentales para evitar la transmisión nosocomial (11).

La infección por VRS tiene un carácter epidémico anual durante los meses de invierno en el hemisferio norte, siendo los meses de mayor incidencia de octubre a marzo en EE.UU. y en la mayoría de los países europe-

TABLA 1

### *Factores que aumentan el riesgo de infección por VRS*

- Nivel de escolarización materna bajo
- Asistencia a guardería
- Número de hermanos en edad escolar
- Hacinamiento
- No lactancia materna
- Partos múltiples
- Exposición a tabaco
- Nacimiento los 6 meses previo al comienzo de la fase epidémica anual

*Meissner HC, Welliver RC, Chartrand SA et al. Pediatr Infect Dis J. 1999; 18:223.*

TABLA 2

### *Patología que incrementa la gravedad de la bronquitis*

- Prematuridad
- Enfermedad pulmonar crónica
- Cardiopatía congénita
- Inmunodeficiencias

os. La bronquiolitis por VRS es la causa más frecuente de ingreso en el primer año de la vida. Un estudio retrospectivo realizado en Estados Unidos a finales de los 90 puso de manifiesto que la bronquiolitis por VRS supuso cerca del 10% de los ingresos de niños menores de 1 año (12). La tasa de hospitalización por VRS (datos de EE.UU.) ha aumentado en los últimos años, del 12.9 por mil en 1980 al 31.2 por mil en 1996 siendo más importante el aumento en los lactantes más pequeños (13). No se sabe con exactitud por qué son más altas las tasas de ingresos en los últimos años. Probablemente el aumento de los ingresos está más condicionado por una mayor supervisión de los niños con bronquiolitis y a una mayor utilización de medidores transcutáneos de saturación de oxígeno en los servicios de urgencias (14). Se debe tener en cuenta, no



obstante, el aumento de pacientes con factores de riesgo como prematuridad, enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita, dados de alta de unidades de neonatología con respecto a años anteriores.

En nuestro país se estudió de forma prospectiva la incidencia de ingreso por bronquiolitis en niños prematuros (15) en las temporadas 1998-99 y 1999-2000, siendo la incidencia entonces de 13.25% para recién nacidos menores de 33 semanas de gestación. Se han publicado estudios de tasas de infección por virus VRS en distintos estudios locales en Valladolid, San Sebastián y Almería pero no se han publicado, sin embargo, datos globales epidemiológicos que nos permitan saber la incidencia de hospitalización por VRS en niños a término en España. Bonillo y col. estudiaron la tasa de ingresos por VRS en una población de 12.895 recién nacidos en Almería y determinaron una tasa global de ingresos de 3.53% y una tasa claramente más elevada en el caso de pacientes con factores de riesgo como cardiopatía congénita, prematuridad o enfermedad pulmonar crónica (16).

### **Influencia de los factores de riesgo en la tasa de infección por VRS**

Boyce y col estudiaron la tasa de ingresos por VRS en niños con o sin factores de riesgo en un estudio retrospectivo de 1989 a 1993 y demostraron que los pacientes prematuros, con cardiopatía congénita o con enfermedad pulmonar crónica tenían un riesgo elevado de ingreso por VRS en el primer y segundo año de la vida, especialmente en los 12 primeros meses (17). La tasa de ingresos para los niños sin factores de riesgo fue de 4.4% para los menores de 6 meses y de 1.5% para los pacientes mayores de 6 meses y menores de 1 año. Los pacientes mayores de 1 año tenían una tasa de ingreso baja por debajo del 0.5%. La tasa de ingreso de menores de 6 meses y de 6 a 12 meses fue respectivamente del 12.1% y 6.3% para pacientes cardiopatas, del 8.2% y 5% para menores de 33 semanas de edad gestacional y del 56.2% y 21.4% para pacientes con displasia broncopulmonar. Los pacientes mayores de 1 año tenían una tasa baja de ingresos.

El estudio PICNIC se llevó a cabo en Canadá en 1993 y estudió los factores de riesgo asociados a los ingresos por bronquiolitis. Los pacientes con cardiopatías congénitas, prematuros, con inmunodeficiencias o con enfermedad pulmonar crónica tenían una tasa de ingreso más alta y la gravedad de la enfermedad, estimada por el porcentaje de ingreso en UVI, la necesidad de ventilación mecánica, el tiempo de estancia en el hospital y la duración del aporte extra de oxígeno, era mayor que para el resto de los ingresados. Mientras que el porcentaje de ingreso en UVI era del 7.3% para el grupo de pacientes sin factores de riesgo, ascendía hasta el 31.6% para los pacientes con cardiopatía congénita (18).

### **Factores que favorecen la gravedad de la bronquiolitis en pacientes con cardiopatías congénitas.**

Aproximadamente 8 de cada 1000 niños nacen con una cardiopatía congénita y aproximadamente la mitad tienen cardiopatías con repercusión clínica significativa. Prácticamente todos los pacientes tienen posibilidad de corrección quirúrgica con un riesgo variable (19) pero, a pesar de los significativos avances en el tratamiento médico y quirúrgico de las cardiopatías congénitas, las infecciones respiratorias pueden comprometer el curso clínico, especialmente en el caso de lactantes, previo a su corrección quirúrgica o en el caso de pacientes a los que únicamente se haya realizado cirugía paliativa o que presenten lesiones residuales importantes tras la corrección quirúrgica.

El impacto de la infección por VRS en pacientes con cardiopatías congénitas ha sido estudiado por diversos autores. Los primeros que incidieron sobre los peligros de la infección por VRS fueron MacDonald y col. (20) y comunicaron una incidencia muy alta de mortalidad en el grupo de pacientes con cardiopatía congénita, sobre todo los que presentaban hipertensión pulmonar. La mortalidad de los pacientes con cardiopatía fue del 37% comparado con el 1.5% de los pacientes sin cardiopatía. En estudios posteriores (21-23) la mortalidad de los pacientes con cardiopatía congénita y bronquiolitis ha disminuido de forma



TABLA 3

*Mortalidad y morbilidad de la bronquiolitis en pacientes con cardiopatía congénita*

|                               | 1976-80<br>Rochester <sup>20</sup><br>n 27 | 1988-91<br>Canada <sup>21</sup><br>n 260 | 1983-90<br>Michigan <sup>22</sup><br>n 79 | 1994-8<br>Texas <sup>23</sup><br>n 63 |
|-------------------------------|--|--|---|---------------------------------------|
| Mortalidad (%)                |  |  |   |                                       |
| Total Cardiopatías            | 37%  | 3.4%                                     | 2.5%                                      | 1.7%                                  |
| Paciente con HTP              | 73%  | 9.4%                                     | 2.6%                                      |                                       |
| Ingreso en UVI (%)            | 63%  | 33%                                      | 30%                                       | 25%                                   |
| Ventilación Mecánica          | 22%  | 19%                                      | 24%                                       | 11%                                   |
| Duración hospitalización (d.) | 20 d.                                      |  | 29 d.                                     | 7.4 d.                                |
| Infección nosocomial (%)      | 33%  |  | 32%                                       | 2%                                    |

dramática, pero los cardiopatas con infección por VRS siguen teniendo una alta morbilidad siendo el porcentaje de pacientes que requieren UVI y ventilación mecánica significativamente mayor que los pacientes sin cardiopatía (21-22). La duración de la hospitalización es claramente mayor entre los pacientes con cardiopatías, y se ha estimado que los costes de la misma son 2.6 veces superiores en el caso de pacientes quirúrgicos con infección por VRS (24). La mayor parte de los autores coincide en que la infección por VRS entraña riesgos adicionales que obligan a postponer la cirugía cardiaca (20-25) y aunque no se sabe con exactitud cuánto tiempo se debe postponer, se suele retrasar entre 2 y 4 semanas, que se estima tiempo suficiente para que las secreciones del paciente estén libres de virus. En algunos hospitales se ha optado por hacer screening preoperatorio de VRS durante la estación de riesgo (24).

Los pacientes con cardiopatías graves suelen tener hospitalizaciones frecuentes y prolongadas por motivos médicos o quirúrgicos lo que les hace particularmente predisuestos a contraer infecciones nosocomiales. Cuando ingresan durante la fase epidémica del VRS se debe tener especial precaución en tomar medidas de aislamiento adecuadas, sobre todo

medidas de lavado de manos y utilización de métodos de barrera con utilización de guantes e incluso batas desechables (8-11).

La importancia que tiene el diagnóstico cardiológico específico en la posibilidad de complicaciones por VRS es difícil de determinar. Dado que la variedad de cardiopatías congénitas es muy abundante se deben intentar agrupar según las alteraciones fisiopatológicas predominantes (26):

1. *Cardiopatías con cortocircuito izquierda derecha*: son las más numerosas e incluyen las comunicaciones interauriculares, interventriculares, ductus, canal AV común y ventrículo derecho de doble salida con vasos normorelacionados. Estos pacientes normalmente tienen flujo pulmonar aumentado y diversos grados de edema pulmonar. Se acompañan de signos de insuficiencia cardiaca sin cianosis, con taquipnea, dificultad respiratoria variable y clara tendencia a las complicaciones respiratorias. Si no se establece el tratamiento quirúrgico evolucionan hacia hipertensión pulmonar, pero hoy día la mayoría de ellos se intervienen en edades tempranas y se acompañan de hipertensión pulmonar moderada que es reversible después de reparar los defectos.

2. *Cardiopatías con cortocircuito dcha-izda:* son las típicas cardiopatías cianógenas con flujo pulmonar disminuido, como la atresia pulmonar con septo íntegro, la atresia tricúspide con vasos normorelacionados, la tetralogía de Fallot, la atresia pulmonar con CIV o las cardiopatías complejas con estenosis pulmonar, como la trasposición de los grandes vasos con CIV y estenosis pulmonar. Estos pacientes tienden a estar más cianóticos con el paso del tiempo. Desde el punto de vista de ventilación perfusión tienen áreas bien ventiladas y escasamente perfundidas. Los pacientes con tetralogía de Fallot están más predispuestos a presentar crisis de cianosis si se complica su curso clínico con una bronquiolitis.
3. *Cardiopatías con mezcla y cianosis:* son todos los casos de corazón univentricular, transposición de las grandes arterias con CIV, truncus arterioso o drenaje venoso pulmonar anómalo total. La mayoría de los pacientes con truncus o con drenaje venoso pulmonar anómalo se intervienen en periodo neonatal por lo que ya no presentan este tipo de fisiología en un hipotético ingreso por bronquilitis. Los pacientes con ventrículo único requieren cirugías en etapas que pueden incluir cirugías paliativas tipo Norwood, fístula sistémico pulmonar o banding de la pulmonar en el periodo neonatal; posteriormente se realizan derivaciones cavopulmonares tipo Glenn entre los 6 y los 24 meses y derivaciones cava inferior-arteria pulmonar (técnicas de Fontan) posteriormente. Estos pacientes son complejos de manejar, especialmente los pacientes con hipoplasia ventricular izquierda con paliación tipo Norwood y en muchas circunstancias tienen facilidad de tener signos de insuficiencia cardíaca y/o cianosis que complicarían el curso clínico de la bronquiolitis.

Los pacientes con cardiopatía que tienen más problemas con las bronquiolitis son los que tienen insuficiencia cardíaca, sobre todo los que asocian hipertensión pulmonar. En las series publicadas de evolución de las bronquiolitis en pacientes con cardiopatías (19-24) se ha constatado un claro aumento de la morbilidad y de la mortalidad en los pacientes con hipertensión pulmonar (tabla 3).

## Manejo clínico de la bronquiolitis

El diagnóstico de la bronquiolitis es un diagnóstico clínico basado en la historia clínica y en la exploración física. Se trata de lactantes pequeños con dificultad respiratoria, taquipnea, diversos grados de broncoespasmo. Las pruebas analíticas que se realizan con mayor frecuencia son: hemograma con fórmula y recuento, radiografía de tórax, gasometría y medición de saturación de oxígeno por pulsioximetría; su utilidad es limitada. Las técnicas microbiológicas que se pueden realizar (27) son los test rápidos de detección de antígeno (inmunofluorescencia directa o enzyme immunoassays), la titulación de anticuerpos y cultivos virales. Las técnicas más utilizadas son las de detección rápida de antígeno que tienen una sensibilidad del 90%. Estas técnicas no siempre se realizan pero tienen gran utilidad para controlar y prevenir la infección nosocomial dentro de los hospitales, especialmente en las áreas de ingreso de pacientes de riesgo.

Se han utilizado numerosos medicamentos para el tratamiento, siendo los más utilizados los broncodilatadores beta agonistas, adrenalina en aerosol, corticoides y rivabirina. No existe evidencia científica que apoye la utilización sistemática de ninguno de estos medicamentos (28) por lo que el tratamiento médico es fundamentalmente de soporte respiratorio con oxígeno y humedad y asistencia respiratoria si el paciente lo precisa. La única vía de control de la enfermedad es la prevención.

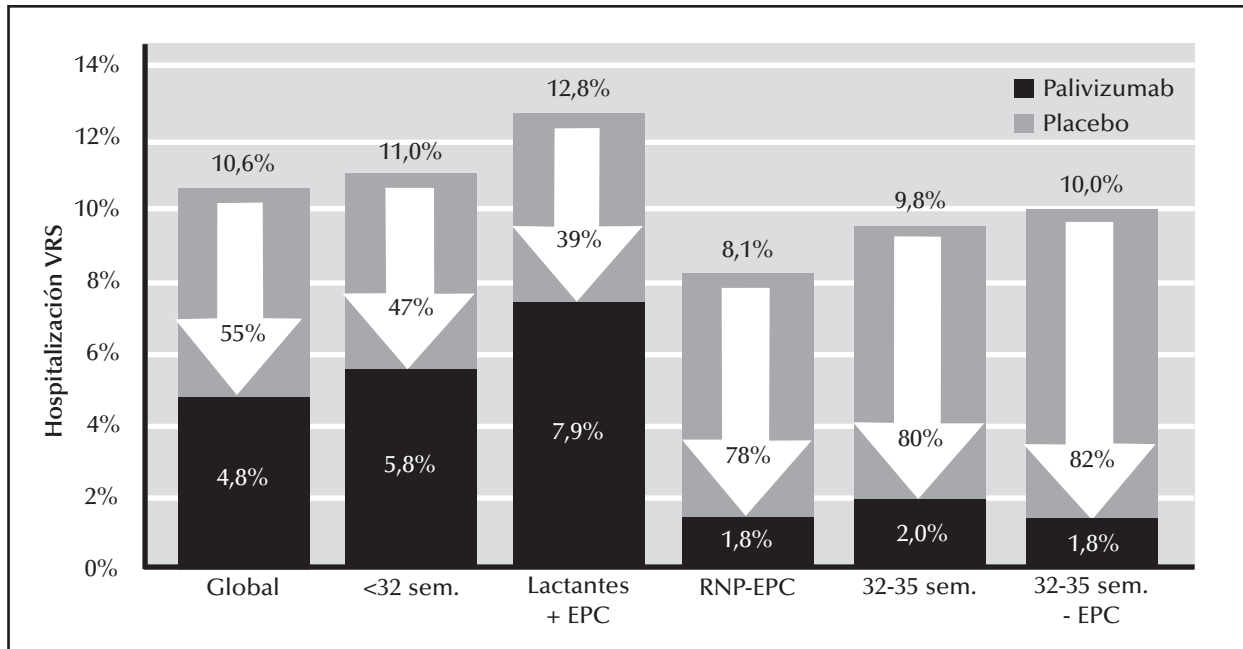
## Inmunoprofilaxis

En la actualidad existen dos opciones de inmunoprofilaxis para prevenir las infecciones por VRS en los lactantes de riesgo:

–*Inmunoglobulina intravenosa:* Es una inmunoglobulina policlonal hiperinmune preparada a partir de donantes seleccionados con títulos elevados de anticuerpos neutralizantes. Se realizaron estudios clínicos en que se administraba inmunoglobulina hiperinmune intravenosa (IGIV-RSV) a dosis de 750 mg/kg mensual durante los meses de riesgo y se demostró una reducción del 40 al 61% de los ingresos por VRS, de la gravedad de la enfermedad y de la duración de

FIGURA 1

**Resultados del estudio Impact-RSV: Incidencia de hospitalización**



The Impact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102(3): 531-7

la hospitalización (29). Su administración conllevaba una serie de problemas derivados de la vía de administración, requería un aporte importante de líquidos, podía transmitir enfermedades. Se observó además un aumento de fenómenos adversos incluyendo mayor mortalidad en el grupo de niños con cardiopatías cianógenas por lo que se contraindicó en este tipo de pacientes (30).

–**Anticuerpos monoclonales:** Posteriormente se desarrollaron 2 anticuerpos monoclonales frente a distintos epítopos de la proteína F del VRS. El primero fue contra el epítipo C y se demostró su ineficacia. El segundo fue el palivizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado del tipo IgG frente al epítipo A de la proteína F del VRS. Su eficacia se demostró en un estudio multicéntrico doble ciego randomizado que incluyó a 1.502 recién nacidos prematuros en la temporada 1996-97. Se administró palivizumab a dosis de 15 mg/kg intramuscular mensual durante 5 meses. La administra-

ción de palivizumab mostró una disminución del 55% de los ingresos (10.6% en los controles frente a un 4.8% en los tratados). También se redujo la estancia hospitalaria y la tasa de ingreso en UVI. La necesidad de ventilación mecánica y el curso clínico no mostró diferencias entre ambos grupos una vez establecida la enfermedad (5). El análisis de los distintos grupos de pacientes mostró una reducción del 78% en prematuros menores de 33 semanas sin patología pulmonar crónica (del 8.1% al 1.8%) y del 39% en el caso de lactantes con enfermedad pulmonar crónica (del 12.8% al 7.9%) (fig. 1).

Se analizaron los fenómenos adversos producidos por el fármaco y se demostró que los eran similares en el grupo tratado y el grupo control. El problema fundamental del palivizumab es su alto coste, que limita su utilización indiscriminada. Se han realizado estudios de análisis de costes de la inmunoprofilaxis con IGIV-RSV y del palivizumab en diversos centros con opiniones discordantes. Se deben

incluir los costes directos de la hospitalización de los pacientes, de su supervisión en consultas, costes de medicación, personal, costes derivados de campañas para incrementar las medidas de profilaxis y tener en cuenta los costes secundarios de días de trabajo perdidos por los padres. Un estudio sistemático de los costes lleva a conclusiones variopintas; mientras unos estudios demuestran ahorro de dinero, otros muestran incrementos de costes tanto con palivizumab como con gamaglobulina hiperinmune. Las variaciones en los resultados de estos estudios se pueden deber tanto a metodología diferente, como a costes diferentes en diferentes hospitales y países y a distintos análisis económicos. Las conclusiones finales de estos estudios enfatizan la necesidad de una evaluación crítica por todas las partes implicadas, tanto clínicos como responsables del gasto de los hospitales (31).

Los resultados del estudio IMpact llevaron a la Academia Americana de Pediatría a hacer una serie de recomendaciones en 1998 sobre su utilización en pacientes de riesgo (32). En ellas se incluían niños prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y prematuros con enfermedad pulmonar crónica. Se incluían también prematuros de 32 a 35 semanas, pero debido a los costes del fármaco se recomendaba administrarlo sólo a niños con factores de riesgo. No se autorizó entonces la utilización en niños con cardiopatías congénitas puesto que no se había demostrado su utilidad y tampoco se recomendó para pacientes inmunodeprimidos porque no se habían valorado estos pacientes en los ensayos clínicos.

### Estudios posteriores

Tras su comercialización se han realizado estudios fase IV sobre la eficacia y la seguridad del fármaco en varios países. Inicialmente se hizo un estudio retrospectivo de los pacientes a los que se había administrado palivizumab en los años 1998-99 y 1999-2000 en EE.UU. La tasa de hospitalización fue del 4.0% para pacientes prematuros con enfermedad pulmonar y de 2.1% para prematuros sin enfermedad pulmonar (33), datos favorables si se comparan con el 12.8% y 8.1% respectivos de los pacientes a los que se administró placebo del

estudio IMpact. Posteriormente se han recogido datos prospectivos en EE.UU., así como datos procedentes de diversos países, incluyendo estudios procedentes de Francia, Canadá y de Holanda en los que se constata una franca disminución de los ingresos por VRS en la población inmunizada (3.4-7.6% postprofilaxis en los distintos estudios frente a 10.6 del grupo placebo del estudio IMpact y hasta el 25-30% de estudios preprofilaxis (34)). En nuestro país también se ha hecho un estudio prospectivo de la tasa de ingresos hospitalarios de los prematuros a los que se administró Palivizumab en las 2 temporadas siguientes a su utilización y se compararon los resultados con la incidencia que habían estudiado de forma prospectiva antes de su utilización (15). Se observó una disminución de los ingresos del 13.25 al 3.95% para los pacientes menores de 32 semanas de edad gestacional (35).

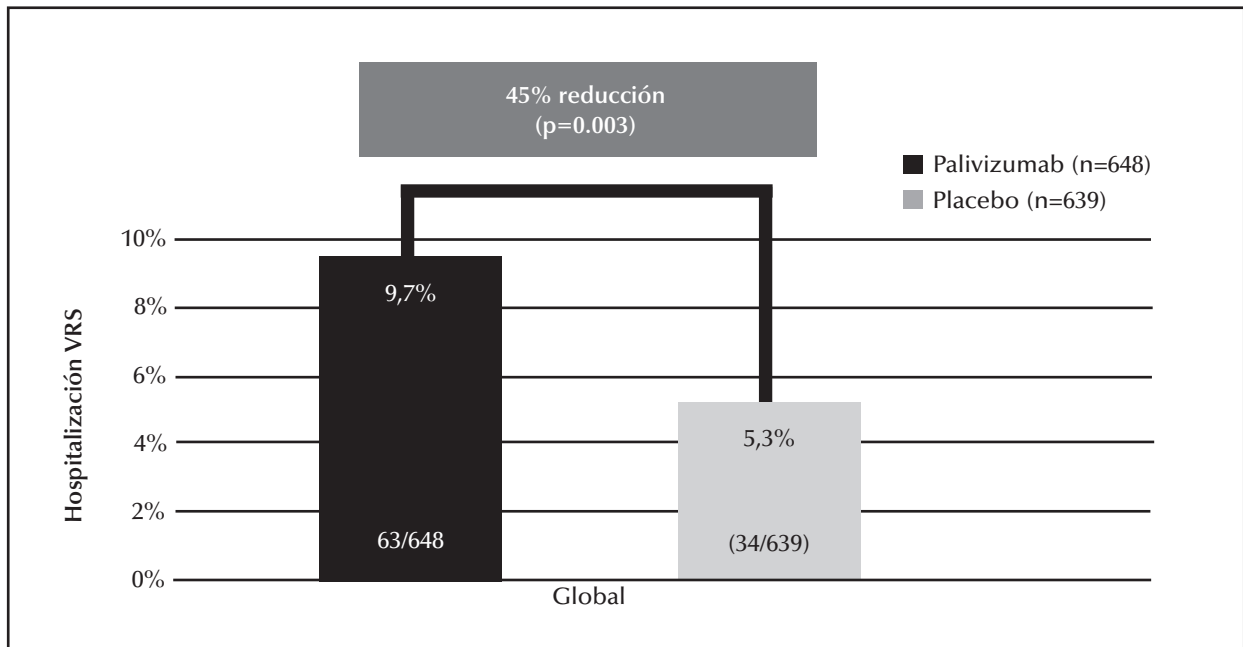
### Estudios de inmunoprofilaxis en pacientes con cardiopatías congénitas

Los pacientes con cardiopatías congénitas presentan infecciones graves por VRS con mayor frecuencia que los lactantes sanos y además la gravedad del cuadro es superior con unas probabilidades más elevadas de ingreso en UVI y de ventilación mecánica, sobre todo en pacientes con hipertensión pulmonar (20-26). Las recomendaciones iniciales de la AAP sobre la utilización de palivizumab (32) no incluían pacientes con cardiopatía a no ser que además fuera prematuro o tuviera enfermedad pulmonar crónica. Se habían realizado dos estudios sobre la utilización de IGIV-RSV para prevenir bronquiolitis en niños con cardiopatías congénitas (CC). En el primero de ellos no se incluyeron suficientes pacientes para llegar a conclusiones reales y en el segundo (36) se constató una disminución de los ingresos en los niños con CC únicamente menores de 6 meses, pero además se registraron episodios negativos especialmente en los niños con CC cianógenas por lo que se concluyó que no se debía administrar a niños con cardiopatías.

No obstante, debido a los buenos resultados del tratamiento con palivizumab, se realizó un nuevo estudio multicéntrico doble ciego rando-

FIGURA 2

*Incidencia de hospitalización por VRS de pacientes con cardiopatía congénita tras administración de palivizumab*



Feltes J Pediatr 2003; 143:532-40

mizado sobre la utilización de palivizumab en niños con CC hemodinámicamente significativa (6). El estudio se llevó a cabo durante 4 temporadas (1998-2002) en 76 centros de Estados Unidos, Canadá, Francia, Inglaterra, Alemania, Suecia y Polonia. El objetivo principal fue estudiar la incidencia de hospitalización por VRS y los secundarios evaluar la evolución hospitalaria: días de hospitalización, días de aporte extra de oxígeno, días de estancia en UVI, días de ventilación mecánica y determinar el efecto de la circulación extracorpórea sobre la tasa de anticuerpos circulantes frente a VRS. Se estudiaron menores de 2 años con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas sin intervenir, con cirugías paliativas o con lesiones residuales quirúrgicas significativas. Se estudiaron en total 1.287 pacientes; a 639 se les administró palivizumab y a 648 placebo. Más del 91% de los pacientes completaron las 5 dosis del tratamiento. 682 pacientes tenían cardiopatías cianógenas y 605 no cianógenas.

La tasa de hospitalización (fig 2) fue del

9.7% en el grupo placebo y de 5.3 en el grupo tratado (reducción del 45%). La reducción de la tasa de hospitalización fue mayor en el grupo de CC no cianógenas con respecto al de CC cianógenas (58% frente a 29%). Los pacientes con palivizumab tuvieron menos días de hospitalización y menor necesidad de oxígeno. También se observó una tendencia a menor tasa de ingreso en UVI (reducción del 46%), menor estancia en UVI y menor necesidad de ventilación mecánica. La incidencia de ingreso en UVI fue baja tanto para los pacientes tratados como para los no tratados que fueron respectivamente únicamente un 2.2% y un 3.7% en comparación con estudios anteriores que oscilaba entre el 25 y 33% (tabla 3) (21-23). Se demostró también una disminución importante de la tasa de anticuerpos circulantes cuando los pacientes se intervenían con circulación extracorpórea. Los efectos adversos fueron similares en el grupo tratado y en el grupo control.

Este estudio ha demostrado la eficacia y seguridad de palivizumab para la profilaxis de

bronquiolitis por VRS en niños con cardiopatías congénitas hemodinámicamente significativas. En base a los resultados de este estudio y a la opinión de expertos la AAP ha modificado las recomendaciones de inmunoprofilaxis frente al virus VRS en pacientes de riesgo (7) para incluir a los pacientes con cardiopatías congénitas. Las recomendaciones actuales incluyen:

- Niños menores de 2 años con enfermedad pulmonar que hayan requerido tratamiento médico (oxígeno, broncodilatadores, diuréticos o corticoides) para la enfermedad pulmonar en los 6 meses anteriores al comienzo de la temporada de mayor contagio (Octubre a Marzo)
- Lactantes nacidos con 32 semanas de EG o menos. Los menores de 28 semanas si son menores de 12 meses al comienzo de la temporada y los que tengan edad gestacional entre 29 y 32 si son menores de 6 meses.
- Lactantes de 32 a 35 semanas de edad gestacional con alto riesgo (asistencia a guardería, hermanos menores, hipotonía, anomalías anatómicas de vía aérea) si son menores de 6 meses al comienzo de la temporada.
- Niños con 2 años o menos al comienzo de la estación con cardiopatías hemodinámicamente significativas cianógenas o no cianógenas. (Los menores de 12 meses son los que obtendrán mayor beneficio):
  - pacientes que reciban medicación anti-congestiva
  - pacientes con hipertensión pulmonar moderada a severa
  - pacientes con cardiopatías cianógenas

Se deben administrar 5 dosis con 30 días de separación por vía intramuscular. A los pacientes que se les realice cirugía extracorpórea se les debe administrar una dosis adicional el día posterior a la cirugía. No se debe administrar a pacientes con cardiopatías leves como comunicaciones interauriculares, ductus, comunicaciones interventriculares pequeñas, estenosis aórtica o pulmonar leves o coartación de aorta leve.

En nuestro país se han publicado recomendaciones de inmunoprofilaxis para recién nacidos prematuros (37) y se clasifican en muy recomendables, recomendables o a valorar

individualmente. Son más o menos las mismas que las recomendadas por la AAP salvo que las recomendaciones americanas precisan que los pacientes mayores de 35 semanas sólo se deberían tratar si coinciden 2 ó más factores de riesgo. Existe controversia en cuanto a las indicaciones menos taxativas de la inmunoprofilaxis tanto dentro de nuestro país (38), como fuera de él y que buscan la mejor relación entre la eficacia de la inmunoprofilaxis, el riesgo en los distintos grupos de riesgo y el balance de coste/beneficio.

La Sociedad Española de Cardiología Pediátrica ha publicado también sus recomendaciones de administración de anticuerpos para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatía congénita (39). Estas recomendaciones son matizadas de las de la AAP pero recogen también el caso de los niños con miocardiopatías que precisen tratamiento médico y que sean menores de 1 año y los pacientes con cardiopatías que ingresen para tratamiento de cateterismo durante la estación de riesgo.

La experiencia del tratamiento con palivizumab es mucho más recortada para los pacientes cardiopatas que para los pacientes prematuros o con enfermedad pulmonar crónica. En la actualidad se están diseñando estudios de seguimiento prospectivo de pacientes con CC tratados con palivizumab como ya se hizo en el caso de los pacientes prematuros (33-35). En la actualidad se está realizando un estudio epidemiológico multicéntrico en España con el nombre de estudio CIVIC (Estudio epidemiológico de InCidencia de Infecciones de Vías respiratorias que causan Ingreso hospitalario en pacientes con Cardiopatía congénita) que intenta determinar la incidencia de ingreso hospitalario en pacientes pediátricos con cardiopatías hemodinámicamente significativas durante los meses de mayor incidencia de infecciones respiratorias incluyendo la bronquiolitis. Se está estudiando un grupo de más de 600 pacientes y se podrá conocer la incidencia de ingreso por bronquiolitis en la población de niños con cardiopatía congénita así como la incidencia de ingreso de los pacientes de ese grupo a los que se le haya realizado inmunoprofilaxis frente a VRS; también se podrá hacer una



estimación de la gravedad de la enfermedad, de la duración de ingreso y de los costes por el mismo en esta población de riesgo. Los resultados de estos estudios probablemente estén disponibles a finales del año 2005. La experiencia previa de los prematuros es muy importante para los pacientes con cardiopatía pero la alta incidencia de infección nosocomial en el grupo de los niños con cardiopatías graves puede hacer necesario que, a diferencia de los recién nacidos prematuros que comienzan la inmunización al alta del servicio de neonatología, precisen inmunización incluso dentro del hospital para intentar evitar la infección nosocomial (40).

En el futuro será necesario determinar con claridad las indicaciones en distintos grupos de riesgo analizando no sólo la utilidad y la seguridad del fármaco sino la relación coste-beneficio de este tipo de prevención. También será importante la modificación del fármaco para añadirle mayor eficacia y reducir su coste que limita la utilización indiscriminada del mismo.

### Vacunación

Los intentos de desarrollo de vacunas frente al VRS han chocado con diversos obstáculos derivados del diseño de la vacuna, de la naturaleza del virus y de la población tan joven a la que ataca. En los años 60 se desarrolló una vacuna inactivada con formalina que se utilizó en una institución en el estado de Washington y se observó que los vacunados no sólo no estaban protegidos sino que el 69% de los vacunados desarrolló una neumonía frente a un 9% de no vacunados en una epidemia posterior (34).

Se están intentando desarrollar vacunas por ingeniería genética que pueden ser un futuro prometedor en la prevención de la bronquiolitis por VRS.

### Bibliografía

1. D. Goodman. Inflammatory disorders of the small airways. En "Nelson textbook of Pediatrics" 17 Ed. pag. 1414-17. Saunders Philadelphia 2004.
2. Bonillo A, Diez-Delgado J, Ortega A et al. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el Impact-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000;53:527-32.
3. Wang E, Law B, Stephens D et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr* 1995;126:212-9.
4. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE et al. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis*. 2001;183:16-22.
5. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998;102:531-7.
6. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143:532-40.
7. Red Book. 2003 Report of the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics. pag. 523-8.
8. Law B, Carbonell Estrany X. Epidemiology of respiratory syncytial Virus. *The Journal of Respiratory Diseases*. 2000;2:S10-16.
9. Hall CB, Douglas RG Jr, Geiman JM, Messner MK. Nosocomial respiratory syncytial virus infections. *N Engl J Med*. 1975;293:1343-6.
10. Blydt-Hansen T, Subbarao K, Quennec P, McDonald J. Recovery of respiratory syncytial virus from stethoscopes by conventional viral culture and polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Feb;18(2):164-5.
11. Macartney KK, Gorelick MH, Manning ML, Hodinka RL, Bell LM. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics*. 2000;106:520-6.
12. Leader S, Kohlase K. Respiratory syncytial virus-coded pediatric hospitalizations, 1997 to 1999. *Pediatr Infect Dis J*. 2002 Jul;21(7):629-32.

13. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282:1440-6.
14. Mallory MD, Shay DK, Garrett J, Bordley WC. Bronchiolitis management preferences and the influence of pulse oximetry and respiratory rate on the decision to admit. *Pediatrics*. 2003;111:e45-51.
15. Carbonell-Estrany X, Quero J; IRIS Study Group. Hospitalization rates for respiratory syncytial virus infection in premature infants born during two consecutive seasons. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20(9):874-9.
16. Bonillo A, Díez-Delgado J, Ortega A y col. Antecedentes perinatales y hospitalización por bronquiolitis. Comparación con el IMPACT-RSV Study Group. *An Esp Pediatr* 2000; 53:527-32.
17. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J Pediatr*. 2000;137(6):865-70.
18. Wang EE, Law BJ, Stephens D. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1995;126:212-9.
19. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002 Jan;123(1):110-8.
20. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N Engl J Med*. 1982;307:397-400.
21. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J Pediatr*. 1992; 121:348-54.
22. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit Care Med*. 1992;20(10):1406-13.
23. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, Feltes TF. Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol*. 2000;21:433-8.
24. Fixler DE. Respiratory syncytial virus infection in children with congenital heart disease: a review. *Pediatr Cardiol*. 1996;17:163-8.
25. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJ, Wells WJ, Starnes VA, Chang AC. Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit Care Med*. 1999;27:1974-81.
26. Cabalka AK. Physiologic risk factors for respiratory viral infections and immunoprophylaxis for respiratory syncytial virus in young children with congenital heart disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(1 Suppl):S41-5.
27. Bordley WC, Viswanathan M, King VJ, Sutton SF, Jackman AM, Sterling L, Lohr KN. Diagnosis and testing in bronchiolitis: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:119-26.
28. King VJ, Viswanathan M, Bordley WC, Jackman AM, Sutton SF, Lohr KN, Carey TS. Pharmacologic treatment of bronchiolitis in infants and children: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004;158:127-37.
29. Reduction of respiratory syncytial virus hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. The PREVENT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:93-9.
30. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr*. 1998;133:492-9.



31. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2002;156:1034-41.
32. American Academy of Pediatrics. Prevención de las infecciones por virus sincitial respiratorio: indicaciones para el uso de palivizumab y actualización sobre el empleo de IGIV-VRS. Committee on infectious diseases y committee on fetus and newborn. *Pediatrics* 1998;102:325-29.
33. Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000 ;19:1068-71.
34. Simoes EA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus prophylaxis--the story so far. *Respir Med.* 2002;96 Suppl B:S15-24.
35. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J; IRIS Study Group. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:823-7.
36. Simoes EA, Sondheimer HM, Top FH Jr, Meissner HC, Welliver RC, Kramer AA, Groothuis JR. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The Cardiac Study Group. *J Pediatr.* 1998;133:492-9.
37. Carbonell-Estrany X, Quero Jimenez J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr.* 2002;56:334-6.
38. Salas S. profilaxis con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial:¿es necesario revisar sus indicaciones?. *An Esp Pediatr* 2004;60:87-88.
39. Suarez P, Malo P, Maroto E y Santos de Soto J. Recomendaciones de profilaxis de infección por virus respiratorio sincitial en pacientes con cardiopatías congénitas. Sociedad Española de Cardiología Pediátrica y Cardiopatías Congénitas. Disponible en <http://www.secardioped.org>
40. Lanari M, Rossi GA, Merolla R, di Luzio P, Paparatti U. High risk of nosocomial-acquired RSV infection in children with congenital heart disease. *J Pediatr.* 2004;145:140.
41. Simoes EA. Immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus: global experience. *Respir Res.* 2002;3(Suppl 1):S26-S33.



# SIDA: História de uma epidemia

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:49-56

VENTURA A\*, PIRES J\*\*

\*Farmacêutica. - Aluna de Mestrado em Saúde Pública (FMUP/ICBAS)

\*\*Farmacêutico

Serviços Farmacêuticos  
Hospital Joaquim Urbano (Hospital Central Especializado Doenças Infecciosas). Porto (Portugal)

## Resumo

A doença conhecida actualmente como infecção VIH/SIDA foi notificada há cerca de vinte anos no MMWR com o discreto título de "Pneumocystis pneumonia – Los Angeles". Desde essa data esta doença tem crescido atingindo nos cinco continentes, indivíduos de todas as raças, idades e classes sociais. Esta epidemia passou definitivamente para o século XXI e apesar de tudo o que já se conhece desta doença continuamos a assistir a um aumento do número de infectados. O futuro terá, certamente, ainda muito para ensinar mas conhecer a história passada fará com que melhor compreendamos esta doença.

Palavras chave: **Infecção VIH/SIDA; epidemia; século XX; factos históricos**

---

Correspondencia:  
Angela Ventura  
Serviços Farmacêuticos  
Hospital Joaquim Urbano  
Porto (Portugal)  
E-mail: farmaciahjurbano.min-saude.pt

# AIDS: a epidemic history

## Summary

The condition known now as HIV/AIDS infection was first notified twenty years ago on MMWR under the discreet title "Pneumocystis pneumonia – Los Angeles". Ever since that date the disease has grown on all five continents, affecting people of all races, ages and social classes. The epidemic has passed on to the 21st century and despite all the knowledge acquired there is still an increased number of infected individuals. The future will certainly teach us a lot, but knowing history will help us understand the disease better.

*Key Words:* HIV/AIDS infection, epidemic; 20th century; historical data.

## Introdução

A infecção VIH/SIDA é claramente um dos grandes problemas médicos e de saúde pública da nossa geração. Desde que o mundo ficou a conhecer a doença, em 1981, esta foi-se espalhando por todos os continentes atingindo pessoas em todos os países. Este trabalho pretende fazer uma revisão dos principais factos que marcaram a história desta doença.

### *1981/1983: Do reconhecimento da existência da SIDA ao isolamento do vírus*

Em Julho de 1981, o Center for Disease Control (CDC) publicou um pequeno artigo sobre a ocorrência de cinco casos de pneumonia por *Pneumocystis carinii* na cidade de Los Angeles (1). Esta pneumonia, muito rara, foi diagnosticada em indivíduos jovens, homossexuais e previamente saudáveis. Curiosamente, estes casos foram associados através do aumento do número de pedidos de pentamidina, o fármaco de eleição à data no tratamento desta doença, facto este que despoletou uma investigação epidemiológica (2). Este artigo é considerado o primeiro publicado sobre uma doença que, mais tarde, se viria a designar por SIDA; esta epidemia não mais pararia de ser fonte para novas investigações e para um sem número de artigos publicados.

Um ano depois haviam sido notificados ao CDC um total de 452 casos provenientes de 23 estados (2) e em Novembro de 1983 esse número atingia os 2.803 casos (3). Nessa altura, considerava-se que esta era uma doença característica de determinados grupos, inicialmente foram os homossexuais e os heroinodependentes, o que levou a que se pensasse que a transmissão poderia ocorrer por via sanguínea, além da via sexual. Mais tarde, foram relatados casos em imigrantes haitianos, em hemofílicos, em presos e em africanos. Finalmente surgiram casos em mulheres de heroinodependentes e em crianças através de transmissão mãe-filho (4). Completava-se o conhecimento das vias de transmissão de uma doença cujo agente era ainda desconhecido; pensava-se que se trataria de um vírus que destruiria a imunidade tornando o indivíduo susceptível a doenças oportunistas.

Durante estes anos de obscurantismo e desconhecimento, de uma doença cujo prognóstico era a morte, surgiram inúmeros casos de discriminação e de marginalização de doentes e das suas famílias. Estes casos eram muitas vezes desencadeados pelo medo do cidadão comum, outras vezes pelos próprios estados: o serviço de saúde pública dos EUA adicionou a SIDA à sua lista das doenças para exclusão do país; mais tarde "a Emenda Helms" proposta

pelo senador Jesse Helms, adicionou a infecção VIH à mesma lista; no entanto, estas alterações foram virtualmente irrelevantes. (2)

*1985: Aparecimento de um teste de diagnóstico através da pesquisa de anticorpos*

Em Março de 1985 a Food and Drug Administration (FDA) aprovou a comercialização do primeiro teste laboratorial para o diagnóstico serológico desta doença (5). Este foi um passo importante quer pela permitiria de confirmar um diagnóstico até então baseado em manifestações clínicas, quer pela possibilidade de rastrear entre os dadores de sangue os portadores assintomáticos.

No final desse ano haviam sido notificados 20.303 casos provenientes de vários países à Organização Mundial de Saúde (OMS). (6)

A descoberta do vírus foi fruto das investigações de Roberto Gallo, (Nacional Institute of Health) com a descoberta do HTLV e de Luc Montagner (Instituto Pasteur) com a descoberta do LAV. Em 1986 a Comissão International de Taxonomia Vírica uniformiza a denominação do retrovírus recém descoberto para VIH. Nesse mesmo ano o CDC propôs pela primeira vez os critérios clínicos que permitiam definir os diferentes estadios da infecção, bem como a lista dos eventos oportunistas associados. (7)

Nestes primeiros anos da epidemia o prognóstico dos doentes estava fundamentalmente dependente do tempo decorrido desde a seroconversão e do estadio imunológico à data do diagnóstico; quanto menores as defesas, quantificadas pelo número de linfócitos CD4, menor a probabilidade de sobrevivência. (8,9,10)

*1987: O primeiro medicamento antiretrovírico*

No início do ano de 1987, tinham sido notificados às Nações Unidas (ONU) 43 880 casos em 91 países. (11)

A investigação científica intensa que acompanhou e se seguiu à descoberta do VIH, deu resultados que constituíram marcos importantes na evolução da epidemia, modificando a abordagem terapêutica desta infecção e alterando a sua história natural. Em Setembro de 1986, a divulgação de resultados preliminares de um ensaio clínico com uma substância conhecida à data como azidotimidina

(AZT; zidovudina), uma droga sintetizada em 1964 e testada ineficazmente como anticancerígeno, veio dar alguma esperança: aparentemente esta substância tinha acção sobre a transcriptase reversa do VIH. (2)

No entanto, o tratamento etiológico da infecção VIH/SIDA só teria início com a aprovação da zidovudina pela FDA em 1987 (12). Nesta altura a aprovação de novas moléculas pela FDA era um processo lento o que levava a uma certa frustração por parte de doentes e associações. Em Junho de 1988 uma associação de doentes invadiu a sede da FDA numa tentativa de pressionar este organismo a acelerar a aprovação de novos fármacos: aparentemente essa acção teve resultados uma vez que pouco tempo depois a FDA anunciou novos regulamentos que permitiam agilizar este processo. (2)

Em 1988 é publicado o primeiro estudo comprovando o benefício da utilização do cotrimoxazol na profilaxia primária da pneumonia por *Pneumocystis Carinii*. (13)

Em Março de 1989, 145 países já haviam notificado casos de SIDA, num total de 142 000. Nessa data o número de infectados pelo VIH era estimado em cerca de 5-10 milhões de pessoas. (14)

Alguns meses mais tarde, um outro estudo, o ACTG019, demonstrou que a utilização do AZT apresentava benefícios clínicos nos infectados por VIH, em estadios avançados da doença e com evidência de imunossupressão. Este resultado permitiu que o tratamento o AZT fosse alargado a um grupo cada vez maior de doentes, com consequências financeiras extraordinárias para a Burroughs Wellcome, à data o laboratório que comercializava este fármaco sob a designação comercial de Retrovir. (15)

*1989-1991: Novos inibidores da transcriptase reversa*

Em Outubro de 1989 a Bristol Myers disponibiliza uma nova substância, a didanosina (ddl), a sua aprovação pela FDA ocorreria apenas em 1991 (16). Esta situação terá sido justificada pela situação de “vida ou morte” vivida por muitos doentes. (2)

A tabela 1 apresenta os antiretrovíricos discriminados pelo seu ano de aprovação pela FDA. (16)

TABELA 1  
**Antiretrovíricos actualmente  
 disponíveis (16)**

| Fármaco                         | Data de Aprovação (FDA) |
|---------------------------------|-------------------------|
| Retrovir (zidovudina, AZT)      | Março 87                |
| Videx (didanosina, ddl)         | Outubro 91              |
| Hivid (zalcitabina, ddC)        | Junho 92                |
| Zerit (estavudina, d4T)         | Junho 94                |
| Epivir (lamivudina, 3TC)        | Novembro 95             |
| Invirase (saquinavir-HGC)       | Dezembro 95             |
| Norvir (ritonavir)              | Março 96                |
| Crixivan (indinavir)            | Março 96                |
| Viramune (nevirapina)           | Junho 96                |
| Viracept (nelfinavir)           | Março 97                |
| Rescriptor (delavirdina)        | Abril 97                |
| Combivir (AZT e 3TC)            | Setembro 97             |
| Fortovase (saquinavir-SGC)      | Novembro 97             |
| Sustiva (efavirenze)            | Setembro 98             |
| Ziagen (abacavir)               | Dezembro 98             |
| Agenerase (amprenavir)          | Abril 99                |
| Kaletra (lopinavir e ritonavir) | Setembro 00             |
| Trizivir (AZT + 3TC + abacavir) | Novembro 00             |
| Viread (tenofovir)              | Outubro 01              |
| Fuzeon (enfuvirtide, T20)       | Março 03                |
| Emtricitabina                   | Julho 03                |

No final do ano de 1990 mais de 307.000 casos de SIDA haviam sido notificados oficialmente à ONU, apesar de se estimar um total de casos a rondar o milhão. (17)

No verão desse ano, a FDA autorizou a utilização de uma nova substância, a zalcitabina (ddC) em doentes intolerantes ao AZT; um ano depois aprova a sua utilização simultânea com o AZT em doentes em estado avançado da doença e com sinais de evolução clínica e imunológica desfavorável – estava criado o conceito de terapia dupla no tratamento da infecção VIH/SIDA. (2)

Em 1992 o CDC actualizou os critérios de definição dos diversos estadios da doença. (18)

Em 1993 a FDA autorizou a utilização compassiva de uma nova substância, a lamivudina

(3TC) (2), a sua aprovação só viria a acontecer dois anos depois. (16)

Em Julho de 1994 o número de casos de SIDA notificados à ONU era de 985 119. O número estimado de casos de SIDA era superior a 2,5 milhões e o número de infectados pelo VIH superior a 14 milhões de pessoas (19). No início do ano de 1995, o CDC anunciou que nos Estados Unidos a infecção VIH/SIDA era a principal causa de morte entre os 25 e os 44 anos. (2)

*1995 – 1998 Das limitações da monoterapia ao aparecimento dos inibidores da protease; Início da determinação da carga vírica*

Em 1995, foram divulgados os resultados de 2 grandes estudos, um americano (ACTG175) (20) e outro europeu/australiano (Delta) (21), que demonstravam o benefício da terapêutica antiretroviral dupla vs a monoterapia.

Ainda durante o mesmo ano a FDA aprovou uma nova substância, o saquinavir. Este fármaco pertence a uma nova classe terapêutica – os inibidores da protease – considerada mais potente que os fármacos até então utilizados da classe dos análogos nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. (16) Estava criada a possibilidade de utilizar a terapêutica tripla.

Nos anos seguintes foram sendo sucessivamente aprovados novos antiretrovíricos e surgiram novas recomendações para profilaxia primária e secundária de outras Infecções Oportunistas.

Em Junho de 1996 a FDA aprovou a nevirapina, uma substância de uma nova classe: análogos não nucleósidos inibidores da transcriptase reversa. (16)

Nesse mesmo ano tornou-se possível quantificar a carga vírica; esta informação revelou-se importante na determinação do risco de progressão da doença. (5)

O aparecimento dos novos fármacos gerou uma onda de entusiasmo e optimismo à volta do tratamento desta doença. A sobrevida dos doentes aumentou quando iniciaram a terapêutica tripla e mesmo doentes internados tiveram melhoras notáveis. (22)

Na 12ª Conferência Internacional sobre SIDA realizada em Vancouver em Julho de 1996, chegou a alvitar-se que a SIDA se poderia transformar numa doença crónica se os

doentes fossem tratados com terapêuticas triplas. Além disso, se o tratamento antiretrovírico fosse facultado desde as primeiras semanas de infecção talvez o vírus fosse eliminado em dois ou três anos. (2) Era, de facto, grande a esperança!

A terapêutica antiretroviral altamente potente (HAART), parecia estar a conseguir vencer a doença; graças ao controlo da replicação viral e à recuperação imunológica dos doentes, a HAART reduziu significativamente a morbilidade e mortalidade associadas à infecção VIH/SIDA. (23)

No final de 1996 a ONUSIDA estimava em 23 milhões o número de pessoas infectadas pelo vírus da SIDA, sendo que durante esse ano tinham ocorrido três milhões de novas infecções. (2)

No início de 1997 foi notificado nos Estados Unidos um decréscimo no número de mortes por SIDA; era a primeira vez desde 1981 que tal sucedia. Apesar de extraordinária esta notícia lembrava que de facto o declínio da mortalidade deixava um maior número de pessoas a viver com a infecção! (2)

Apesar do optimismo trazido pelos novos tratamentos, fora dos países ditos desenvolvidos a epidemia continuou a fazer milhares de vítimas: no final de 1997, 2,3 milhões de pessoas morreram de SIDA (um crescimento de 50% face ao ano anterior); cerca de metade desses mortos são mulheres e aproximadamente 460.000 são crianças com menos de 15 anos. A ONUSIDA refere que em termos mortalidade mundial o impacto da infecção VIH/SIDA ainda mal começou (24). A situação é particularmente complexa na África subsariana, em alguns países da Ásia e da América Latina onde a doença pode modificar o futuro destes países ao afectar toda uma geração de força de trabalho e criando largas comunidades de orfãos e velhos, menos aptos a produzir.

Em Junho de 1998 a companhia farmacêutica americana AIDSvax iniciou o primeiro ensaio clínico em voluntários humanos para uma vacina. (2)

Em Setembro do mesmo ano a FDA aprova um novo não análogo nucleósido: o efavirenz. (2)

Por esta altura e em alguns países, os doentes com infecção VIH/SIDA podiam regressar

TABELA 2

*Estimativa de pessoas a viver com infecção VIH/SIDA no final de 1998 (26)*

| Região                               | Estimativa de novas infecções 1998 |
|--------------------------------------|------------------------------------|
| América do Norte                     | 63.000                             |
| Caraíbas                             | 45.000                             |
| América Latina                       | 160.000                            |
| Europa Ocidental                     | 30.000                             |
| África Subsariana                    | 4 milhões                          |
| Leste da Europa/Ásia Central         | 80.000                             |
| Extremo Oriente e Região do Pacífico | 200.000                            |
| Sul e sudeste da Ásia                | 1,2 milhões                        |
| Austrália e Nova Zelândia            | 600                                |
| Global                               | 5,8 milhões                        |

ao emprego e a uma vida familiar e social mais próxima do modelo que conheciam antes de ter contraído a infecção. No entanto, a terapêutica antiretroviral potente é complexa, está associada a efeitos colaterais e interacções medicamentosas e é de difícil adesão. De entre os efeitos secundários salienta-se a lipodistrofia com os doentes a desenvolverem o chamado “pescoço de bufalo” ou o peito a crescer pela acumulação de gordura em detrimento de um emagrecimento na face e membros. (25)

No final de 1998 a ONUSIDA estimava que só nesse ano mais de 5,8 milhões de pessoas, distribuídas pelas várias regiões do mundo, tivessem sido infectadas pelo VIH, metade delas com menos de 25 anos (Tabela 2). (26)

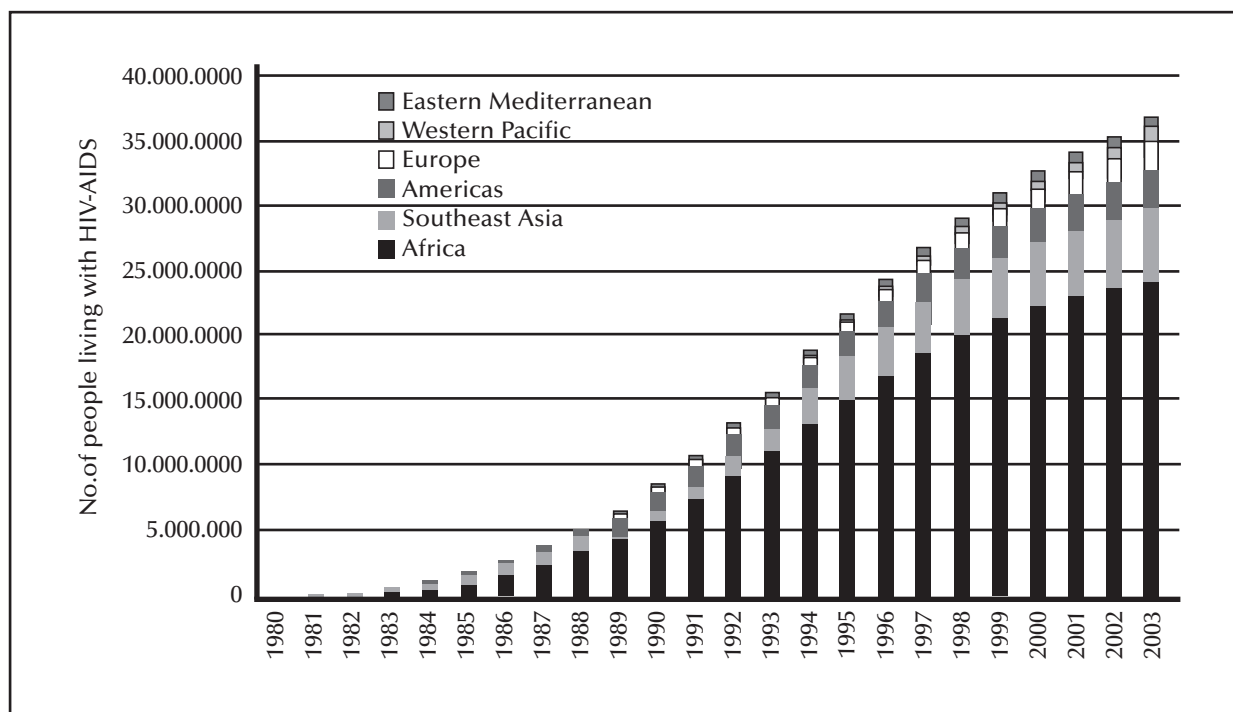
De acordo com o relatório anual da ONU, a SIDA tinha-se tornado na quarta causa de morte a nível mundial; e apenas vinte anos após o início da infecção! (27)

*1999-2003 – Resistências aos antiretroviricos e testes de sensibilidade; Reconhecimento dos reservatórios; Inibidores da Fusão*



FIGURA 1

*Número de adultos com infecção VIH/SIDA de acordo com a situação geográfica desde 1980 até final de 2003*



Os problemas descritos para a terapêutica antiretroviral altamente potente não impedem que esta tenha modificado a história natural da infecção. No entanto, o desenvolvimento de mecanismos de resistência pelo vírus a determinados fármacos, particularmente em regimes pouco supressivos, limita a durabilidade de um tratamento e as opções futuras (28). O desenvolvimento de testes de sensibilidade capazes de avaliar as resistências do VIH aos antiretroviricos, contribuiu, de modo significativo, para a melhoria da estratégia, permitindo maximizar o tratamento. (29)

Apesar de todas as expectativas, o tratamento para o VIH não permite erradicar o vírus: o doente pode ter cargas víricas indetectáveis no sangue mas existem vírus nos chamados reservatórios, sejam, o SNC, o sêmen, os linfócitos TCD 4+ ou os macrófagos. Para além de que a HAART não suprime por com-

pleto a replicação viral, abaixo dos limites de detecção dos testes ainda existe replicação do vírus. (5)

A adesão à terapêutica começa a revelar-se um pilar fundamental para o sucesso da terapêutica antiretroviral em termos de supressão da replicação do vírus e do desenvolvimento de resistências. Em relação a outras doenças crónicas, em que uma adesão de 80% é considerada boa, no caso da infecção VIH/SIDA é necessário que a adesão seja mais elevada, acima de 95%, para conseguir alcançar o objectivo terapêutico. (30)

Na 7ª Conferência de Retrovírus e Infecções Oportunistas que decorreu em 2000, colocou-se a questão da interrupção estruturada da terapêutica como forma de controlar ou reverter fenómenos de resistência aos antiretroviricos. (2)

Em Outubro de 2001, a GILEAD disponibi-



liza um análogo nucleótido inibidor da transcriptase reversa: o tenofovir. (16)

Em Março de 2003 é aprovado pela FDA o T-20, enfuvirtide. Apesar de apresentar um novo mecanismo de acção (inibidor da fusão), este fármaco apresenta certas limitações: administração subcutânea duas vezes por dia e difícil produção. (16)

#### 2004: ...A situação actual

Em 15 anos passou-se de um fármaco para cerca de 20, de cinco classes diferentes, proporcionando um arsenal terapêutico que permite a escolha de um tratamento em associação, fundamental para impedir ou atrasar o desenvolvimento de resistências. (31)

Nestes vinte anos ficou claro que países mais pobres e em vias de desenvolvimento têm sido menos afortunados que os Estados Unidos ou a Europa Ocidental nos seus esforços para controlar a epidemia. (Figura 1)

Cada vez o mundo se divide mais entre aqueles que têm e aqueles que não têm: acesso a cuidados médicos, meios de diagnóstico, medicamentos, cuidados de higiene, alimentos, direitos humanos... No final de 2003 apenas 400.000 doentes, uns escassos 7%, têm acesso a medicamentos antiretrovíricos (32). Os países mais pobres procuram estratégias no sentido de tornar os medicamentos antiretrovíricos acessíveis aos seus doentes: por um lado, cinco grandes laboratórios farmacêuticos oferecem-se para negociar cortes no preço dos medicamentos comercializados para África, por outro, países como a Índia ou o Brasil desafiam os grandes laboratórios farmacêuticos e produzem genéricos dos medicamentos antiretrovíricos. (2)

Nos países em vias de desenvolvimento o tratamento da infecção VIH/SIDA só está disponível para alguns privilegiados. Além disso, mesmo que todo o dinheiro do mundo fosse disponibilizado, o tratamento por si só não soluciona o problema da SIDA. Ambas as situações são demonstrativas de como são necessárias e urgentes medidas preventivas.

Se nos primeiros vinte anos da SIDA o grande desafio da comunidade científica foi o conhecimento do VIH, do seu ciclo de vida e o desenvolvimento de fármacos capazes de combater a infecção, nos próximos vinte anos os

grandes desafios terão de passar pela garantia da acessibilidade ao tratamento desta doença e pela promoção da prevenção da doença. Esta poderá ser uma tarefa gigantesca não só pelo custo envolvidos mas também pela falta de infra-estrutura médicas capazes de coordenar toda uma estratégia de tratamento.

#### Bibliografía

1. Gottlieb MS et al. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. MMWR 1981; 30:250-2.
2. <http://www.avert.org/historyi.htm>.
3. MMWR Weekly (1983) 'International Notes Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) - Europe', November 25, 32 (46); 610-1.
4. AIDS – The First 20 years.
5. Pomerants RJ. Twenty Years of Therapy for HIV-1 Infection. Nat. Med. 2003;9 (7):867-873.
6. International Notes Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome Europe' (1985), MMWR December 30th.
7. [www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033651.htm](http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00033651.htm).
8. Collaborative Group on AIDS Incubation and HIV Survival "Time from HIV1 seroconversion to AIDS and death before widespread use of Highly Active Antiretroviral Therapy: a collaborative reanalysis" Lancet 2000;355:1131-37.
9. Rothenberg R et al. "Survival with AIDS: experience with 5833 cases in New York City" N Engl J Med 1987;317:1297-02.
10. Lee L et al. "Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997" - JAMA 2001;285 (5).
11. World Health Organisation (WHO) (1987), 'AIDS diagnosis and control: Current situation', Report on a WHO meeting, Munich, March 16-18, 2.
12. Pomerants RJ. Twenty Years of Therapy for HIV-1 Infection Nat Med 2003 9 (7):867-873.
13. Shafer et al. Successful prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia with trimetoprim-sulfamethoxazole in AIDS Patients with previous allergic reactions. J Acquir Immune Defic Syndrom 1989; 2:389-93.

14. World Health Organisation (WHO) (1989) 'HIV seropositivity and AIDS prevention and control', Report on a WHO meeting, March 14-17, 1989, (5).
15. Volberding PA et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. A controlled trial in persons with fewer than 500 CD4-positive cells per cubic millimeter. The AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. *N Eng J Med* 1990; 322:941-949.
16. Fauci A. HIV and AIDS: 20 years of science. *Nat Med* 2003;9(7): 839-843.
17. Chin, J. (1990) 'Global estimates of AIDS and HIV infections: 1990, in AIDS 1990, a year in review', Current Science Ltd. p. S277-S283.
18. *MMWR* 1992/41(RR 17).
19. WHO (1994) 'The current global situation of the HIV/AIDS pandemic' press release, July 1; WHO (1994) 'Global Programme on AIDS; the HIV/AIDS pandemic 1994 overview'.
20. Hammer et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Eng J Med* 1996;335:1081-1090.
21. Delta Coordinating Committee. Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of ZDV plus ddI or ddC with ZDV alone in HIV infected individuals. *Lancet* 1996; 348:283-91.
22. Cooper D.A. and Merigan T.C.(1996) 'Clinical treatment', *AIDS*,1996, 10 (suppl A): S133-S134.
23. Palella et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Eng J Med* 1998;338:853-860.
24. UNAIDS (1997) 'Report on the global HIV/AIDS epidemic', December 1997.
25. Carr A. et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia and insulin resistance in patients receiving HIV PI. *AIDS* 1998; 12:F51-58).
26. UNAIDS (1998) 'AIDS epidemic update', December.
27. WHO (1999) 'The World Health Report'.
28. Gallant JE et al. Strategies for long-term success in the treatment of HIV infection. *JAMA* 2000; 283: 1329-1334.
29. Durant J et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1: the viradapt randomised controlled trial. *Lancet* 1999; 353: 2195-2199.
30. Paterson et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcome with HIV infection. *AIMedicine* 2000; 133:21-30.
31. Clavel et al. Medical progress: HIV Drug Resistance. *N Eng J Med* 2004;350:1023-35.
32. [www.who.int/3by5](http://www.who.int/3by5).
33. Steinbrook R. The AIDS Epidemic in 2004. *N Eng J Med* 2004; 351:115-117.

# Quetiapina en los trastornos psicóticos originados por la medicación antiparkinsoniana: experiencia en tres casos

Rev. O.F.I.L. 2005, 15;1:57-62

VACAS BARRANCO C\*, SÁNCHEZ GÓMEZ E\*\*, HERRERA CARRANZA J\*\*\*

\*Licenciada en Farmacia

\*\*Residente de 3º año de Farmacia Hospitalaria. Licenciado en Farmacia

\*\*\*Doctor en Farmacia. Departamento de Farmacia Galénica y Atención Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Sevilla.

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva (España)

## Resumen

La quetiapina es un antipsicótico atípico cuyas indicaciones actualmente aprobadas incluyen el tratamiento de la esquizofrenia, el episodio maníaco moderado a grave y los asociados al trastorno bipolar. Un uso que se hace de este fármaco sería para el tratamiento de los trastornos psicóticos originados por la medicación antiparkinsoniana. En esta situación, al tratarse de una indicación no aprobada, habría que utilizar la vía del uso compasivo.

Estudio observacional retrospectivo llevado a cabo en el Servicio de Farmacia del Hospital Juan Ramón Jiménez. Se identificaron los pacientes tratados con quetiapina vía uso compasivo para el trastorno descrito y se revisó su eficacia, así como el cumplimiento de la legislación vigente.

Se obtuvieron 3 pacientes varones. En dos de ellos la respuesta al tratamiento fue buena, no siendo así en el tercero. El protocolo establecido por la legislación se cumplió en los tres casos. El tratamiento con quetiapina para trastornos psicóticos originados por la medicación antiparkinsoniana parece ser eficaz en algunos pacientes. Serían necesarios más datos de más estudios para garantizar con mayor rotundidad la bondad del empleo de quetiapina en este uso no contemplado en la ficha técnica.

*Palabras clave:* Antipsicótico, psicosis, quetiapina, uso compasivo.

---

Correspondencia:  
Carmen Vacas Barranco  
Plaza Quintero Báez nº 3, 2-B.  
21003 Huelva (España)  
E-mail: indometacina@hotmail.com

## *Quetiapine in psychotic disorders caused by antiparkinsonian medication: three cases report*

### *Summary*

Quetiapine is an atypical antipsychotic whose current indications are schizophrenia, maniac episodes from moderate to serious, and maniac episodes associated to bipolar disorder. This drug is also used for the management of psychotic disorders caused by antiparkinsonian drugs. In this particular situation, being a non-authorized indication, compassionate treatment should be used.

Retrospective observational study carried out in the Hospital Pharmacy Service of the Juan Ramón Jiménez Hospital. The patients treated with quetiapine for compassionate treatment were identified, and the efficacy of this therapy and the fulfilment of current law were reviewed.

Three male patients were identified. Two of them experienced a good response to the treatment, but the third one did not. The established protocol in the law was fulfilled in the three cases.

Quetiapine treatment for psychotic disorder caused by antiparkinsonian medication seems to be effective in some patients. It would be necessary more data from other studies to guarantee the benefits of the use of quetiapine in this non-authorized application.

*Key words:* Antipsychotic, psychosis, quetiapine, compassionate treatment.

### **Introducción**

Seroquel® (quetiapina) se encuentra registrado en España desde el año 2000 en dosis que van desde 25 a 300 mg. Las indicaciones actualmente aprobadas son para el tratamiento de la esquizofrenia, en el episodio maniaco moderado a grave y en los asociados al trastorno bipolar. No se ha demostrado que evite las recurrencias de los episodios maniacos o depresivos (1).

La quetiapina es un antipsicótico atípico que interacciona con gran variedad de receptores. Su mecanismo de acción se basa en el fuerte antagonismo que presenta por los receptores de serotonina cerebral (5HT<sub>2</sub>), y moderada afinidad en el bloqueo de receptores D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub> de la dopamina. Se cree que esta combinación contribuye a las propiedades antipsicó-

ticas y a la baja incidencia de efectos secundarios extrapiramidales. Quetiapina también posee una alta afinidad por los receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos e histaminérgicos y una baja por los  $\alpha$ 2 adrenérgicos, pero sin una afinidad apreciable por los receptores muscarin-colinérgicos o benzodiazepínicos (1,2).

Uno de los usos que se hace de este fármaco es para el tratamiento de los trastornos psicóticos originados por la medicación antiparkinsoniana (3). En estos casos la reducción de dosis de antidopaminérgicos puede ser muy útil (4), pero cuando esto no es factible, o cuando los trastornos aparecen como parte de la demencia, se puede añadir un antipsicótico. Los antipsicóticos de primera generación tienden a agravar los síntomas motores, y por ello son a menudo evitados.

Algunos antipsicóticos atípicos han demostrado mejorar los síntomas psicóticos, pero presentan potenciales efectos adversos que nos obligan a vigilar cuidadosamente a los pacientes, como es el caso de la agranulocitosis por clozapina (5,6) y los riesgos de efectos extrapiramidales de la risperidona (7-10).

Quetiapina en estas circunstancias se muestra, por tanto, como un fármaco prometedor, ya que el riesgo de neutropenia es muy bajo (2) y la posibilidad de producir efectos extrapiramidales a dosis terapéuticas es mínima (8). Pero al no ser una indicación aprobada debe emplearse el procedimiento de uso compasivo.

El Uso Compasivo se describe en la Ley del Medicamento en su Artículo 38, donde se dispone que, excepcionalmente, el Ministerio de Sanidad y Consumo podrá autorizar la prescripción de productos en fase de investigación clínica a pacientes no incluidos en un ensayo clínico cuando el médico, bajo su exclusiva responsabilidad, y consentimiento expreso del paciente, considere indispensable el tratamiento y lo justifique ante la autoridad sanitaria (11). Al no haberse estudiado el fármaco en esas indicaciones, las condiciones serían similares a las de la investigación.

El Real Decreto 223/2004 en su Art. 28, entiende como uso compasivo, además de lo expuesto, "la utilización en pacientes aislados y al margen de un ensayo clínico de medicamentos en investigación, incluidas especialidades farmacéuticas para indicaciones o condiciones de uso distintas de las autorizadas, cuando el médico bajo su exclusiva responsabilidad considere indispensable su utilización." (12)

Se requiere para ello la siguiente documentación (13):

- Consentimiento informado por escrito del paciente o de su representante legal.
- Un informe clínico en el que el médico justifique la necesidad del tratamiento.
- Conformidad del director de Centro.
- Autorización de la Dirección General de Farmacia.

Asimismo, el médico ha de comunicar a la Dirección General de Farmacia los resultados del tratamiento y los acontecimientos adversos acaecidos, sin perjuicio de su comunicación a la Comunidad Autónoma.

## Objetivos

- Evaluar la eficacia y seguridad del empleo de quetiapina para pacientes con cuadro psicótico originado por medicación antiparkinsoniana.
- Evaluar si el protocolo marcado por la Legislación Vigente se llevó a cabo de forma correcta.

## Material y métodos

El estudio se llevó a cabo en el Servicio de Farmacia Hospitalaria del Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva). Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, en el que los pacientes se identificaron a través del registro de peticiones por uso compasivo del Servicio de Farmacia. Para completar la información obtenida se revisaron sus historias clínicas y la base de datos de la consulta de Atención Farmacéutica del Servicio de Farmacia. La toma de datos se llevó a cabo en una hoja de recogida creada para tal efecto.

Solo se tuvieron en cuenta los tratamientos que afectaban al sistema nervioso.

## Resultados

Se han identificado 4 peticiones de quetiapina vía uso compasivo para el tratamiento de los trastornos psicóticos originados por la medicación antiparkinsoniana, pero sólo pudieron revisarse 3 historias (3 enfermos) al resultar imposible recuperar una de ellas. Las peticiones analizadas fueron solicitadas en diciembre de 2003, enero de 2004 y abril de 2004 respectivamente. Todos ellos estaban siendo tratados desde la consulta externa de neurología del Hospital Juan Ramón Jiménez.

Los casos clínicos restantes se relatan a continuación.

*Paciente N° 1:* Varón de 72 años de edad, con parkinson de 15 años de evolución. Padece además cardiopatía isquémica, diabetes mellitus tipo II y silicosis pulmonar. Presentó un episodio depresivo en 1999.

Desde octubre de 2002 está tratado con Sinemet plus® (carbidopa 25 mg y levodopa 100mg), Comtan® (entacapona 200mg) y Lan-



tanon® (mianserina 10mg), añadiéndose en noviembre Requip® (ropinirol) de 0.25 mg.

Además, desde que tuvo el episodio depresivo, recibía tratamiento con Lantanon® (mianserina 10mg).

En el momento de la solicitud el paciente presentaba parkinson avanzado al que recientemente se le había añadido un cuadro psicótico, consistente en insomnio y alucinaciones nocturnas.

El facultativo justifica la petición ante la imposibilidad de disminuir la dosis dopaminérgica y asegura que otros neurolépticos serían perjudiciales. La fecha de solicitud corresponde a diciembre de 2003.

Aunque no consta el envío de informe alguno al Servicio de Farmacia informando sobre la evolución del tratamiento, si aparece en la base de datos de la Consulta de Atención Farmacéutica de dicho Servicio, donde recoge el tratamiento con Seroquel® (quetiapina) desde que se le concedió la autorización hasta la actualidad. Comenzó con 100mg/día. Permanece con esa dosis hasta enero de 2005, aumentándose entonces a 150mg/día. En febrero reduce a 125 mg/día. No se han observado nuevos brotes psicóticos ni reacciones adversas al fármaco, y el cumplimiento terapéutico es bueno.

*Paciente N° 2:* Varón de 72 años con diagnóstico de enfermedad de parkinson desde 1993. En 1999 presenta además cuadro depresivo. Desde esta fecha su tratamiento era Parlodel® (bromocriptina 5 mg) y Seroxat® (paroxetina 20 mg). Posteriormente comenzó con Madopar® 250 (benserazida clorhidrato 50mg y levodopa 200mg) y Pharken® (pergolida) 1 mg.

En enero de 2004 su tratamiento era Madopar®250 (benserazida clorhidrato 50mg y levodopa 200mg) Comtan® (entacapona 200mg), Noctamid® 1mg (Lormetazepam) Deprax® 100mg (trazodona), Tranxilium® 10 mg (clorazepato dipotásico). Como afirma padecer alucinaciones nocturnas se le añade Seroquel® 25 mg al día, aumentando dosis progresivamente. Se procede a tramitar el uso compasivo para tratar el cuadro psicótico secundario a su medicación, sin reducirse la dosis de su tratamiento para el parkinson. La petición se realizó en enero de 2004.

En julio acude a urgencias porque presenta alucinaciones visuales y auditivas nocturnas con comportamiento agresivo e insomnio aumentándose la dosis a medio comprimido de Seroquel® 100mg en desayuno y un comprimido entero en la cena. No se obtiene mejoría.

Se le cambia el tratamiento por Seroquel® 100mg en la cena, Largactil® (clorpromacina 40mg/ml) 10 gotas tres veces al día y Rivotril® (clonazepam 2.5mg/ml) cinco gotas en desayuno y almuerzo y diez en la cena.

Acudió a la Unidad de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos en enero 2004 para retirar Seroquel® de 25 mg. Ante la falta de eficacia se aumentó la dosis hasta 100mg/día. En la actualidad continúa con el tratamiento a dosis de 100mg/12h, con buen control de las alucinaciones sin necesidad de reducir la dosis de L-dopa.

*Paciente N° 3:* Varón de 64 años. En el año 2000 presenta sus primeros síntomas parkinsonianos, como dificultad para hablar, temblor de reposo en manos y torpeza global, iniciando tratamiento con Sinemet Plus® (carbidopa 25 mg, levodopa 100mg), con clara mejoría. Padece también hipertensión arterial y reuma.

Tras hacerle un TAC (tomografía axial computerizada) se detecta un infarto laminar.

En diciembre de 2002, tras dos años y medio de tratamiento con antiparkinsonianos aparecen alucinaciones nocturnas, por lo que se añade Risperdal® 6 mg (risperidona). Tras una mejoría temporal en abril de 2003 reaparecen las alucinaciones. Se opta por la retirada de este fármaco y se cambia a Mirapexin® 0.088 (pramipexol), subiendo la dosis a la semana, lo que permite disminuir la dosis de levodopa, disminuyendo las alucinaciones.

En octubre se añade Deprax® (trazodona 10mg). En julio de 2003, con el mismo tratamiento, aparecen alucinaciones visuales nocturnas. En marzo, al persistir las alucinaciones, se cambia Deprax® por Haloperidol. Ante la ausencia de mejoría en abril se hace el trámite de uso compasivo. En este momento el paciente presenta más torpeza en los movimientos, por lo que no sería conveniente reducir la dosis de antidopaminérgicos. Se inicia el tratamiento con Seroquel® (quetiapina), 25 mg al día.

Tras iniciar el tratamiento la mejoría se evidencia rápidamente, con desaparición de alucinaciones y mejora del parkinsonismo. No vuelven a aparecer alucinaciones, pero tras varios meses el paciente se encuentra insomne e inquieto. Se le aumenta la dosis a 50 mg/día.

En enero de 2005 acude antes de su cita a la consulta de neurología por encontrarse nervioso e irritable y con trastornos del comportamiento. Se le aumenta la dosis de quetiapina de 50 mg al día a 100mg. Además de este fármaco, el tratamiento que seguía era Sinemet 250® (carbidopa 25 mg, levodopa 50mg), Mirapexin® 0.36 mg (pramipexol), Comtan® (entacapona 200mg).

La Legislación vigente se ha cumplido en los 3 pacientes, presentándose en todo caso el consentimiento informado del paciente y su representante legal, informe clínico en el que se justifique la necesidad del tratamiento, conformidad del director del centro y autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (12).

## Discusión

Las dosis de quetiapina ensayadas en estudios previos oscilan entre 25 y 400 mg/día (14-17). En otros casos se comenzó con dosis bajas, de 12.5 mg (18), aumentando progresivamente. En los casos expuestos encontramos dosis iniciales de 100mg, en el paciente nº 1, y de 25 mg al día para el resto. La dosis máxima utilizada es de 150 mg/día.

En la literatura científica hacen falta ensayos controlados que determinen la eficacia de quetiapina para esta indicación, aunque hay informes de casos que muestran resultados positivos (19). En un estudio con 35 pacientes, se obtiene resolución de las alucinaciones aisladas con 110 mg/día (16). Para casos severos se requieren dosis de 265 mg. En dos de nuestros pacientes se obtienen buenos resultados sobre alucinaciones a dosis de 25 mg, aunque es necesario aumentarlas posteriormente. También hay estudios retrospectivos, con mayor nº de pacientes (106) (15).

No hay indicios de que quetiapina mejore el parkinsonismo (16, 17, 20) al contrario de lo que ocurre con clozapina (4).

En este trabajo no se dispone de datos suficientes para valorar la eficacia de quetiapina a largo plazo en estos pacientes.

El hecho de que al paciente que continuó el tratamiento de quetiapina durante más tiempo le reapareciera la sintomatología psicótica y la necesidad de aumentar la dosis para paliar la reaparición de la sintomatología pueden sugerir fenómenos de tolerancia.

El fármaco ha sido seguro en estos pacientes, ya que no se ha observado ninguna reacción adversa. No obstante, se necesitaría una mayor población para evaluar la seguridad del fármaco en indicaciones no aprobadas de forma más concluyente.

En la Legislación Vigente (11, 12) no se hace referencia a especificaciones acerca de la justificación que debe aparecer en el informe clínico, o los datos específicos sobre seguridad del tratamiento que ha de conocer el paciente o, en su caso, persona autorizada, al firmar el consentimiento informado. Este punto se detalla mejor en la Legislación de otras Comunidades Autónomas, como es el caso de Galicia (21), donde existe una Ley que regula el consentimiento informado y la historia clínica de los pacientes. Así, en el artículo publicado por el Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo (22), se hace referencia a la necesidad de potenciar la calidad y la información que debe tener el paciente para otorgar la conformidad, según dicha Ley.

En los pacientes estudiados no se han encontrado referencias bibliográficas en las solicitudes. El R.D. 223/2004 no señala las causas de justificación que han de aparecer en el informe.

Al ser los tres pacientes tratados en el ámbito ambulatorio, tienen necesariamente que acudir al Servicio de Farmacia para que se les dispense el medicamento autorizado. De esta forma, aunque no se hayan encontrado informes sobre la evolución del tratamiento, el farmacéutico tiene la posibilidad de realizar el seguimiento al paciente.

A la hora de justificar la petición, se afirma la necesidad de utilizar quetiapina porque otros antipsicóticos serían perjudiciales, como ocurre con los antipsicóticos típicos, que agravan el parkinsonismo. Pero hay antipsicóticos atípicos, como risperidona y clozapina (23), cuya eficacia en estos casos está mejor descrita en la literatura, y no se han empleado previamente a quetiapina en dos de estos pacientes. En el restante se ensayó risperidona, con buenos resultados durante unos meses.

## Conclusiones

- El protocolo marcado por la legislación Vigente ha sido correcto, pero en ningún caso en el informe de petición la justificación se ha apoyado bibliográficamente.
- El fármaco ha sido seguro y eficaz en, al menos dos de los tres pacientes, lo que les ha permitido beneficiarse del empleo de un fármaco para una indicación no aprobada.
- Se requieren estudios con más pacientes, de seguimiento y con un tiempo superior a dos años para evaluar la eficacia a largo plazo de quetiapina.

## Bibliografía

1. Seroquel®. Base de Datos del Medicamento. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Enero 2005.
2. Seroquel®.Ficha Técnica. Astra Zeneca. 2004.
3. Micromedex®. – 2005 Healthcare Series Vol. 124. Consultado el 23/01/2005
4. Moore & Jefferson: Handbook of Medical Psychiatry, 2ª edición. 2004. Pag 323.
5. Leponex®. Ficha Técnica. Novartis Farmacéutica. 2004.
6. Richard B, Pdraig E. Treatment of drug-induced psychosis with quetiapine and clozapine in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000. 12; 55(11):1753-4.
7. Heggeman I and Nutt J. Worsening and motor function in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 55: 748-749.
8. Aljaraz MJ, Martínez H. Efectos adversos de los fármacos antipsicóticos y su manejo. *El Farmacéutico de Hospitales*. 2004. 156:29-34.
9. Hensiek AE, Trimble MR. Relevance of new psychotropic drugs for the neurologist. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2002;72:281-285.
10. Risperdal®. Ficha Técnica. Janssen-Cilag. 2004.
11. Ley 25/1990 de 20 de diciembre o ley del Medicamento. Art. 38
12. RD 223/2004 de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Art 28.
13. Monedero Mateo, A. Uso Compasivo. En: Suñé Abussá JM y Bel Prieto E. Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital. Libro del residente. Barcelona: Ferrer Grupo. 2001.109-116.
14. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Friedman JH. Quetiapine for psychosis in Parkinson's disease versus dementia with Lewy bodies. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(6): 513-5.
15. Fernandez HH, Trieschmann ME, Burke MA, Jacques C, Friedman JH. Long-term outcome of quetiapine use for psychosis among Parkinsonian patients. *Movement Disorders*. 2003; 18(5): 510-4.
16. Mancini F, Tassorelli C, Martignoni E, Moglia A, Nappi G, Cristina S, Pacchetti C. Long-term evaluation of the effect of quetiapine on hallucinations, delusions and motor function in advanced Parkinson disease. *Clinical Neuropharmacology*. 2004; 27(1): 33-7.
17. Reddy S, Factor SA, Molho ES, Feustel PJ. The effect of quetiapine on psychosis and motor function in parkinsonian patients with and without dementia. *Movement Disorders*. 2002; 17(4): 676-81.
18. Juncos JL, Roberts VJ, Evatt ML, Jewart RD, Wood CD, Potter LS, et al. Quetiapine improves psychotic symptoms and cognition in Parkinson's disease. *Movement Disorders*. 2004; 19(1): 29-35.
19. Ley 3/2001, de 28 de mayo, reguladora del consentimiento informado y de la historia clínica de los pacientes. BOE nº 158 de 3 de julio.
20. Servicio de Farmacia y Comisión de Farmacia y Terapéutica. Complejo Hospitalario Universitario Juan Canalejo. Tribuna del Medicamento. 2004.
21. The Parkinson Study Group. Low-dose clozapina for the treatment of drug- induced psychosis in Parkinson's disease. *The New England Journal of Medicine* 1999. 340: 757-763.
22. Weiner W, Minagar A, Shuldman L. Quetiapine for L-dopa-induced psychosis in PD. *Neurology* 2000; 54(7):1538.
23. Kohmoto J, Kihira T, Miwa H, Kondo T. Effect of quetiapine fumarate on drug-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *No To Shinkei*. 2002; 54(6): 489-92.



**O.F.I.L.**  
REVISTA DE LA

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

Nombre ..... Apellidos .....

Dirección de trabajo .....

Teléfono de trabajo .....

Dirección particular .....

Teléfono particular .....

e-mail .....

Fecha .....

**Cupón de suscripción**

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

**Forma de pago**

Transferencia bancaria a:

Banco Popular

Titular: Carmen Martí Bernal - Revista O.F.I.L.

c/c. nº: 0075 - 0475 - 19 - 0705085980

Sucursal 00475-41 Madrid, Urbana 46

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid

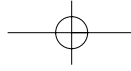
Enviar una fotocopia de esta página a la siguiente dirección:

Carmen Martí Bernal  
Servicio de Farmacia  
Fundación Jiménez Díaz  
Avda. Reyes Católicos, 2  
28040 Madrid (España)

Fecha y firma .....



Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos



# Calidad Farmacéutica y Gestión Hospitalaria

