

Año 10 • Volumen 10 • Número 1 • Noviembre del 2002

• FARMACIA •
SudAmericana



Órgano de Difusión de la Federación Farmacéutica Sudamericana
FEFAS

Colegio Químico Farmacéutico de Chile A.G.



**"Consultar
a su Farmacéutico
es siempre saludable"**

60° Aniversario



CONSEJO EJECUTIVO DE LA FEFAS:

Presidente:

Blas Vázquez Fleytas (Paraguay)

Secretario:

Regina Pezoa Reyes (Chile)

Tesorero:

Edgar Salas (Venezuela)

COMISION EDITORIAL:

Editora:

Regina Pezoa Reyes (Chile)

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Pilar Flores Miranda

Fono/Fax: (56-2) 292 6766

E-mail: pflores@vtr.net

EDICIÓN

PRODUCTORA MESSAGE

Concha y Toro 53 - Santiago - Chile

Fono/Fax: (56-2) 6719232 - 6719230

e-mail: message@ctcinternet.cl

La Federación

Farmacéutica Sudamericana

y la Comisión Editorial

establecen que los juicios

emitidos en los artículos

son de responsabilidad de

los autores de los mismos.

• FARMACIA •
SudAmericana



**Organo Oficial de Difusión
de la Federación Farmacéutica Sudamericana
FEFAS**

INDICE

EDITORIAL

La mejor defensa profesional se logra mediante la capacitación y actualización permanentes 2

SECCION CIENTIFICA

- Ensayos de disolución y sus correlaciones ,
In vitro-In vivo. 3
- Estudios de disolución y su utilidad para
optar a un a bioexención 22
- Evolución de los medicamentos para el
Tratamiento de la Leishmaniosis 33
- Atención farmacéutica domiciliaria 49

SECCION PROFESIONAL

- PRIMER CURSO-TALLER: Biodisponibilidad
y Bioequivalencia de Medicamentos" 51
- Calidad + Productividad = Competitividad 53
- Declaración de Caracas 54
- Informe Congreso Fip 2002 55
- Justicia global y salud en el nuevo siglo 58

SECCION CULTURAL

- La Detección temprana de la Osteoporosis
salva vidas y reduce los sufrimientos 63

SECCION PAISES

- ARGENTINA
Curso de posgrado a distancia 65
- BOLIVIA
Colegio de Bioquímica y farmacia de Bolivia 66
- BRASIL
Farmacêutico brasileiro é treinado para atuar
na prevenção a doenças 67
- CHILE
Sesión conjunta 69
- PERU
Farmacéuticos piden diálogo con DIGEMID
para acabar con proliferación de boticas 70
- URUGUAY
Nuevas Autoridades de la Asociación de
Química y Farmacia del Uruguay (AQFU) 72
- VENEZUELA
Medicamentos Ilícitos 72

FUTUROS EVENTOS Y NOTICIAS 76

LA MEJOR DEFENSA PROFESIONAL SE LOGRA MEDIANTE CAPACITACIÓN Y ACTUALIZACIÓN PERMANENTES

Del 27 al 30 de noviembre del presente año, tendrá lugar el VIII Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana a realizarse en la hermosa ciudad de San Francisco de Quito, capital de la República del Ecuador. Declarada por la UNESCO, "Patrimonio cultural de la Humanidad" en virtud de su belleza histórica, cultural y monumental.

La Federación Nacional y el Colegio de Químicos Farmacéuticos y Bioquímicos Farmacéuticos de Pichincha, han asumido el reto y tendrán el honor de ser los anfitriones de éste magno evento que se ha constituido, gracias a la mentalidad visionaria de quienes han dirigido y dirigen la Federación Farmacéutica Sudamericana en un referente académico y científico en el que anualmente se dan cita los profesionales Farmacéuticos de la Subregión.

En el marco de este Congreso, se abordarán temas relacionados a la actividad profesional constituyéndose en un foro de análisis, actualización e intercambio de conocimientos en el que pasaremos revista a los principales adelantos y novedades tecnológicas que serán presentadas por distinguidos expertos e investigadores de jerarquía internacional.

La globalización y la interdependencia que determina el orden internacional contemporáneo ofrecen oportunidades pero al mismo tiempo, presentan desafíos y amenazas para los países en desarrollo que los debemos enfrentar.

En este contexto, ningún país puede abstraerse ó aislarse de los procesos globales en marcha y cada uno está obligado a establecer estrategias de muy diverso orden dirigidas a lograr una articulación virtuosa para potenciar sus capacidades internas.

No habrá mejor y más efectiva defensa profesional que aquella que se consigue a través de una capacitación y actualización permanente.

Es imperiosa, por tanto la necesidad de invertir en el desarrollo del capital humano con que cuenta la profesión, lograr posicionarnos en el sitio que nos corresponde como actores indispensables en las mesas de diálogo y concertación de las políticas sanitarias que nos posibilite tener incidencia fundamental en las agendas de desarrollo de nuestros respectivos países.

Hace falta trabajar en el plano de la promoción y difusión del quehacer profesional y participar activamente en todos los procesos que contribuyan a favorecer cambios estructurales en la toma de decisiones y en la percepción que la sociedad y los gobiernos tienen del rol que debe cumplir el farmacéutico.

Espacios académicos de la jerarquía internacional del Congreso de la Fe.Fa.S., nos brindan una oportunidad excepcional de concientizar a la opinión pública de la trascendental importancia que reviste la presencia del farmacéutico en los estamentos de producción, vigilancia, control y dispensación de los medicamentos y nos habilitan para recuperar los espacios profesionales que por derecho nos corresponden.

Parafraseando a un distinguido colega sudamericano, tenemos que ser lo suficientemente creativos para inventar y re-inventar la profesión tantas cuantas veces sea necesario para mantenerla vigente. No podemos permanecer indiferentes y dejar el medicamento en manos desaprensivas.

**Dra. Concepción Avalos Viteri
Presidenta Comité Organizador
VIII Congreso Fe.Fa.S.**

Ensayos de disolución y sus correlaciones, *In vitro-In vivo*.

Isabel González Álvarez* ; Carlos Fernández Teruel* ; Ana Ruiz García** ; Marival Bermejo*

Resumen

Los ensayos de disolución se utilizan de manera rutinaria en la industria farmacéutica con diferentes objetivos, como herramientas durante el desarrollo de nuevas formulaciones, como control de calidad y, recientemente, como sustitutos de los ensayos de Bioequivalencia bajo ciertas condiciones. El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica ha puesto de manifiesto el significado *in vivo* de los ensayos de disolución y la necesidad de desarrollar ensayos de disolución con capacidad predictiva sobre el comportamiento *in vivo* de una formulación. El objetivo de esta serie de dos publicaciones es simplificar los conceptos básicos que subyacen en el establecimiento de correlaciones *in vitro-in vivo*. En el primer artículo se establece en que circunstancias el ensayo de disolución *in vitro* puede ser predictivo del resultado *in vivo* y en el segundo artículo se presentan los procedimientos matemáticos básicos para establecer dichas correlaciones. Se discutirán en la tercera parte los procedimientos de validación de las correlaciones y las aproximaciones prácticas que pueden utilizarse cuando existen dificultades prácticas en la obtención de correlaciones *in vitro-in vivo* (IVIVC).

Palabras clave: Correlaciones *in vitro-in vivo*, Ensayos de disolución, Bioequivalencia. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

1 Introducción

Los ensayos de disolución *in vitro* se realizan rutinariamente como parte del protocolo de calidad de las formas farmacéuticas sólidas, ya que estos estudios contribuyen a garantizar que el proceso de fabricación no se ha desviado perceptiblemente de los estándares establecidos. Sin embargo, los ensayos de disolución utilizados para el control de calidad, no asumen que los datos de disolución *in vitro* aporten más información acerca de la disolución o de la absorción *in vivo* del fármaco.

Sin embargo, como se discutirá en este trabajo, los estudios de disolución se pueden utilizar para predecir el comportamiento *in vivo* del fármaco. Para alcanzar este objetivo es necesario establecer la relación entre la disolución *in vitro* y alguna variable representativa de este proceso *in vivo*.

Todas las formas farmacéuticas de administración oral deben disgregarse y el fármaco debe disolverse para permitir su absorción, pero estos procesos se desarrollan en un ambiente muy complejo. La forma de dosificación en su recorrido a lo largo del estómago e intestino, se ve expuesta a valores diferentes de pH según en el tramo gastrointestinal que en el que se encuentre. Por otro lado, la composición de los fluidos luminarios es diferente en estado de ayunas o en presencia de alimentos y tanto la superficie disponible, como la permeabilidad de la membrana cambian a lo largo del tracto gastrointestinal¹.

Se puede concluir que, la disolución *in vivo* no ocurre en un medio de composición e hidrodinámica definidas, y ésta es una de las razones por las que resulta tan difícil establecer una correlación entre la disolución del fármaco *in vitro* y el proceso *in vivo*.

La pregunta a responder es si es posible establecer esta relación *in vivo-in vitro*, es decir, si bajo ciertas condiciones se puede predecir el comportamiento *in vivo* del fármaco a partir de un estudio de disolución *in vitro*. Obviamente, el diseño y el desarrollo de los ensayos de disolución será diferente, dependiendo de si el objetivo es una prueba del control de calidad o, si se desea una prueba con significado *in vivo*.

Una de las herramientas útiles en el proceso de diseño de una forma farmacéutica es el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)² que ayuda a definir el uso y ámbito de aplicaciones de los ensayos de disolución y las probabilidades de éxito a la hora de establecer una correlación *in vivo-in vitro* (IVIVC)^{3,4}.

A lo largo de estos artículos se definirán los diversos niveles de IVIVC, los procedimientos para obtenerlas y bajo que premisas las correlaciones son válidas para obtener predicciones exactas sobre el comportamiento *in vivo*.

(*)Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Valencia. Av. Vicente A. Estelles sn 46100 Burjassot. Valencia.

(**) Sonus Pharmaceuticals. 22026 20th Avenue SE Bothell, WA 98021 USA.

No es un proceso fácil y se discutirán dos posibles vías para resolver los problemas durante el desarrollo de la correlación. Si se dispone de una IVIVC validada es posible utilizar el ensayo de disolución como sustituto de algunos ensayos in vivo. En este último caso, el problema se reduce a un problema de comparación de curvas de disolución⁵.

2 Factores que afectan al proceso de disolución

Para comparar los distintos factores que afectan a la disolución in vitro-in vivo se puede analizar la ecuación de Noyes Whitney.

$$\frac{\partial Q}{\partial t} = \frac{A \cdot D}{h} \cdot (C_s - C_t) \quad (1)$$

En la que dQ/dt es la velocidad de disolución, A el área disponible para la disolución, D es el coeficiente de difusión, h es el espesor de la capa del límite adyacente a la superficie de la partícula, C_s es la solubilidad del fármaco y C_t la concentración del fármaco en el seno del líquido. Estos parámetros y su dependencia de los condicionantes fisiológicos o de las condiciones del ensayo in vitro se resumen en la Tabla 1^{1,6}.

La velocidad de disolución es directamente proporcional a la **superficie disponible**. El tamaño de partícula y la capacidad del líquido para mojar las partículas determinan esta superficie. Para los compuestos hidrofóbicos, con escasa mojabilidad, la presencia de tensioactivos en el tracto gastrointestinal aumenta su capacidad de humectación al disminuir el ángulo de contacto sólido-líquido y por lo tanto aumentan la velocidad de disolución. Este factor fisiológico se puede reproducir, hasta cierto grado, en el ensayo in vitro, mediante la inducción de tensioactivos en el medio de disolución.

El **espesor de la capa límite** depende de las condiciones hidrodinámicas del tracto gastrointestinal. Éstas, a su

vez dependen de la velocidad de flujo y los patrones de motilidad y mezclado. En este caso, es más difícil obtener un sistema in vitro que reproduzca las condiciones in vivo, pero por ejemplo el aparato de celda de flujo es una aproximación razonable.

La temperatura, el radio molecular y la viscosidad del medio determinan la **difusividad** del fármaco.

La **solubilidad del fármaco** depende de sus características fisicoquímicas pero puede variar por la presencia de tensioactivos y/o el pH del líquido intestinal. La solubilidad del fármaco se puede aumentar mediante la solubilización en micelas de sales biliares, y también mediante el aumento del grado de ionización. Ambas condiciones se pueden simular in vitro.

La **concentración de fármaco disuelto** depende del volumen de las secreciones en el tracto gastrointestinal. Esta concentración es responsable de la fuerza motriz para la disolución y, también se relaciona con la permeabilidad del compuesto. Así pues, los fármacos con alta permeabilidad pueden mantener condiciones de máximo gradiente. Por otra parte, el volumen de las secreciones intestinales varía a lo largo del tracto gastrointestinal y es diferente en estado de ayuno o en presencia de alimentos, lo que dificulta la reproducibilidad in vitro de la disolución in vivo.

Por lo tanto, lo ideal sería reproducir el medio gastrointestinal no sólo la disolución in vivo en condiciones fisiológicas, y esto incluye no sólo la composición del medio sino también la hidrodinámica del sistema. Pero hay que tener en cuenta que el movimiento de la forma de dosificación a lo largo del tracto gastrointestinal es algo difícil de simular in vitro⁷⁻⁹.

3 Los ensayos de disolución y su aplicación: BCS

Los ensayos de disolución se utilizan como control de calidad y son un componente integral en el proceso de registro de cualquier nueva especialidad farmacéutica en todo el mundo.

El uso de los ensayos de disolución como índice de calidad, requiere medios y condiciones simples para reducir al mínimo cualquier problema práctico, como problemas analíticos y para mantener al mínimo el coste del ensayo. Sin embargo, si se desea una prueba que nos dé más información sobre qué sucederá in vivo, el sistema de clasificación Biofarmacéutica (BCS) puede ayudar a simplificar los requisitos del ensayo e informar de las inferencias que se pueden obtener en los análisis in vitro.

El sistema de clasificación Biofarmacéutica es un marco para clasificar los fármacos en función de su solubilidad y permeabilidad intestinal y

Parámetros	Características físico-químicas	Variable fisiológica	Factor in vitro
A	Tamaño de partícula	Presencia de tensioactivos	Presencia de tensioactivos
h		Motilidad gastrointestinal	Velocidad de agitación Hidrodinámica del medio
D	Peso y volumen molecular	Viscosidad de los fluidos intestinales	Viscosidad del medio
C _s	Hidrofilia	pH, tensioactivos	pH, tensioactivos
C _t		Volumen de las secreciones intestinales	Volumen del medio

Tabla 1: Factores fisiológicos y del ensayo de disolución que afectan a la velocidad de la misma

establece las bases para obtener IVIVC y justificar los denominados «biowaivers».

Un «biowaiver» o «bioexención» es el permiso para utilizar la prueba de disolución como sustituto de los datos farmacocinéticos, de modo que el ensayo de disolución sustituye al estudio de bioequivalencia².

En dos medicamentos bioequivalentes la velocidad y grado de absorción no demuestran diferencias significativas cuando se administran a la misma dosis. La bioequivalencia de dos fármacos se contrasta generalmente con ensayos in vivo en voluntarios humanos pero en algunas condiciones particulares, no resulta esencial el estudio farmacocinético sino que se puede asegurar la bioequivalencia con un estudio in vitro¹⁰.

Desde un punto de vista ético, si el análisis con voluntarios humanos no es esencial para demostrar la igualdad entre dos formulaciones, el ensayo no debería hacerse pero, por otra parte, es imprescindible garantizar que el ensayo in vitro es seguro y predictivo¹¹.

Los factores que se deben analizar para establecer las bases teóricas de la correlación entre disolución in vitro y biodisponibilidad in vivo son aquellos parámetros que controlan la velocidad y grado de absorción.

En la Figura 1 se esquematizan las bases racionales de la clasificación biofarmacéutica. Si se considera la primera ley de Fick y la membrana intestinal, se puede deducir que la velocidad de absorción del fármaco depende de la permeabilidad de la membrana y de la concentración del fármaco. La cantidad total del fármaco absorbido depende de los mismos factores y del tiempo de absorción, condicionado por el tiempo de tránsito a través de la superficie útil de absorción. La permeabilidad debe considerarse un factor dependiente de la posición y el tiempo y la concentración luminal viene determinada por la solubilidad y la velocidad de disolución in vivo.

El concepto básico que se puede deducir del esquema representado en la Figura 1, es el siguiente:

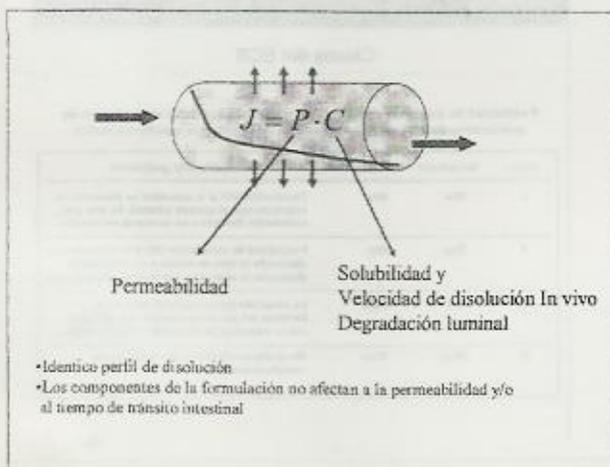


Figura 1: Primera ley de Fick aplicada a la difusión de un fármaco a través de la membrana intestinal

Si dos medicamentos tienen el mismo perfil de concentración-tiempo a lo largo de la membrana intestinal presentarán la misma velocidad y grado de absorción. Para que sea cierta esta afirmación son necesarias dos condiciones: primera, que los dos productos, bajo las mismas condiciones luminales, tengan el mismo perfil de disolución in vivo y segunda, que ninguno de los componentes de la formulación modifique la permeabilidad de la membrana o el tiempo de tránsito intestinal¹².

Puesto que la permeabilidad y la solubilidad se identifican como los parámetros fundamentales que controlan la absorción del fármaco, el BCS clasifica los fármacos en función de estos parámetros (Ver Tabla 2).

La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis más alta en 250ml de disolución acuosa tamponada a valores de pH entre 1,0 y 8,0. Un fármaco se considera de alta solubilidad si la dosis más alta se puede disolver en el «vaso de agua» a todos los valores de pH. Los fármacos de alta permeabilidad son aquellos que presentan una fracción oral absorbida determinada experimentalmente mayor del 90%.

El BCS se puede utilizar para establecer las especificaciones en los ensayos de disolución, tal y como se resume en la Figura 2.⁴

Clase I: Fármacos con alta solubilidad y alta permeabilidad. Para estos fármacos la disolución de más del 85% de la dosis antes de 15 minutos garantiza que la biodisponibilidad del fármaco no está limitada por la disolución. En estos casos, el paso limitante de la absorción del fármaco es el vaciado gástrico. Si la disolución es más lenta que el vaciado gástrico, se recomienda establecer un perfil completo de disolución con muestras a distintos tiempos y en medios diferentes.

↑ Permeabilidad	Clase I: AS/AP	Clase II: BS/AP
	Verapamilo, Propranolol Metoprolol	Carbamazepina, Ketoprofeno, Naproxeno
	Clase III: AS/BP	Clase IV: BS/BP
	Ranitidina, Cimetidina Atenolol	Furosemida, Hidroclorotiazida
	→ Volumen necesario para disolver la dosis mayor	

Tabla 2: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica y ejemplos de fármacos pertenecientes a cada una de las clases AS: alta solubilidad; BS: baja solubilidad; AP: alta permeabilidad; BP: baja permeabilidad

Clase II: Fármacos con baja solubilidad y alta permeabilidad. La disolución del fármaco es generalmente el paso limitante en la velocidad de absorción de dicho fármaco. Por lo tanto se recomienda un perfil completo de disolución en diferentes medios.

Clase III: Fármacos con alta solubilidad y baja permeabilidad. En este caso, la permeabilidad es el paso que controla la velocidad de absorción. Se recomiendan las mismas especificaciones de disolución que para la clase uno ya que si el fármaco se disuelve con rapidez la variabilidad en la velocidad y grado de absorción se deberán a las variaciones en tiempo de tránsito, contenido luminal y permeabilidad de membrana, y no a la forma de dosificación.

Clase IV: Fármacos con baja solubilidad y baja permeabilidad. Estos fármacos presentan problemas significativos para su administración oral. Se recomiendan las mismas especificaciones que para la clase II.

El BCS también resulta útil para determinar la probabilidad del éxito cuando se quiere obtener una correlación in vitro-in vivo como se muestra en la Figura 3.⁴

Para los compuestos de clase I es posible una IVIVC si la disolución es más lenta que el vaciado gástrico. Es poco previsible obtener una correlación si la disolución es más rápida porque entonces el vaciado gástrico es el paso limitante. Las correlaciones serán lineales o no en función de la relación entre la velocidad de disolución y de absorción como se explicará más adelante.

En el caso los compuestos de clase II, dado que la disolución in vivo es el paso limitante, es posible obtener correlaciones. Para ello, las condiciones y los medios de disolución in vitro deben reflejar los parámetros que controlan la disolución in vivo.

Para los fármacos de clase III, se pueden obtener IVIVC limitadas dependiendo de las velocidades relati-

vas de disolución y de tránsito intestinal.

4 Correlaciones In vitro In vivo

4.1 Definición y niveles

Una correlación in vitro-in vivo puede definirse como un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una característica de la forma de dosificación y una variable respuesta in vivo³.

Generalmente, la característica in vitro es la velocidad de disolución o liberación del fármaco, mientras que la variable respuesta in vivo es la concentración plasmática del fármaco o la cantidad absorbida de fármaco a cada tiempo. El objetivo principal al desarrollar y evaluar una IVIVC es establecer el ensayo de disolución como sustituto de los estudios humanos de bioequivalencia.

La FDA establece cuatro niveles de IVIVC³:

Nivel A: Representa una relación punto a punto entre la disolución in vitro y velocidad de absorción in vivo. En general, las correlaciones son lineales pero las correlaciones no lineales, aunque menos habituales, también pueden ser apropiadas. Cualquiera que sea el método usado para establecer un nivel A de IVIVC, el modelo debe predecir los niveles plasmáticos a partir de los datos in vitro. Un ejemplo se muestra en la Figura 4.

Nivel B: Utiliza la teoría de análisis de los momentos estadísticos. El tiempo medio de disolución in vitro (MDT) se compara, por ejemplo, con el tiempo medio de residencia in vivo (Figura 5.). En la correlación de nivel B, como en la de nivel A, se utilizan todos los datos, pero no se considera una correlación punto a punto. La correlación

Clases del BCS

Métodologías de disolución para productos de cesión inmediata basadas en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Métodos de disolución
I	Alta	Alta	Punto único al 8LT 95 % Q en 15 min Puntos múltiples al Q < 85 % en 15 min
II	Baja	Alta	Puntos múltiples
III	Alta	Baja	Igual que la clase I
IV	Baja	Baja	Igual que la clase II

Ensayo de puntos múltiples: 4-8 puntos cada ensayo
 Ensayo 1: pH=1, 2 hr., Volumen=250 ml
 Ensayo 2: cambio de medio a 0.5, 1, 2 hr., a pH 4.5, 6.5, 8.0
 Testativos en el medio usando una sonda para alcanzar 0-85 %, Volumen=500 ml

Figura 2: Especificaciones para los ensayos de disolución basadas en la clasificación biofarmacéutica. Tomado de «Biofarmacia Moderna» V.0.01, versión española

Clases del BCS

Posibilidad de encontrar correlaciones in vitro-in vivo (IVIV) en las formas de cesión inmediata basadas en el sistema de clasificación biofarmacéutica

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Correlación IVIV: posibilidad
I	Alta	Alta	Correlación IVIV si la velocidad de disolución es más lenta que el vaciado gástrico. En otro caso, correlación limitada o no se espera correlación.
II	Baja	Alta	Posibilidad de correlación IVIV si la velocidad de disolución in vitro es similar a la velocidad de disolución in vivo salvo que la densidad sea muy alta.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso limitante así que no se esperan correlaciones con la velocidad de disolución o sus limitadas.
IV	Baja	Baja	No se espera obtener o sea limitadas las correlaciones IVIV.

Figura 3: Probabilidad de establecer correlaciones in vitro in vivo según el sistema de clasificación biofarmacéutica. Tomado de «Biofarmacia Moderna» V.0.01, versión española

del nivel B no es única porque diferentes curvas in vivo pueden producir valores similares de tiempo medio de residencia.

Nivel C: Establece la relación entre un parámetro de disolución y un parámetro farmacocinético (como AUC, Cmax, Tmax) para cada velocidad de liberación o disolución. Una correlación del nivel C no refleja la forma completa de la curva plasmática. Un ejemplo se muestra en la Figura 6.

Nivel C múltiple: En este caso se relacionan uno o varios parámetros farmacocinéticos con la cantidad de fármaco disuelto en varios tiempos del perfil de disolución.

La correlación más informativa es la del nivel A. Por lo tanto, se va a describir el proceso de obtención de la misma.

4.2 Desarrollo de una correlación nivel A.

El desarrollo de una nivel de correlación tipo A se puede hacer en una o dos etapas. El planteamiento en dos etapas es más sencillo de comprender y se abordará en primer lugar su descripción.

En la primera etapa se desarrollan formulaciones con distinta velocidad de liberación, por ejemplo lenta, media y rápida. Se obtienen los perfiles de disolución in vitro y los perfiles in vivo de concentración plasmática para todas las formulaciones. A partir de las curvas de nivel plasmático se obtienen las curvas de cantidades absorbidas o disueltas in vivo.

La segunda etapa consiste en establecer la correlación entre las cantidades disueltas in vitro y las absorbidas in vivo a los mismos tiempos y finalmente, la predicción de los niveles plasmáticos a partir de datos in vitro usando el modelo establecido.¹³

En la Figura 7, se muestra un esquema de la primera etapa: Los perfiles in vitro e in vivo, el cálculo de la fracción absorbida in vivo y la correlación entre el perfil in vivo e in vitro.

El primer problema por tanto es calcular las cantidad es absorbidas a cada tiempo a partir de las curvas de concentraciones plasmáticas. Antes de describir los diferentes procedimientos de cálculo debe recordarse que el concepto de fracción absorbida de fármaco debe diferenciarse de biodisponibilidad sistémica. La disponibilidad sistémica se puede expresar con la ecuación siguiente:

$$F_{sys} = Fa \cdot (1 - E_g) \cdot (1 - E_h) \quad (2)$$

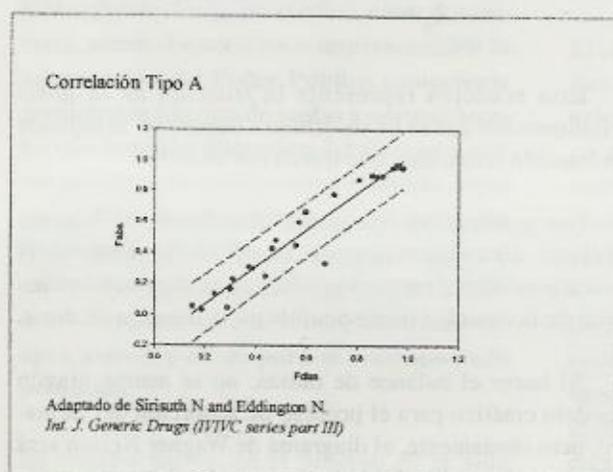


Figura 4: Correlación in vitro in vivo Tipo A: Fdis: fracción disuelta, Fabs: fracción absorbida

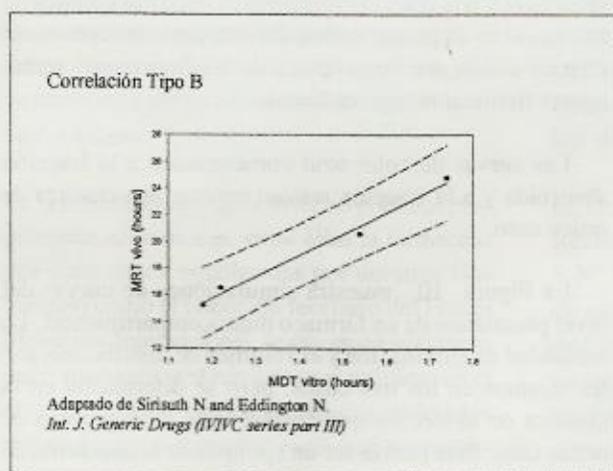


Figura 5: Correlación Tipo B entre el tiempo medio de disolución (MDT) y el tiempo medio de residencia (MRT) entre tres formulaciones de diferente velocidad de cesión

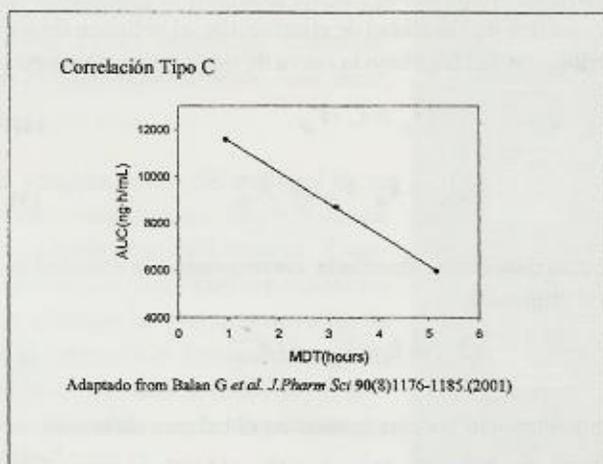


Figura 6: Correlación IVIVC Tipo C entre el tiempo medio de disolución (MDT) y el AUC para tres formulaciones diferente.

donde F_a es la fracción absorbida, E_g es la tasa de extracción intestinal y E_h la tasa de extracción hepática, como se representa en la Figura 8. De modo que F_a representa el límite máximo de biodisponibilidad oral en ausencia de pérdidas por metabolismo presistémico.^{1,14}

En todos los modelos que se describirán a continuación se asume linealidad en todos los procesos incluyendo el primer paso y la absorción. En cada uno de los procedimientos el lector debe distinguir si lo que se calcula es la fracción absorbida o la fracción biodisponible.

Los métodos para el cálculo de la fracción absorbible se pueden clasificar en métodos modelo-independientes (deconvolución) y dependientes de modelo (Wagner Nelson y Loo-Riegelman).

4.3 Métodos de cálculo de la fracción absorbida

4.3.1 Métodos modelo dependientes: Wagner Nelson y Loo Riegelman

El análisis de Wagner Nelson se puede aplicar a los fármacos monocompartmentales^{14,15}. Este método se basa en el balance de masas.

$$Q_{at} = Q_{ct} + Q_{et} \quad (3)$$

La primera ecuación corresponde a dicho balance donde Q_{at} es la cantidad de fármaco absorbida que es igual a la cantidad de fármaco en el organismo (Q_{ct}) más la cantidad de fármaco eliminado (Q_{et}).

La cantidad de fármaco en el organismo (Q_{ct}) a tiempo t se puede calcular a partir de la concentración plasmática y del volumen de distribución. La cantidad de fármaco eliminado se calcula mediante el producto de la constante de velocidad de eliminación, el volumen de distribución y el área bajo la curva de tiempo cero a tiempo t .

$$Q_{ct} = C \cdot V_d \quad (4)$$

$$Q_{et} = k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^t \quad (5)$$

La cantidad total absorbida corresponde a la cantidad total eliminada.

$$Q_{a\infty} = k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^\infty \quad (6)$$

Sustituyendo las expresiones en el balance de masas:

$$Q_{at} = C_t \cdot V_d + k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^t \quad (7)$$

A partir del cociente entre estas dos ecuaciones se puede calcular la fracción absorbida.

$$\frac{Q_t}{Q_\infty} = \frac{C_t \cdot V_d + k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot V_d \cdot AUC_0^\infty} \quad (8)$$

$$Q_{at}/V_d = Q_{ct}/V_d + Q_{et}/V_d \quad (9)$$

Se pueden transformar cantidades en concentraciones dividiendo todos los términos en las ecuaciones por V_d , de manera que la expresión final es la siguiente:

$$\frac{A_t}{A_\infty} = \frac{C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot AUC_0^\infty} \quad (10)$$

$$1 - \frac{A_t}{A_\infty} = \text{fracción remanente} \quad (11)$$

Esta ecuación representa la fracción de la dosis biodisponible que se ha absorbido a tiempo t y la segunda la fracción remanente que queda por absorber.

Las gráficas de fracciones absorbidas de Wagner Nelson alcanzan siempre el 100% incluso si la biodisponibilidad no es completa, ya que se calcula la fracción de la cantidad biodisponible no la fracción de dosis.

Al hacer el balance de masas, no se asume ningún modelo cinético para el proceso de absorción del fármaco, pero obviamente, el diagrama de Wagner Nelson será diferente dependiendo de la cinética de absorción como se observa en la Figura 9.

Las curvas de color rosa corresponden a la fracción absorbida y a la fracción remanente cuando la cinética de absorción es de primer orden. En este caso, la representación en escala semilogarítmica de las fracciones remanentes frente al tiempo es lineal.

Las curvas de color azul corresponden a la fracción absorbida y a la fracción remanente con una cinética de orden cero.

La Figura 10. muestra simulaciones de curvas del nivel plasmático de un fármaco monocompartmental. La velocidad de eliminación y el volumen de distribución son los mismos en los tres casos, pero se diferencian en la cinética de absorción que corresponde a un proceso de orden cero. Éste podría ser un ejemplo de la absorción de tres formulaciones de cesión sostenida de un mismo fármaco, administradas por vía intramuscular.

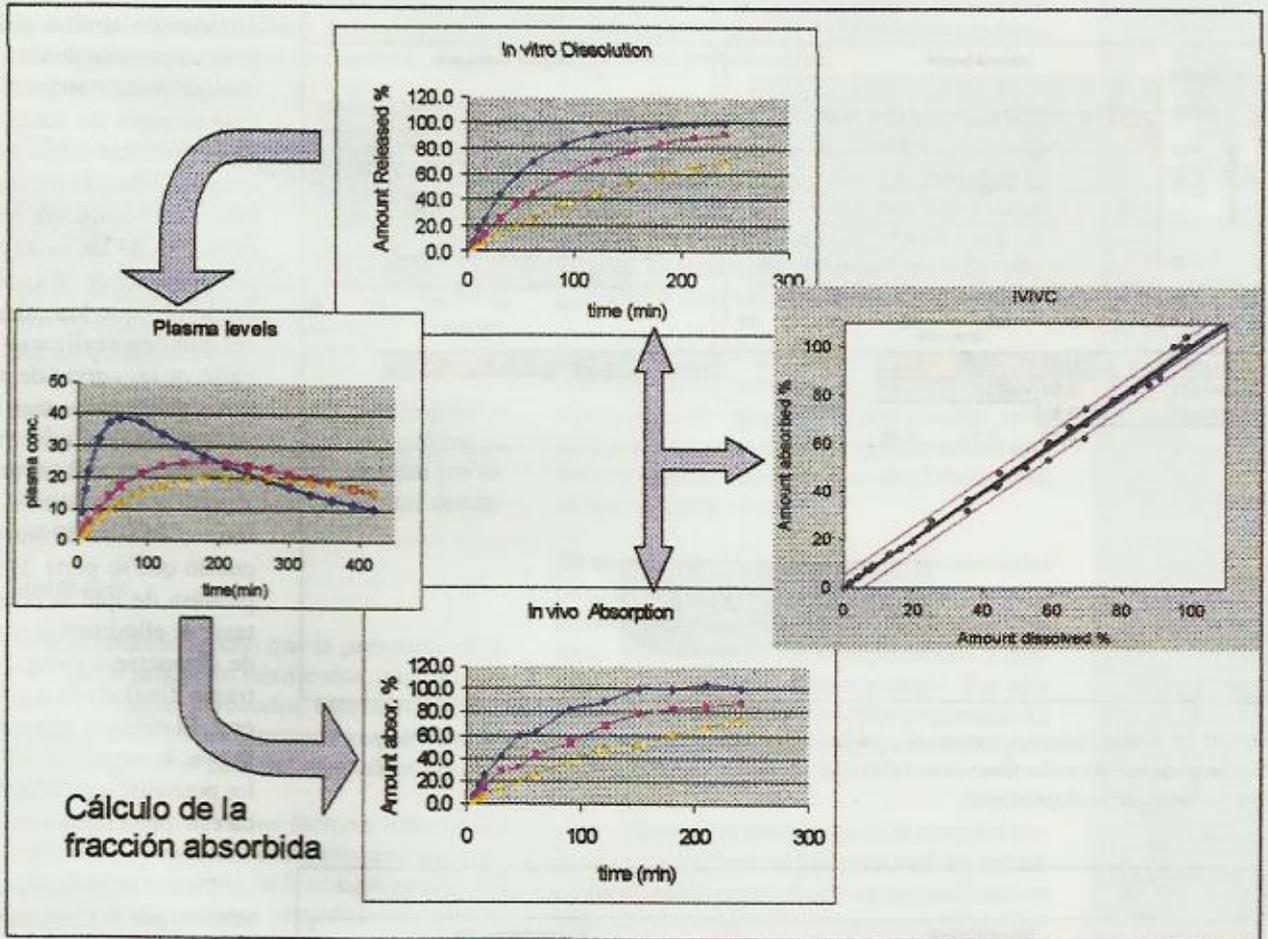


Figura 7. Esquema de la primera etapa durante el desarrollo de una correlación in vitro in vivo

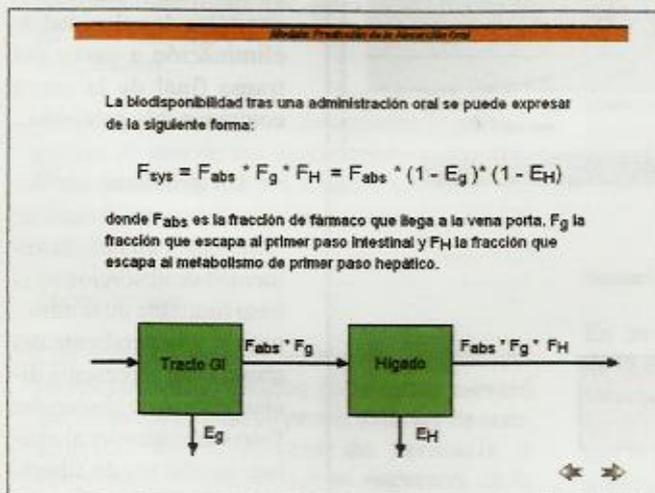


Figura 8. Esquema del proceso de incorporación del fármaco al organismo. La fracción absorbida F_{abs} representa el valor máximo de biodisponibilidad en ausencia de metabolismo presistémico (F_g y F_H nulos) Tomado de «Biofarmacia Moderna» V.0.01, versión española

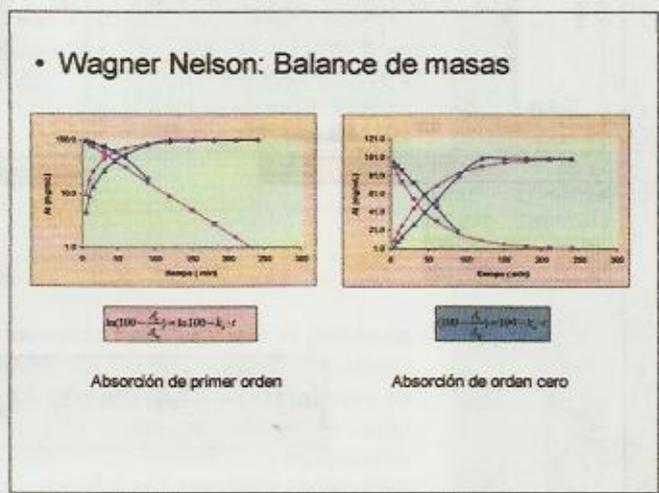


Figura 9. Representación de las cantidades absorbidas y las cantidades remanentes por absorber, en función del tipo de cinética de absorción. Curvas de color rosa: cinética de primer orden, Curvas de color azul: cinética de orden cero

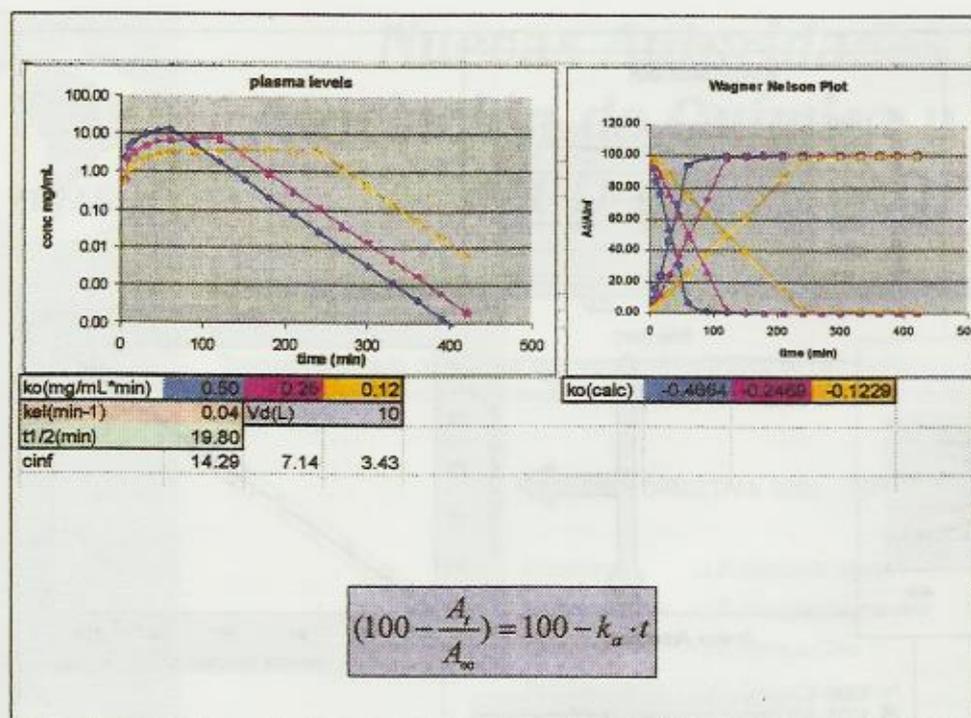


Figura 10. Simulaciones de curvas de concentraciones plasmáticas y de las gráficas de Wagner Nelson para tres formulaciones con cinética de absorción de orden cero de un mismo fármaco (mismos parámetros de disposición).

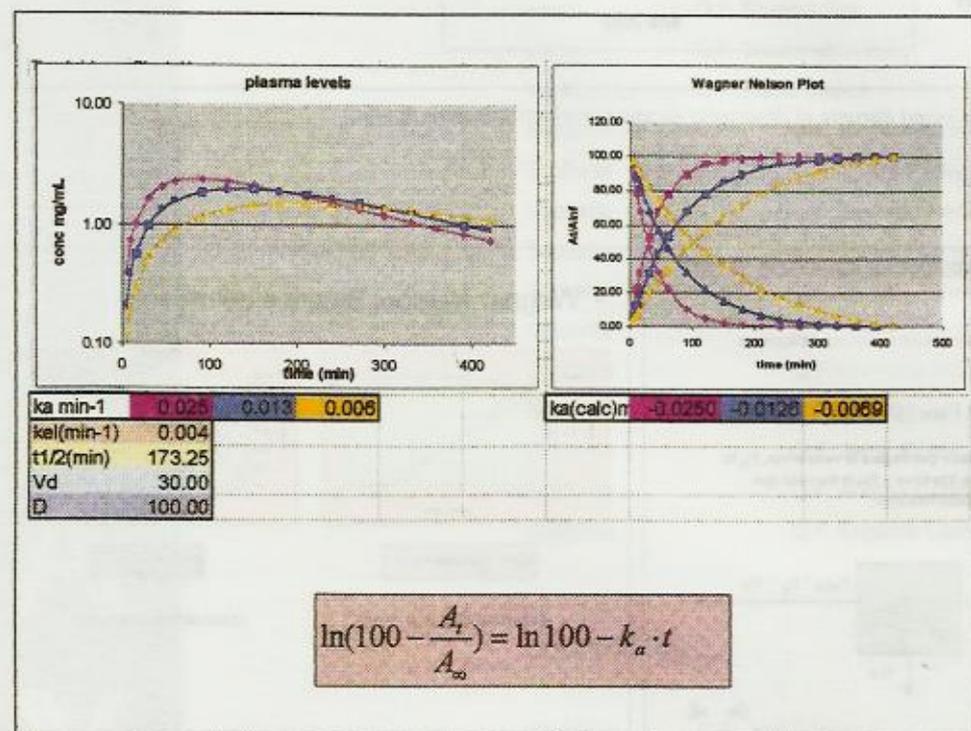


Figura 11. Simulaciones de curvas de concentraciones plasmáticas y de las gráficas de Wagner Nelson para tres formulaciones con cinética de absorción de primer orden de un mismo fármaco (mismos parámetros de disposición).

La Figura 11. es una simulación similar pero para un proceso de absorción de primer orden. En este ejemplo las fracciones absorbidas se han calculado utilizando la constante de eliminación teórica. Una de las ventajas del método de Wagner Nelson es que los cálculos pueden realizarse a partir de las curvas de niveles plasmáticos tras la administración oral sin necesidad de realizar una administración intravenosa de fármaco, puesto que se parte de la premisa de que la constante de eliminación puede obtenerse a partir del tramo final de la curva oral. El ejemplo pretende llamar la atención sobre los potenciales problemas de este procedimiento.

Para el fármaco representado por la línea amarilla, el proceso de absorción es muy lento e inacabado a 400 minutos así que se necesitarían más puntos para determinar la constante de velocidad de eliminación a partir del tramo final de la curva con razonable precisión.

Un problema similar se presenta en el caso de "flip-flop", cuando la velocidad de absorción es el paso limitante de la eliminación y la pendiente del tramo final representa dicho proceso de absorción. Esto suele suceder al evaluar productos de liberación controlada. Una solución razonable es utilizar una estimación de la constante de velocidad de eliminación obtenida tras una administración

intravenosa o tras la administración de una forma de dosificación de liberación inmediata en los mismos individuos. Por supuesto, se asume que no hay variaciones significativas entre la cinética de disposición entre ambas administraciones en cada sujeto.

En la Figura 12, se muestran las curvas de niveles plasmáticos y las gráficas de Wagner Nelson cuando el fármaco presenta carácter bicompartimental. Sólo el fármaco representado en color rosa se identifica fácilmente como bicompartimental, las otras dos curvas podrían identificarse como correspondientes a un modelo monocompartimental. Al igual que en las simulaciones anteriores, los parámetros de disposición son comunes y la única deferencia estriba en la constante de velocidad de absorción.

Las gráficas de Wagner Nelson en este caso se han construido usando el tramo final de la curva, suponiendo un modelo monocompartimental. Como se observa, cuando se aplica el análisis monocompartimental a los niveles de plasma, los diagramas de Wagner Nelson alcanzan valores superiores al 100% y no es posible calcular la constante de velocidad de absorción ni las fracciones absorbidas o remanentes.

Para fármacos bicompartimentales, es necesario tener en cuenta en el balance de masas la cantidad de fármaco en el compartimento periférico.

El balance de masas según Loo-Riegelman es similar al de Wagner-Nelson^{14,16}.

$$\frac{Q_a}{V_c} = \frac{Q_c + Q_e + Q_p}{V_c} \quad (12)$$

$$A_t = C_t + E_t + P_t \quad (13)$$

Las cantidades se transforman en concentraciones dividiéndolas por el volumen central. El problema ahora es el cálculo de la cantidad y la concentración de fármaco en el compartimento periférico.

$$A_t = C_t + k_{10} \cdot AUC_0^t + P_t \quad (14)$$

$$P_t = k_{12} \cdot e^{-k_{21}t} \cdot \int_0^t C \cdot e^{k_{21}t} dt \quad (15)$$

$$P_t = P_{t-1} \cdot e^{-k_{21}\Delta t} + \frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot C_{t-1}(1 - e^{-k_{21}\Delta t}) + \frac{k_{12}}{2} \cdot \Delta C \cdot \Delta t \quad (16)$$

La ecuación 16 es la solución exacta a la ecuación de Loo-Riegelman que fue publicada por Wagner¹⁷ y la 17 es una solución aproximada, que puede aplicarse cuando los intervalos de muestreo son cortos y si el cambio de la concentración entre dos tiempos consecutivos se puede aproximar mediante una función lineal. Aunque la ecuación parece complicada, los cálculos son muy sencillos. No obstante para realizarlos son necesarios los parámetros del fármaco obtenidos tras la administración intravenosa en los mismos sujetos.

En la Figura 13, se muestran las curvas de la Figura 12 pero tras el tratamiento con el método de Loo-Riegelman. Al igual que el método de Wagner Nelson, el de Loo-Riegelman no implica ninguna suposición referente a la cinética de absorción del fármaco. Una ventaja adicional es que las cantidades absolutas se pueden calcular partiendo de los datos de la curva intravenosa (del volumen de distribución central).

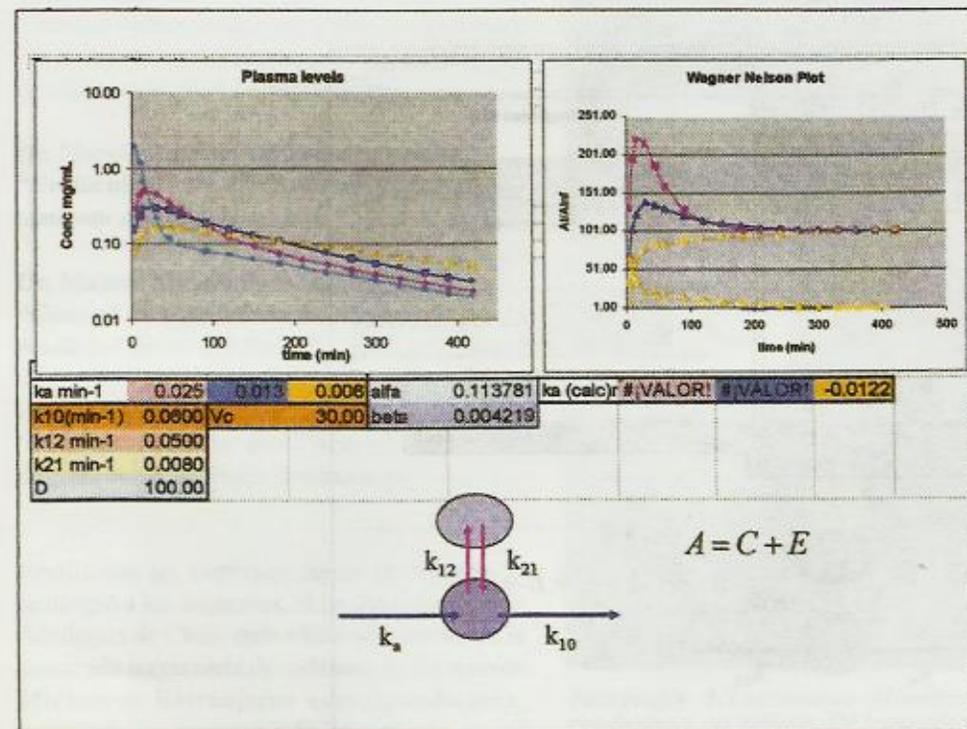


Figura 12. Curvas de concentraciones plasmáticas de un fármaco bicompartimental y gráficas de Wagner Nelson correspondientes.

4.3.1 Métodos independientes de modelo: deconvolución

Los métodos por deconvolución no asumen ningún modelo cinético para la disposición del fármaco. La convolución se puede aplicar a los sistemas lineales, o en otras palabras, la integral de convolución es la definición matemática de un sistema lineal.

Para entender mejor estos métodos, primero se definirán todos los términos y se procederá a derivar la integral de convolución.

Un sistema se caracteriza por su punto de entrada o impulso (que corresponde con la zona de absorción) y por la respuesta, considerando la respuesta aquella variable que se mide como consecuencia de un impulso.

La función de entrada más importante es el impulso unitario. En términos matemáticos se conoce como función delta (δ). Un bolus IV es una buena aproximación o descripción del impulso unitario. La respuesta al impulso unitario se llama $C\delta$ o función característica. La respuesta al impulso unitario es la respuesta a un impulso dividido por la magnitud del mismo. En términos prácticos es el perfil concentración-tiempo después de administrar un bolus intravenoso dividido por la dosis^{18,19}.

Un sistema para ser lineal requiere dos características: superposición e invarianza con el tiempo. En la Figura

14, se puede ver la representación de estos conceptos.

El principio de la superposición significa que si el impulso unitario (δ) produce la respuesta al impulso unitario ($C\delta$), si se utiliza A veces el impulso unitario se obtendrá A veces la respuesta al impulso unitario.

La invarianza en el tiempo se refiere a que el impulso unitario produce la misma respuesta independientemente de cuando se inicie dicho impulso.

En la Figura 15 se puede ver el resultado de ambos principios. Al aplicar ambos principios, si se tienen dos impulsos, se obtendrá la suma de las respuestas a ambos impulsos.

En la Figura 15, se representa el resultado cuando se considera un número grande de impulsos sucesivos de diversa magnitud la cantidad entregada con cada impulso es el producto de $\Delta\tau$ y una función del tiempo.

$$\text{Cantidad} = f(\tau_n) \cdot \Delta\tau \quad (17)$$

Para obtener la respuesta se tienen que aplicar los principios de invarianza y superposición. La respuesta corresponde a la suma de todas las respuestas y cada respuesta es el producto de la respuesta al impulso unitario y la cantidad de entrada.

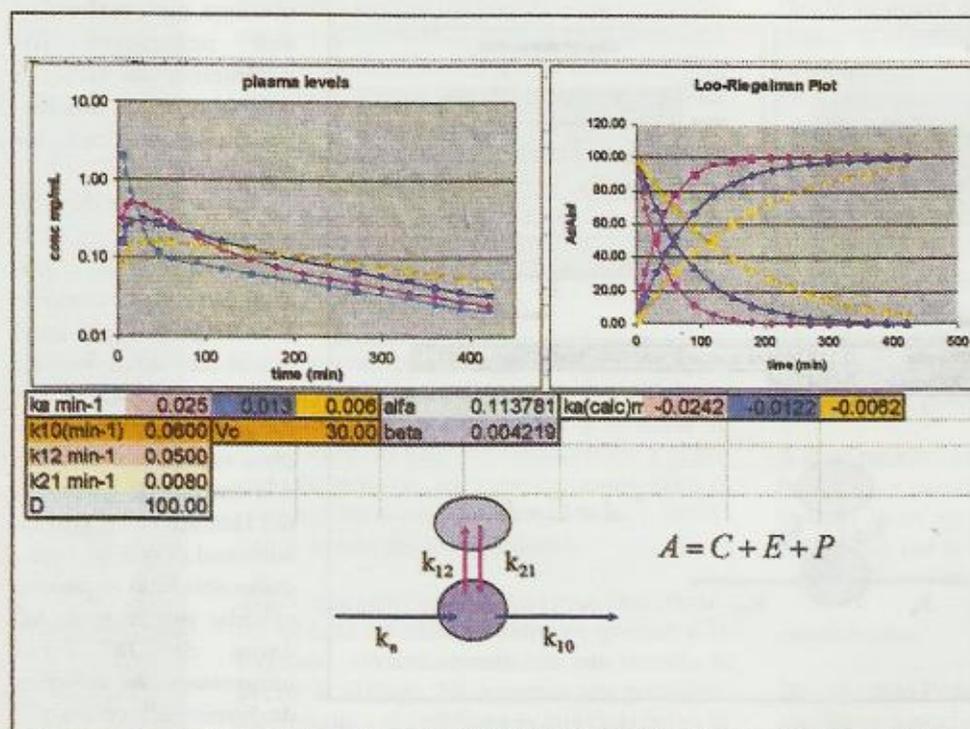


Figura 13. Curvas de concentraciones plasmáticas del ejemplo anterior sometidas al tratamiento de Loo-Riegelman.

$$C(t) = [f(\tau_0) \cdot \Delta\tau] \cdot c_\delta(t - \tau_0) + [f(\tau_1) \cdot \Delta\tau] \cdot c_\delta(t - \tau_1) + \dots + [f(\tau_n) \cdot \Delta\tau] \cdot c_\delta(t - \tau_n) \quad (18)$$

Se puede simplificar esta expresión, y cuando el intervalo del tiempo tiende a cero se obtiene la integral de convolución.

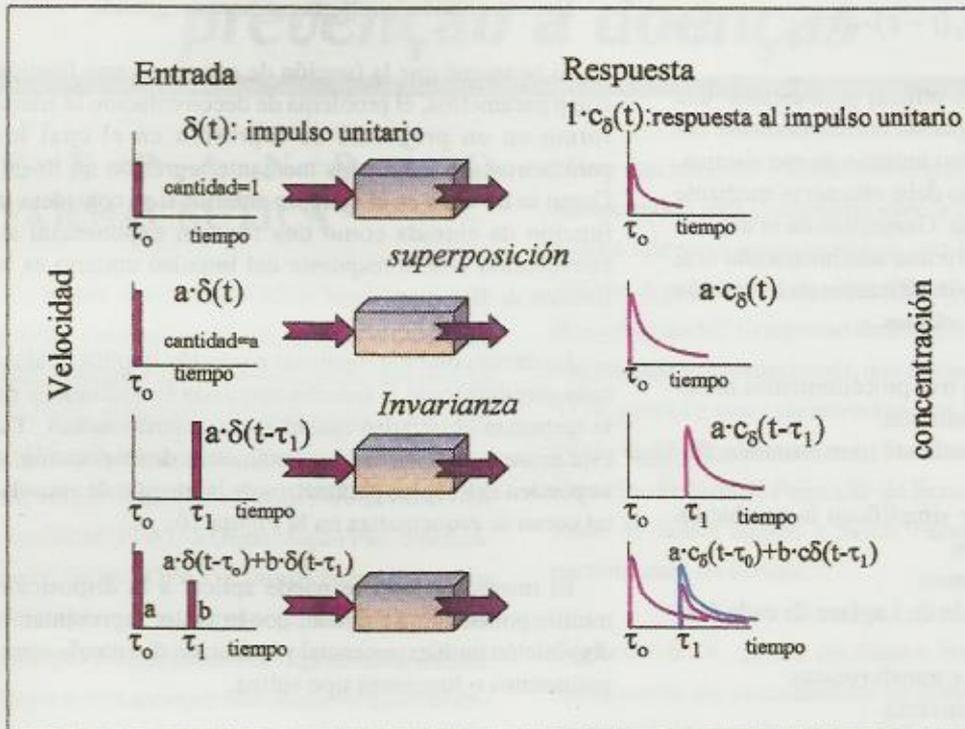


Figura 14: Representación de los conceptos básicos sobre convolución. Las gráficas de la derecha representan las funciones de entrada y las de la izquierda las respuestas del sistema.

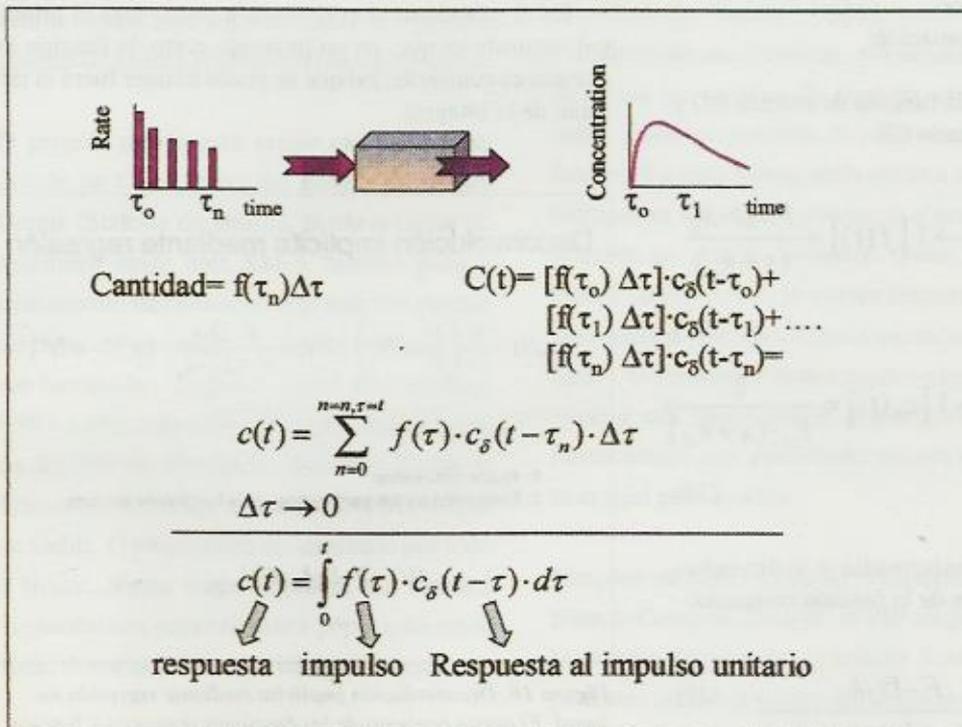


Figura 15. Deducción de la integral de convolución al aplicar los principios de superposición e invarianza a un sistema con sucesivos impulsos de entrada de diferente magnitud.

$$c(t) = \sum_{n=0}^{n=N, \tau=t} f(\tau) \cdot c_s(t - \tau_n) \cdot \Delta\tau \quad (19)$$

$\Delta\tau \rightarrow 0$

$$c(t) = \int_0^t f(\tau) \cdot c_s(t - \tau) \cdot d\tau \quad (20)$$

La deconvolución se puede utilizar para estimar una función de entrada dada la respuesta correspondiente del sistema y la respuesta al impulso unitario de ese sistema. La respuesta al impulso unitario debe obtenerse mediante una administración de referencia. Generalmente se usa una administración intravenosa pero una administración oral de una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata pueden también ser válidas.

A continuación se exponen tres procedimientos matemáticos par realizar la deconvolución:

- Deconvolución analítica mediante transformadas de Laplace

Las transformadas de Laplace simplifican la resolución de la integral de la convolución.

Para convolucionar dos funciones:

1. Se determina la transformada de Laplace de cada función.
2. Se multiplican las funciones transformadas.
3. Se calcula la transformada inversa.

Así pues, la convolución de dos funciones es la inversa de la transformada de Laplace del producto de ambas funciones en el dominio de Laplace.

Un ejemplo se muestra a continuación:

Transformadas de Laplace de la función de entrada $f(t)$ y de la respuesta al impulso unitario $C\delta$:

$$f(t) = F \cdot D \cdot k_a \cdot e^{-k_a \cdot t} \rightarrow 1[f(t)] = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{(s + k_a)} \quad (21)$$

$$c_s(t) = \frac{1}{D} \cdot \left(\frac{D}{V_d} \cdot e^{-k_d \cdot t} \right) \rightarrow 1[c_s(t)] = \frac{1}{V_d \cdot (s + k_d)} \quad (22)$$

Producto de las funciones transformadas y antitransformada para obtener la expresión de la función respuesta:

$$1[f(t)] \cdot 1[c_s(t)] = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (s + k_a) \cdot (s + k_d)} \quad (23)$$

$$1^{-1} \left[\frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (s + k_a) \cdot (s + k_d)} \right] = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_d \cdot (k_a - k_d)} \cdot (e^{-k_d \cdot t} - e^{-k_a \cdot t}) \quad (22)$$

- Deconvolución implícita mediante regresión

Si se asume que la función de entrada es una función con p parámetros, el problema de deconvolución se transforma en un problema de regresión en el cual los parámetros son estimados mediante regresión no lineal. Como se ha visto en el ejemplo anterior si se considera la función de entrada como una función exponencial su convolución con la respuesta del impulso unitario es la función de Bateman.

La deconvolución mediante regresión implica el ajustado simultáneo de la función respuesta (curva oral) y de la respuesta al impulso unitario (curva intravenosa). De esta manera, se obtienen los parámetros de disposición, y se pueden extraer los parámetros de la función de entrada, tal como se esquematiza en la Figura 16.

El mismo método se puede aplicar a la disposición multiexponencial. Se puede, por lo tanto, representar la disposición multiexponencial y la función de entrada como polinomios o funciones tipo spline.

- Método numérico de deconvolución: método punto-área

En el método de deconvolución punto-área el principal supuesto es que, en un intervalo corto, la función de entrada es constante, así que se puede extraer fuera el término de la integral.

Deconvolución implícita mediante regresión

$$c_s(t) = \frac{1}{D} \cdot \left(\frac{D}{V_c} \cdot e^{-k_d \cdot t} \right) \quad c(t) = \frac{F \cdot D \cdot k_a}{V_c \cdot (k_d - k_a)} \cdot (e^{-k_d \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

- 1: Ajuste simultáneo
- 2: Extracción de los parámetros de la función de entrada

$$f(t) = F \cdot D \cdot k_a \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

Figura 16. Deconvolución implícita mediante regresión no lineal. El ajuste conjunto de las funciones respuesta y función respuesta al impulso unitario permite extraer los parámetros de la función de entrada.

$$c(t) = \int_0^t f(\tau) \cdot c_\delta(t-\tau) \cdot d\tau \quad (25)$$

$$c(t_n) = \sum_{i=1}^n R_i \int_{T_{i-1}}^{T_i} c_\delta(T_n-\tau) \cdot d\tau \quad (26)$$

Con la substitución apropiada de variables y cuando $\Delta\tau$ (delta tau) es constante, se obtiene una expresión numérica para las velocidades de entrada.

$$R_n = \frac{c_n - \sum_{i=2}^n R_{i-1} \cdot AUC_{\delta n-i+1}^{n-i+2}}{AUC_0^1} \quad (27)$$

Esta ecuación da el nombre al método porque se utilizan para el cálculo las concentraciones plasmáticas orales y las áreas bajo la curva, (AUC) de la respuesta al impulso unitario.

Una vez calculadas las velocidades de entrada sucesivas, si se multiplica cada velocidad por el intervalo de tiempo, se obtienen las concentraciones acumuladas y se pueden calcular los residuales. En uno de los ejemplos de fármaco bicompartimentales (Figura 17.) se observa como los resultados obtenidos con Loo-Riegelman y el método de deconvolución son muy similares.

Debe añadirse que los ejemplos se han realizado con datos teóricos libres de error. Cuando los datos llevan asociado error experimental los métodos de deconvolución pueden presentar ciertos problemas. Existen programas que ofrecen esta herramienta como Winnonlin®, Kinetica® o Gastroplus®.

Hay que recordar que con los métodos de Loo-Riegelman y de Wagner Nelson se obtenía la fracción biodisponible. Con el método de deconvolución-convolución la función in vivo que se obtiene depende de la referencia usada durante el proceso de deconvolución.

Si se utiliza una administración intravenosa como referencia, la respuesta al impulso unitario del sistema corresponde a la disposición del fármaco y, por tanto la función de entrada incorpora todos los procesos anteriores, es decir, la absorción del fármaco, su disolución y el efecto de primer paso.

En el caso de una solución oral como referencia, la respuesta del impulso unitario incluye ya la absorción, el primer paso y la disposición, así que mediante la deconvolución, la función de entrada que obtenemos corresponde a la velocidad de liberación.

Si la referencia es una forma de dosificación de liberación inmediata del fármaco, la respuesta del impulso unitario incorpora la disolución desde la forma de dosificación inmediata, así que la función de entrada representa la velocidad de liberación de la forma de dosificación.

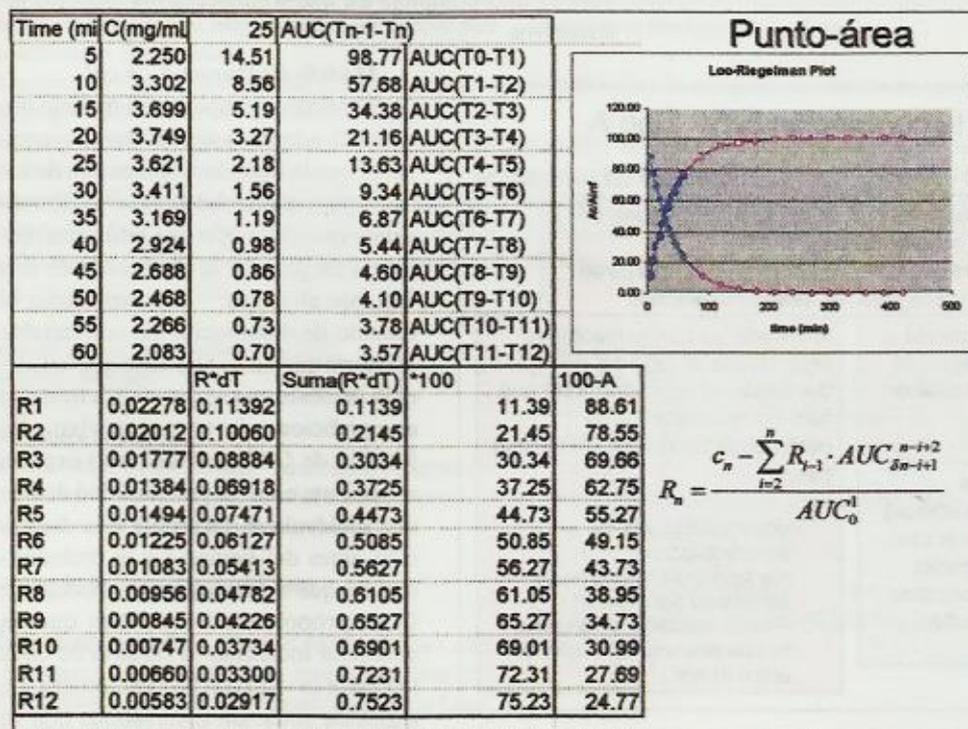


Figura 17. Aplicación del método numérico de deconvolución punto-área a una de las curvas de la Figura 13. El resultado obtenido es muy similar al correspondiente tras aplicar el método de Loo-Riegelman.

Con cualquiera de los métodos descritos hasta el momento se obtiene el perfil de absorción in vivo. El paso siguiente es establecer la correlación in vivo-in vitro, es decir la función matemática que relaciona disolución in vitro y absorción in vivo. En la segunda etapa, el objetivo consiste en predecir a partir de los datos in vitro, las concentraciones plasmáticas.

El método de una sola etapa implica un paso de convolución y en este caso, se comparan directamente concentraciones plasmáticas predichas y observadas. Para estos métodos, una administración de referencia podría ser útil, pero la correlación se puede desarrollar sin ella. Las ventajas de este método en relación con el de deconvolución (dos etapas), son que la relación entre la liberación in vitro y las concentraciones plasmáticas de fármaco se establecen en un solo paso, así que el modelo se centra en la capacidad de predecir el comportamiento in vivo. Los resultados se pueden interpretar en términos del efecto de la velocidad de liberación in vitro sobre los parámetros habituales de bioequivalencia. Es más fácil trabajar con un método que no requiere requieren la administración intravenosa o de una solución oral o forma de liberación inmediata como referencia.^{20,21}

En la Figura 18 se muestra un esquema-resumen de las dos aproximaciones.

4.4 Validación de la correlación.

La validación del modelo consiste en el estimar la magnitud del error para predecir AUC, Cmax y Tmax a partir de perfil de disolución. La capacidad de predicción interna corresponde a los errores de estimación de Cmax y AUC de los datos que se han utilizado en el desarrollo de las correlaciones, mientras que la capacidad de predicción externa se refiere a la bondad de las predicciones para los datos de lotes o formas farmacéuticas no usados en el desarrollo de la correlación. La capacidad de predicción se evalúa en términos del error relativo medio. El proceso se esquematiza en la Figura 19.^{13,22}

4.5 Alternativas para el establecimiento de la IVIVC

En una correlación lineal del nivel A las curvas de disolución-absorción in vitro e in vivo son superponibles. Cuando esto no se consigue, se pueden seguir dos estrategias: la primera de ellas es encontrar un modelo matemático alternativo, que describa la relación entre ambas curvas y la segunda es cambiar el medio de disolución in vitro con el fin de encontrar las condiciones adecuadas para que las curvas sean superponibles.

4.5.1 Modelos matemáticos

Se exponen a continuación dos ejemplos de modelos matemáticos no lineales. Estos métodos son especialmente interesantes ya que sólo para fármacos de la clase II es previsible obtener correlaciones de tipo lineal. En los otros casos la relación entre disolución in vitro y absorción in vivo es más compleja así que son necesarios modelos alternativos.

Modelo de Dunne A. y col.

El primer ejemplo es un modelo puramente empírico una de cuyas ventajas es que la función lineal es uno de los casos particulares del mismo^{23,24}. Se considera que el tiempo que tarda una molécula en pasar a la disolución es una variable aleatoria. $F(t)$ representa la función de distribución de esa variable aleatoria que no es otra cosa que la fracción de dosis que se disuelve a tiempo t en condiciones in vitro o in vivo. La función de Odds u Odds ratio expresa el cociente entre la probabilidad de que una molécula se incorpore a la disolución antes del tiempo t y la probabilidad de que no lo haga. El modelo de Odds proporcional considera que en cualquier momento la función de odds in vitro e in vivo son proporcionales. La siguiente ecuación corresponde con su

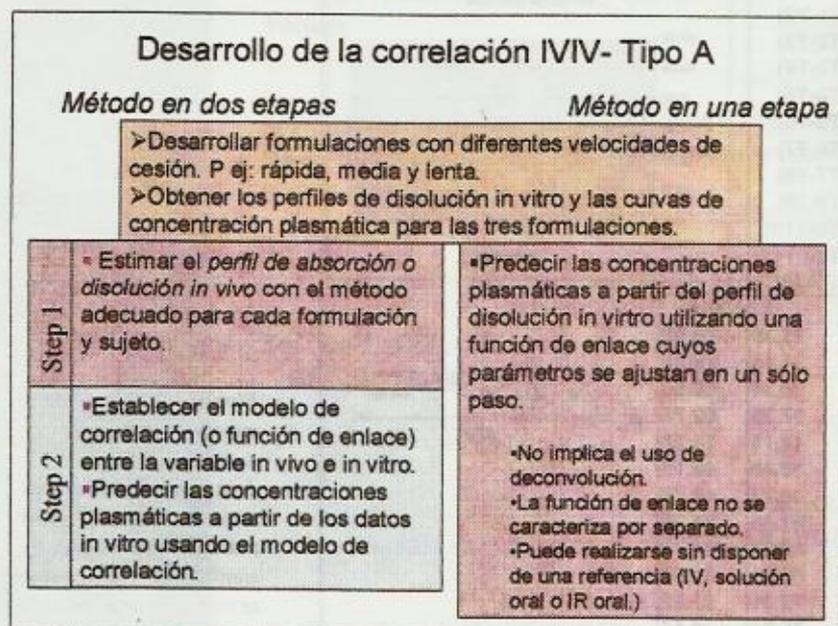


Figura 18. Esquema de la obtención de una correlación in vitro in vivo tipo A

expresión logarítmica en la que alfa es la constante de proporcionalidad. Cuando dicha constante es la unidad el modelo se colapsa al modelo lineal.

$$\log\left(\frac{F_{(t)viv}}{1-F_{(t)viv}}\right) = \log(\alpha) + \log\left(\frac{F_{(t)vit}}{1-F_{(t)vit}}\right) \quad (28)$$

En la Figura 20., se muestra la relación entre la fracción de fármaco disuelto in vivo e in vitro para un ámbito de valores de alfa entre 0,2 y 7.

La flexibilidad del modelo aumenta cuando se permite que el parámetro alfa varíe en función del tiempo. Pero en este caso, la relación entre la función de probabilidad in vitro e in vivo ya no estará descrita por una de las curvas representadas en la Figura 20 sino que habrá un desplazamiento de una curva a otra. Una posible causa para justifi-

car que alfa cambie con tiempo es el entorno variable con el que se encuentra la forma de dosificación conforme transita a lo largo del tracto digestivo.

La versatilidad de este modelo y otros relacionados descritos por los mismos autores podría resolver el problema de la capacidad predictiva cuando el IVIVC obtenido con diversas formulaciones de diferentes velocidades de cesión no corresponde a una función autonómica (es decir no es una función única). Una función autonómica o autónoma es una función que no depende del tiempo como se muestra en el ejemplo de la Figura 21. Incluso si la liberación in vitro e in vivo es tiempo dependiente, la relación entre ambas variables es constante y no depende el tiempo. De esta forma, dado que la correlación agrupa en una sola línea (o curva) la relación entre cantidad disuelta y cantidad absorbida, es posible predecir para otra velocidad de disolución, cual será la velocidad de absorción. El hecho de que dos o más productos con distinta velocidad de liberación tengan distintas curvas para la disolución in vivo e in vitro no es un problema si se puede estimar la dependencia del tiempo en el factor de proporcionalidad. De esta manera, el comportamiento in vitro de un producto con distinta velocidad de liberación puede predecirse.

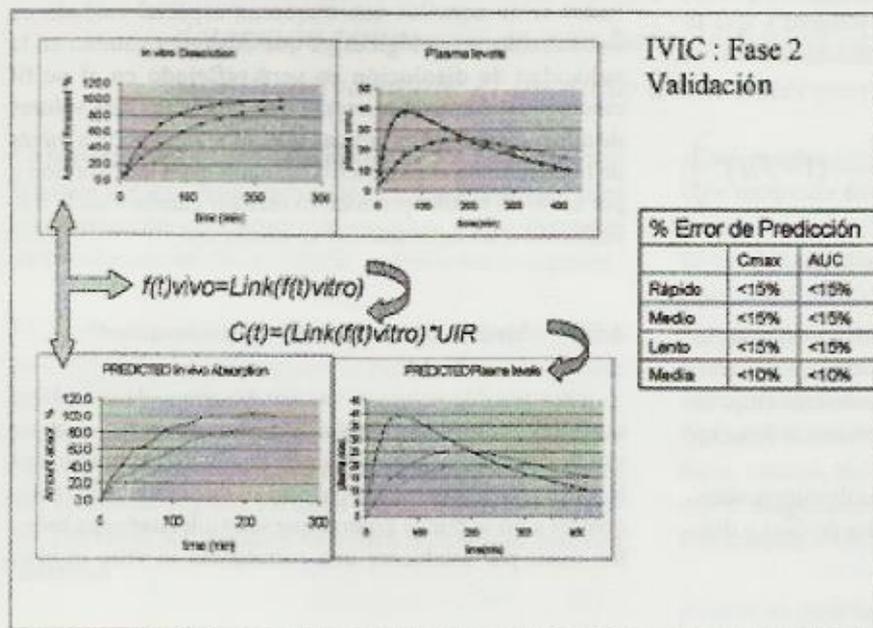


Figura 19: Validación de la capacidad predictiva de la correlación in vitro in vivo

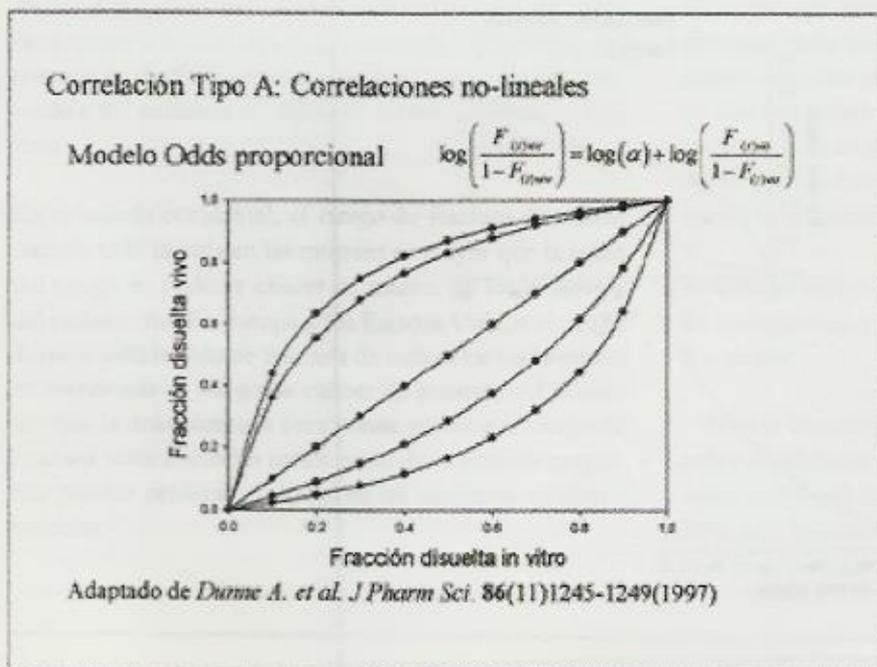


Figura 20: Representación de correlaciones in vitro in vivo no lineales según el modelo Odds proporcional propuesto por Dunne A. y col.

Modelo de Polli y col.

Este modelo se basa en el siguiente balance de masas²⁵:

$$M_{abs} = M_o - M_f - M_{gt} \quad (29)$$

Donde M_{abs} es la cantidad absorbida, M_o la dosis administrada, M_f la cantidad de fármaco remanente en la forma farmacéutica y M_{gt} la cantidad de fármaco disuelta en los fluidos intestinales. A partir de este balance y asumiendo que los procesos de disolución y absorción son de primer orden, que no se produce degradación luminal y que la disolución *in vitro* transcurre igual que la disolución *in vivo* se llega a la siguiente expresión:

$$Fa = \frac{1}{fa} \cdot \left(1 - \frac{\alpha}{\alpha - 1} \cdot (1 - Fd) + \frac{1}{\alpha - 1} \cdot (1 - Fd)^\alpha \right) \quad (30)$$

En la que Fa es la fracción de la cantidad total absorbida a tiempo t , fa la fracción de dosis absorbida, Fd la fracción disuelta *in vitro* a tiempo t y α es el cociente entre las constantes de absorción y disolución de primer orden, (k_p/k_d).

En la Figura 22 se muestra una familia de curvas simuladas a partir de esta ecuación para un valor de $fa=1$ y diferentes valores de α .

Para valores grandes de α , es decir cuando el proceso de absorción está limitado por la disolución ($k_p \gg k_d$) la correlación entre fracción disuelta y fracción absorbida es prácticamente lineal, mientras que cuando es la absorción el proceso limitante la correlación adquiere un aspecto curvo en forma de L invertida. Este último caso será el más habitual para muchas formas de cesión inmediata de principios activos con alta solubilidad y rápida velocidad de disolución. El potencial de este modelo es su utilidad para estudiar los mecanismos limitantes de la absorción de nuevas formulaciones. Productos con valores de alfa elevados serán aquellos que merezcan especial cuidado en sus variables tecnológicas ya que cualquier cambio en la velocidad de disolución se verá reflejado en el perfil cinético del fármaco mientras que productos con valores de alfa muy pequeños indican que, es el transporte a través de la membrana el parámetro limitante para la absorción y por tanto no resulta productivo realizar cambios en la formulación a fin de modificar su absorción.

4.5.2 Medios de disolución "Biorrelevantes"

Otra posible solución cuando no se puede establecer una IVIVC lineal es cambiar las condiciones de los ensayos de disolución. Los medios de disolución habitualmente usados en el control de calidad se diseñaron para dicho control y no se puede esperar que sean adecuados en todos los casos par establecer una correlación *in vitro in vivo*

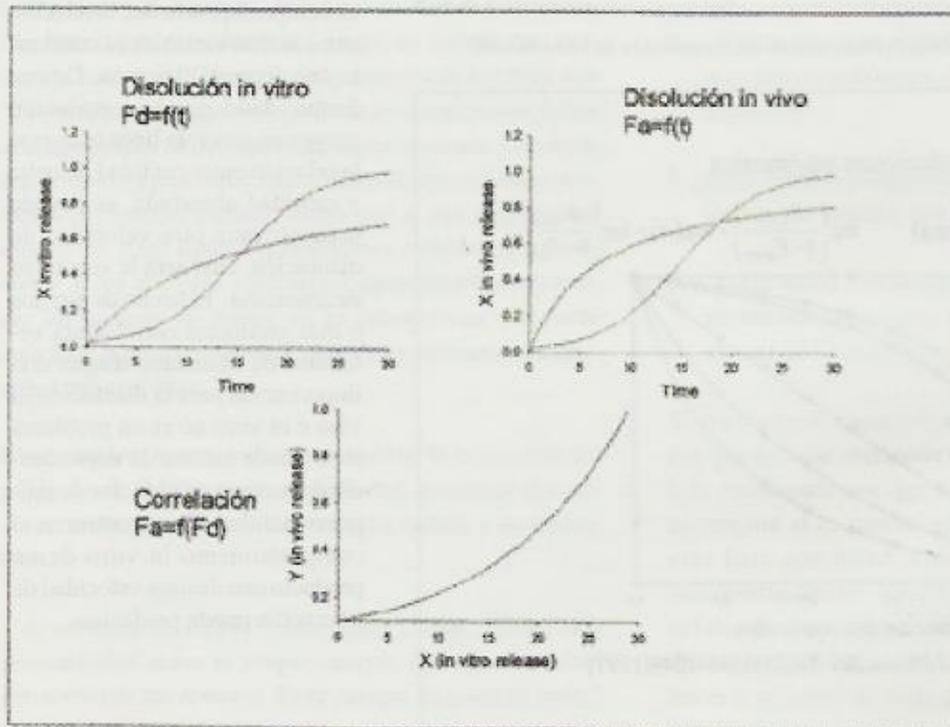
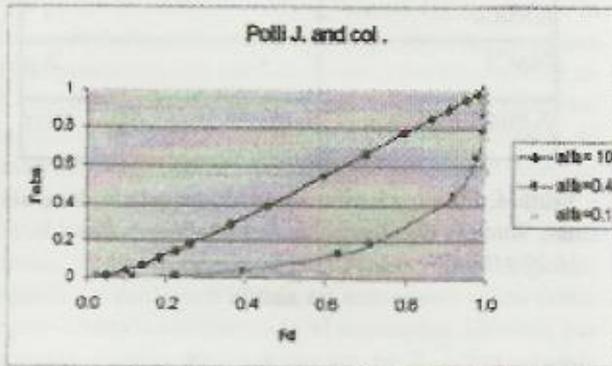


Figura 21: Representación de una función autónoma (tiempo independiente) Aunque la disolución *in vitro* o *in vivo* es función del tiempo, la relación entre ambas no depende del tiempo.

Correlación Tipo A: Correlaciones no-lineales

Modelo Polli J. y col.



fa	1
alfas	10.0
alfam	0.4
alfaf	0.1
kp(min ⁻¹)	0.1
kdslow(min ⁻¹)	0.01
kdmed(min ⁻¹)	0.25
kdfast(min ⁻¹)	1

Figura 22: Representación de correlaciones in vitro in vivo no lineales según el modelo propuesto por Polli J. y col para diferentes valores de alfa.

dada su simplicidad. Los medios de la disolución biorrelevantes se han diseñado para simular las condiciones fisiológicas en el tracto gastrointestinal distinguiendo entre las diferentes zonas, estomago versus intestino y las condiciones de ayuno o presencia de alimentos^{7-9,20-28}. Esto es especialmente importante para los fármacos con una solubilidad baja para los que la composición de los fluidos luminales in vivo influye decisivamente en su disolución²⁹.

La disolución de los compuestos de clase I debe ser rápida en cualquier medio acuoso suave. En general para estos fármacos cambios en la composición de los medios

de disolución no se refleja en cambios en las curvas de disolución in vitro. Así pues en estos casos pueden utilizarse medios acuosos sencillos. La leche puede ser una alternativa útil para detectar interacciones alimento-formulación.

Los compuestos de clase II necesitarán medios biorrelevantes como los que se muestran en la Tabla 3 para simular su disolución in vivo. Estos medios combinan la presencia de los surfactantes naturales que permiten la solubilización micelar y los valores más altos de pH que prevalecen en el intestino delgado.

Fluido intestinal simulado en estado de ayunas		Fluido intestinal simulado en presencia de alimentos	
pH	6.8	6.5	pH 5.0
Osmolaridad (mOsmol)	280-310±10	270±10	Osmolaridad (mOsmol) 635±10
Taurocolato sódico	5 mM	3 mM	Taurocolato sódico 15 mM
Lecitina	1.5 mM	0.75 mM	Lecitina 3.75 mM
KH ₂ PO ₄	0.029 mM	3.9 g	Acido acético 8.65 g
KCl	0.22M	7.7 g	KCl 15.2 g
NaOH	csp pH 6.8	qs pH 6.5	NaOH csp pH 5.0
Agua desionizada	csp 1 litro	qs 1 litro	Agua desionizada csp 1 litro

Tabla 3. Medios de disolución "Biorrelevantes". Tomado de: Galia E et al. Pharm Res 15(5) 698-705 (1998) y Dressman J et al. Pharm Res 15(1) 11-22 (1998)

En caso de bases débiles de clase II su disolución en estómago muy relevante, así que se puede utilizar un fluido gástrico simulado como el que se muestra en la Tabla 4 para comprobar la disolución inicial⁹. La presencia del surfactante es también necesaria en este medio para simular las condiciones fisiológicas gástricas. El hecho de cambiar a fluido intestinal simulado en ayunas podría ayudar a comprobar la posibilidad de precipitación. La comparación de resultados con un fluido intestinal simulado en presencia de alimentos permitiría establecer si la formulación se administrará antes después de comidas.

En caso de ácidos débiles conviene comprobar su disolución en condiciones intestinales durante el periodo de ayuno y esto se puede modelar con un fluido intestinal simulado en presencia y ausencia de alimentos.

Un ejemplo para ilustrar la importancia del uso de medios de disolución capaces de simular las condiciones que prevalecen in vivo en el tracto gastrointestinal se muestra en el Figura 23. danazol es un principio activo neutro con una solubilidad baja (1mg/mL) y de elevada lipofilia (Log P alrededor de 5). De estas propiedades fisicoquímicas es de esperar que pertenezca a la Clase II del BCS. Los perfiles de disolución en varios medios, agua, fluido gástrico simulado y dos medios simulando el estado de ayunas y con alimentos (Fassif y Fessif respectivamente) se mues-

Fluido gástrico simulado en estado de ayunas	
HCl	0.01-0.05 N6.5
Lauril sulfato sódico	2.5 g
NaCl	2 g
Agua destilada	qs 1 liter

Tabla 4. Fluido gástrico simulado en estado de ayunas. Tomado de Dressman J et al. Pharm Res 15(1) 11-22 (1998)

tran en la Figura 23. En los dos medios que carecen de sales biliares (agua y fluido gástrico) la disolución del danazol es muy baja mientras que la inclusión de sales biliares incrementa significativamente el porcentaje disuelto aunque con marcada diferencia entre el estado de ayunas y en presencia de alimentos. Esta diferencia se reflejó en el ensayo realizado con voluntarios humanos en los que tanto el Cmax como el área total bajo la curva fueron significativamente mayores cuando el fármaco se administró en presencia de alimentos²⁸.

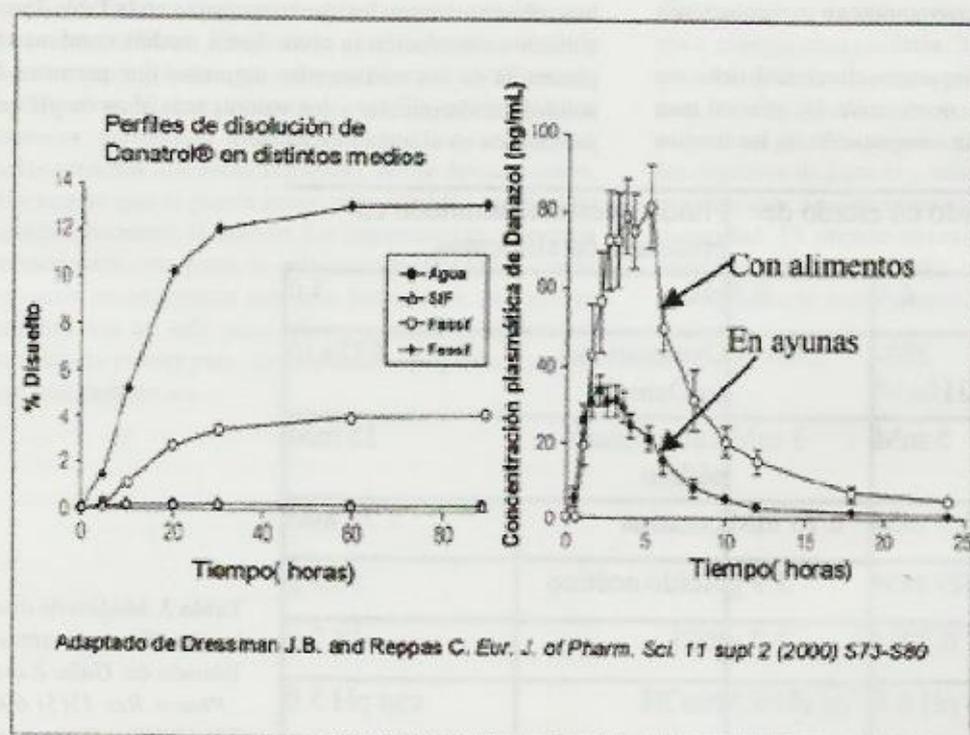


Figura 23: Ejemplo de utilización de medios de disolución Biorrelevantes para la predicción del comportamiento in vivo de una formulación comercial de Danazol

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Modern Biopharmaceutics V.5.01. Choe S, Bermejo M, Amidon G. 2001. www.tsrlinc.com, TSRL inc.
2. FDA Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. 2000.
3. FDA Guidance for Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. 1997.
4. FDA Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. 1997.
5. Sirisuth N, Eddington ND. In-vitro-In-Vivo Correlation Definitions and Regulatory Guidance. *Internacional Journal of Generic Drug* www.locumusa.com.
6. Dressman J. Physiological Aspects of the Design of Dissolution Tests. In: Choe S BMAG, ed. *Capsugel library on Modern Biopharmaceutics V.5.01*. www.tsrlinc.com: TSRL inc 2001.
7. Galia E, Nicolaides E, Horter D, Lobenberg R, Reppas C, Dressman JB. Evaluation of various dissolution media for predicting in vivo performance of class I and II drugs. *Pharm Res* 1998; **15**: 698-705.
8. Nicolaides E, Galia E, Efthymiopoulos C, Dressman JB, Reppas C. Forecasting the in vivo performance of four low solubility drugs from their in vitro dissolution data. *Pharm Res* 1999; **16**: 1876-82.
9. Dressman JB, Amidon GL, Reppas C, Shah VP. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: immediate release dosage forms. *Pharm Res* 1998; **15**: 11-22.
10. FDA Guidance for Industry. Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products. General Considerations. 2000.
11. Dressman J, Butler J, Hempenstall J, Reppas C. The BCS: Where Do We Go from Here? *Pharmaceutical Technology* 2001; 68-76.
12. Amidon GL, Lennernas H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res* 1995; **12**: 413-20.
13. Sirisuth N, Eddington ND. Systematic Method for the Development and Validation of an IVIVC Metoprolol and Naproxen Drug Examples. *Internacional Journal of Generic Drugs* www.locumusa.com.
14. Doménech Berrozpe J, Martínez Lanao J, Plá Delfina JM. *Biofarmacia y Farmacocinética*. Madrid: Sintesis.
15. Wagner JG. Method of estimating relative absorption of a drug in a series of clinical studies in which blood levels are measured after single and/or multiple doses. *J Pharm Sci* 1967; **56**: 652-3.
16. Loo JC, Riegelman S. New method for calculating the intrinsic absorption rate of drugs. *J Pharm Sci* 1968; **57**: 918-28.
17. Wagner JG. Pharmacokinetic absorption plots from oral data alone or oral/intravenous data and an exact Loo-Riegelman equation. *J Pharm Sci* 1983; **72**: 838-42.
18. Süverkrümp R. Convolution and Deconvolution Methods. In: Dressman J, Lennernas H, eds. *Oral Drug Absorption: Prediction and Assessment*.
19. Young D DJBJ. *In vitro in vivo correlations*. Plenum Pub. Corp 1997.
20. O'Hara T, Hayes S, Davis J, Devane J, Smart T, Dunne A. In vivo-in vitro correlation (IVIVC) modeling incorporating a convolution step. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2001; **28**: 277-98.
21. Balan G, Timmins P, Greene DS, Marathe PH. In vitro-in vivo correlation (IVIVC) models for metformin after administration of modified-release (MR) oral dosage forms to healthy human volunteers. *J Pharm Sci* 2001; **90**: 1176-85.
22. Balan G, Timmins P, Greene DS, Marathe PH. In vitro-in vivo correlation (IVIVC) models for metformin after administration of modified-release (MR) oral dosage forms to healthy human volunteers. *J Pharm Sci* 2001; **90**: 1176-85.
23. Dalton JT, Straughn AB, Dickason DA, Grandolfi GP. Predictive ability of level A in vitro-in vivo correlation for ringcap controlled-release acetaminophen tablets. *Pharm Res* 2001; **18**: 1729-34.
24. Dunne A, O'Hara T, Devane J. A new approach to modelling the relationship between in vitro and in vivo drug dissolution/absorption. *Stat Med* 1999; **18**: 1865-76; discussion 1877.
25. Polli JE, Crison JR, Amidon GL. Novel approach to the analysis of in vitro-in vivo relationships. *J Pharm Sci* 1996; **85**: 753-60.
26. Luner PE, Vander Kamp D. Wetting behavior of bile salt-lipid dispersions and dissolution media patterned after intestinal fluids. *J Pharm Sci* 2001; **90**: 348-59.
27. Nicolaides E, Symillides M, Dressman JB, Reppas C. Biorelevant dissolution testing to predict the plasma profile of lipophilic drugs after oral administration. *Pharm Res* 2001; **18**: 380-8.
28. Dressman JB, Reppas C. In vitro-in vivo correlations for lipophilic, poorly water-soluble drugs. *Eur J Pharm Sci* 2000; **11 Suppl 2**: S73-80.
29. Lobenberg R, Kramer J, Shah VP, Amidon GL, Dressman JB. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. *Pharm Res* 2000; **17**: 439-44.

Estudios de disolución y su utilidad para optar a una bioexención

Alexsy Lobos¹; Gordon Amidon²; Vinod Shah^{3*}; Marival Bermejo⁴; Regina Pezoa⁵

Una de las principales preocupaciones de la investigación científica en ciencias farmacéuticas, en los últimos años, ha sido administrar medicamentos con calidad, eficacia y seguridad comprobadas. La vía oral ha sido la más utilizada, principalmente por la facilidad de su empleo, así como también porque no implica una agresión al organismo, a diferencia de los medicamentos inyectables, lo que conlleva en definitiva a una mejor adhesión al tratamiento por parte de los pacientes.

Cuando se intenta definir las razones que influyen en el empleo de una determinada forma farmacéutica, nos encontramos con que existen dos categorías de justificaciones. Una de ellas, principalmente físico-química, indica que el principio activo deberá encontrarse en las mejores condiciones para su empleo, en la formulación determinada, a lo largo del tiempo. El otro grupo de razones son de variada índole, entre las que se incluyen razones técnicas referentes a lograr una dosificación apropiada, así como también elegancia farmacéutica, aceptabilidad por ciertos grupos étnicos y razones de *marketing*. (Benet L, 2002)

En el caso de los productos para ser administrados por vía oral, es evidente que los de mayor éxito de comercialización, nacional e internacional, son las formas farmacéuticas sólidas (Cápsulas y Comprimidos). De este modo, para tratar múltiples y variadas patologías se emplean tratamientos farmacológicos que depositan la confianza en la efectividad de estos productos. Por esta razón este tipo de medicamentos han sido ampliamente estudiados en cuanto a sus atributos de seguridad, eficacia y estabilidad. Por lo anterior, a nivel internacional, en las últimas décadas las agencias regulatorias se han preocupado

de establecer normativas que permitan asegurar la calidad de estos medicamentos.

Actualmente está bien establecido que los efectos terapéuticos o tóxicos producidos por los medicamentos en el organismo, no sólo son el resultado de las propiedades farmacológicas intrínsecas de los principios activos que contienen y de sus propiedades farmacocinéticas, sino que también dependen, de manera importante, de las características de la forma farmacéutica en que se administran al organismo. Puesto que la forma farmacéutica gobierna el perfil de entrega del principio activo, dicho proceso puede modular la velocidad de absorción y sin ésta no puede existir efecto terapéutico. En efecto, para que un medicamento de uso sistémico ejerza su efecto terapéutico, debe acceder a los órganos o tejidos en donde se encuentren localizados sus sitios de acción específicos. Para ello, las moléculas de fármaco deben acceder, en primer lugar, a la circulación sistémica (Figura 1). En resumen los efectos farmacológicos, toxicológicos y la respuesta clínica vienen condicionadas no sólo por las características fisicoquímicas del principio activo sino también por la forma farmacéutica en la que son administrados.

Para la mayoría de los medicamentos existe una relación directa entre los niveles de concentración plasmática y las concentraciones en el sitio de acción. Es decir, si aumenta la concentración en la sangre también aumenta la concentración en el sitio de acción, y viceversa. (Shah V, 2000)

Para cuantificar la eficacia terapéutica de un medicamento, lo lógico es llevar a cabo estudios clínicos en pacientes afectados de la respectiva patología. Sin embargo, no siempre esta modalidad resulta ser la más adecuada. Otra

¹ Pontificia Universidad Católica de Chile

² College of Pharmacy, The University of Michigan, Ann Arbor

³ Food and Drug Administration; * The manuscript represents personal views of the author and does not necessarily represent the views of the Agency".

⁴ Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia

⁵ Federación Farmacéutica Sudamericana

forma de determinar eficacia es cuantificando las concentraciones de fármaco en el sitio de acción. Pero no todos los sitios de acción son conocidos y, algunos de los que se conocen, son inaccesibles (por ejemplo, zonas de la corteza cerebral para fármacos antiepilépticos). De allí entonces que para determinar la eficacia de un medicamento, se ha recurrido a la cuantificación de los niveles de concentración plasmática versus tiempo, lo que permite determinar la **biodisponibilidad (BD)**, la cual se define como fracción de la dosis del medicamento que accede a la circulación sistémica y velocidad a la cual ocurre este proceso. Esta última generalmente se define determinando la constante de velocidad de absorción (**ka**)

Para que una forma farmacéutica sólida para la vía oral, como comprimidos y cápsulas, entregue el principio activo a la circulación sistémica, es decir, se absorba sin dificultades, la forma farmacéutica se debe disgregar y el principio activo se debe disolver en los fluidos gastrointestinales. Por ello, el proceso de disolución es el primer paso determinante para que se produzca la absorción del principio activo. (Shah V, 2000).

El proceso de disolución de un principio activo a partir de una forma farmacéutica, puede ser regulado mediante modificaciones en la formulación, las que normalmente involucran el empleo de nuevos excipientes y tecnologías. Estas modificaciones pueden ser introducidas con el propósito de retardar o de acelerar la velocidad de disolución (Pezoa R y col 1997)

El proceso de disolución es de importancia fundamental en la biodisponibilidad de los medicamentos administrados

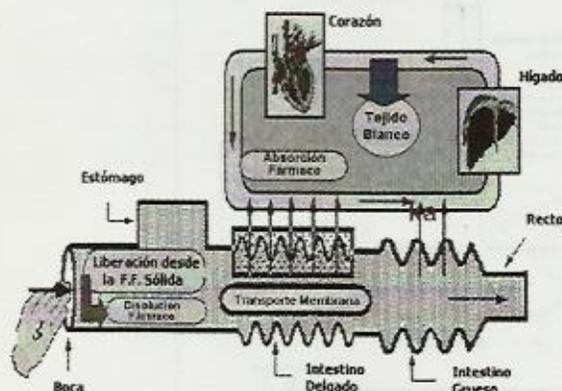


Fig 1 Absorción de un fármaco administrado en una forma farmacéutica (F.F) sólida por vía oral (Adaptado de Amidon G., 2002 "Curso Biodisponibilidad y Bioequivalencia")

por vía extravascular. Por este motivo es que en los últimos años, los estudios de disolución han cobrado una importancia cada vez más creciente, y las farmacopeas, como la *United States Pharmacopeia*, (USP) han introducido las pruebas de disolución *in vitro* con el propósito de caracterizar el comportamiento de los productos farmacéuticos (Giancaspro G., 2002)

Recientemente, la prueba de disolución de la USP, ha logrado un lugar de preeminencia en las agencias regulatorias, como la Food and Drug Administration (FDA) y el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) como una herramienta válida para regular y asegurar la calidad de una forma farmacéutica sólida de uso oral. Paralelamente con ello, se han desarrollado diferentes tipos de equipos de disolución para llevar a cabo estas pruebas, siendo los de uso más generalizado los equipos "de reservorio", como el que se presenta en la **figura 2**



Fig 2: Equipo de disolución automatizado "Hanson Research". Se aprecia baño termostático, elementos de agitación y muestreador automático (Catálogo Virtual Hanson Research)

Normalmente las farmacopeas exigen la realización de pruebas de disolución puntuales. Es decir, estudios que permitan establecer el porcentaje de fármaco disuelto a un determinado tiempo "t". En algunos casos, se exige hacer esta cuantificación a dos o tres tiempos diferentes. Sin embargo, se ha podido establecer que la utilidad del estudio de disolución se ve significativamente aumentada cuando se determina el **perfil de disolución**, en lugar de una simple determinación de uno, dos o tres puntos.

Las pruebas de disolución se emplean para asegurar la calidad lote a lote, para realizar control de proceso y para establecer la necesidad de llevar a cabo estudios posteriores de bioequivalencia (Shah V, 2000)

La disolución de un medicamento, depende de las propiedades fisicoquímicas del principio activo, especialmente de su solubilidad en el medio de disolución, de la formulación y de la metodología empleada en el estudio. En este último aspecto, se incluyen el tipo de aparato empleado, el medio de disolución, la velocidad de agitación y el tiempo de muestreo. Frecuentemente, la mayoría emplea la metodología de disolución de la Farmacopea Norteamericana, *Aparato 1* (método del canastillo/**fig. 3A**), 50-100 rpm y el *Aparato 2* (método de la paleta/**fig. 3B**), 50-75 rpm y 500-1000 mL de una solución buffer pH 1,2-6,8 como medio de disolución. Para obtener los perfiles de disolución, generalmente se sugieren tiempos de muestreo a intervalos de 15 minutos. (Shah V, 2000)

Debido a la importancia de la disolución, la FDA ha desarrollado varias guías que entregan recomendaciones sobre la metodología empleada en las pruebas de disolución, respecto de cómo establecer las especificaciones y las aplicaciones regulatorias de los estudios de disolución (Guidance for Industry-FDA, Agosto 1997 y Septiembre 1997; Shah V, 2001)

A nivel internacional una de las preocupaciones de importancia en salud pública, en los últimos años, ha sido optimizar la accesibilidad a los medicamentos de las personas de escasos recursos. Debido a esto, entidades

internacionales, como la Organización Panamericana de la Salud (OPS), introdujeron hace algunas décadas el concepto de medicamentos genéricos. Estos, originalmente fueron productos que se comercializaban con el nombre genérico del principio activo que contenían. Sin embargo, en la actualidad, muchos de ellos tienen un nombre de fantasía, constituyendo un grupo de medicamentos denominados equivocadamente "Genéricos de marca", cuando en realidad son "productos farmacéuticos no innovadores con marca". De este modo, en el presente, en el mercado farmacéutico existen muchas líneas de productos denominados "Similares", los cuales eventualmente pueden ser intercambiados durante una terapia medicamentosa, desconociéndose si son o no son equivalentes. Es evidente entonces la necesidad de asegurar que los atributos de calidad y equivalencia de estos productos sean esencialmente los mismos. (Concha A, Dalidet E, 2002)

Como se señaló anteriormente, la eficacia terapéutica se determina mediante estudios clínicos. Sin embargo en productos equivalentes farmacéuticos, la eficacia terapéutica se puede establecer mediante estudios de biodisponibilidad comparativos (BE) respecto del producto de referencia (al cual se le determinó su eficacia terapéutica mediante estudios clínicos) (Arancibia A. 2002). Es decir, el estudio de bioequivalencia -al demostrar la similitud en la biodisponibilidad de ambos equivalentes o alternativas

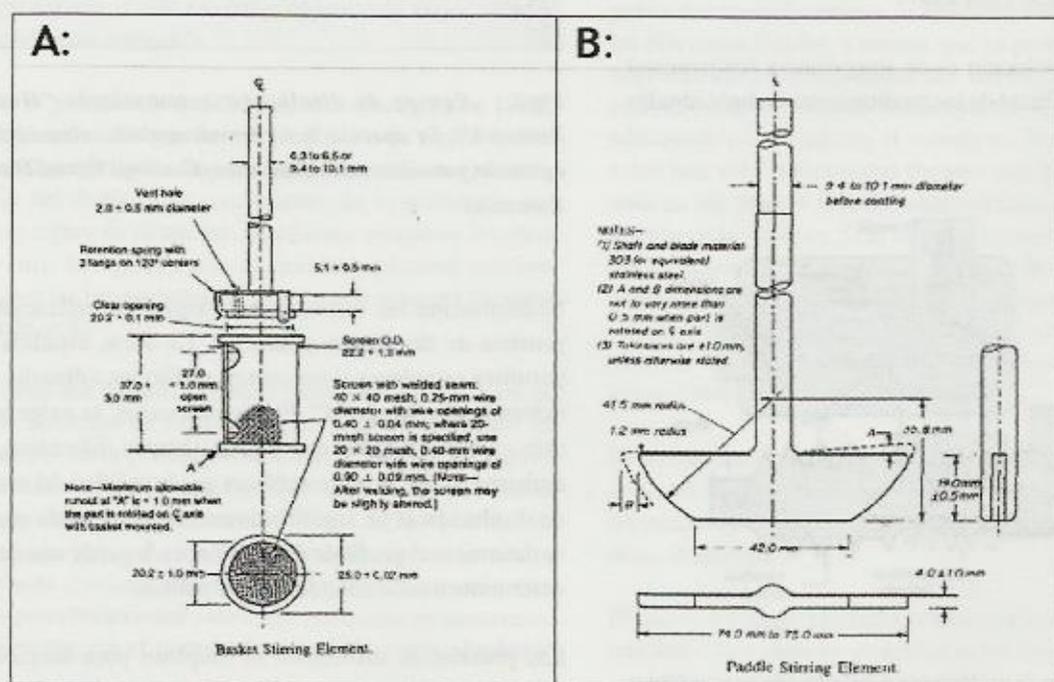


Fig. 3: Aparatos de disolución de la USP, A: Aparato I (Canastillo) B: Aparato II (Paleta). Se presenta diseño y dimensiones oficiales (USP 24)

farmacéuticas - establece la base científica para realizar la sustitución terapéutica con la máxima garantía de eficacia y seguridad.

Los estudios de bioequivalencia tienen un costo relativamente elevado, representan ciertos riesgos potenciales para los voluntarios sanos que participan en ellos y, en general, son de una mayor complejidad que los estudios *in vitro*. En virtud de lo anterior, en los últimos años ha existido una gran preocupación por desarrollar estudios *in vitro* que permitan eximirse de realizar estudios "in vivo" y poder establecer la condición de equivalencia terapéutica. Dentro de esta línea de investigación, adquirieron una importancia relevante los trabajos del profesor Gordon Amidon, el cual, luego de varios años de encuentros y discusiones con los diferentes actores pertenecientes a las más importantes instituciones regulatorias a nivel mundial, ha logrado que sus planteamientos surgidos desde el año 1990, sean adoptados paulatinamente como parte fundamental en las nuevas políticas que vienen a regular el área de BIOEQUIVALENCIA de medicamentos.

Recientemente el Dr. Amidon desarrolló el "Sistema de Clasificación Biofarmacéutico" (SCB), método científico que permite clasificar los principios activos de acuerdo a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. En combinación con la disolución del medicamento, el SCB considera los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cuantía de la absorción de un principio activo a partir de formas farmacéuticas sólidas de uso oral de liberación inmediata: Disolución, Solubilidad y Permeabilidad intestinal (Amidon G. y cols. 1995).

De acuerdo al SCB, los principios activos se clasifican en:

Clase 1	Alta solubilidad - Alta permeabilidad
Clase 2	Baja solubilidad - Alta permeabilidad
Clase 3	Alta solubilidad - Baja permeabilidad
Clase 4	Baja solubilidad - Baja permeabilidad

1.1 Aspectos Teóricos del SCB. (Amidon G. y cols. 1995). Uno de los pilares básicos de sustentación teórica del SCB es la primera ley de Fick, que se refiere al transporte a través de la pared intestinal, la cual queda definida por la ecuación 1

$$J_w = P_w * C_w \quad \text{Ecuación 1}$$

Donde:

w = Pared intestinal.

J_w = Transporte de masas a través de la pared intestinal (masa/área/tiempo).

P_w = Permeabilidad efectiva.

C_w = Concentración del fármaco en la membrana.

Esta ley refleja lo que sucede en cada punto de la membrana intestinal. Es decir la ecuación 1 es una ley local y se asume condición de sumidero o de gradiente máximo ("SINK Condition"), en la cual se considera que la concentración del principio activo es igual a cero dentro de la membrana. En el plasma también se supone que existe condición "SINK", ya que las concentraciones de fármaco en este fluido son menores en varios órdenes de magnitud, con respecto a las concentraciones en el lumen intestinal. (Amidon y cols, 1995)

La velocidad de absorción del principio activo, es decir la velocidad de pérdida de fármaco desde el lumen intestinal, suponiendo que no existen reacciones de descomposición *in situ* a cualquier tiempo t , se puede expresar de acuerdo a la ecuación 2

$$\text{Vel. de absorción} = dm/dt = \iint_A P_w C_w dA \quad \text{Ecuación 2}$$

Donde:

A = Área superficial.

Donde la doble integral representa la superficie total del intestino.

Para obtener la masa total M de principio activo absorbido a tiempo t , se debe integrar la ecuación anterior, obteniéndose la ecuación 3.

$$\text{Masa total} = \int_0^t \iint_A P_w C_w dA dt \quad \text{Ecuación 3}$$

Basados en las ecuaciones anteriores se llega a los siguientes principios para la biodisponibilidad:

Si dos productos medicamentosos, contienen el mismo principio activo y tienen el mismo perfil de concentración a lo largo del tiempo en la superficie de la membrana, se podrá establecer que presentarán la misma velocidad de absorción y cantidad de principio activo absorbido.

Esto además implica que:

Si dos medicamentos, que contienen el mismo principio activo presentan el mismo perfil de disolución, en todas las condiciones luminales fisiológicas susceptibles de encontrarse in vivo, ellos presentarán la misma velocidad y cantidad de principio activo absorbido

En resumen, se podría señalar que la solubilidad, la permeabilidad intestinal y la velocidad de disolución son los principales factores biofarmacéuticos que afectan la velocidad y el grado de absorción de un fármaco.

Con el objeto de desarrollar un modelo más cuantitativo y predictivo para las velocidades de absorción de los fármacos, el Dr. Amidon desarrolló modelos microscópicos del flujo, de la disolución, de la absorción y de los procesos de reacción que están ocurriendo en el intestino. Uno de los modelos más simples es aquel que concibe un segmento del intestino en el cual se considera que la permeabilidad es constante, con un flujo laminar moviéndose y llevando partículas suspendidas. En éste, las interacciones entre las moléculas son insignificantes (es decir no hay agregación), y la disolución se encuentra en el límite inferior del tamaño de partículas. Este modelo se representa por las **ecuaciones 4 y 5**, las cuales consideran tres importantes parámetros adimensionales; **Número de absorción (An)**, **número de disolución(Dn)** y **Número de Dosis (Do)**.

$$dr^*/dz^* = -(Dn/3)(1-C)/r^* \quad \text{Ecuación 4}$$

$$dC^*/dz^* = DoDnr^*(1-C^*) - 2AnC^* \quad \text{Ecuación 5}$$

Donde :

$$z^* = z/L = (v_x/L)t = t^*$$

$$t^* = t/(L/v_x) = t/(AL/Q) = t/(V/Q)$$

Además :

L = largo del tubo, v_x = velocidad axial del fluido dentro del tubo, A = área superficial del tubo = $2\pi RL$, R = radio del tubo, Q = cantidad de líquido moviéndose = Av_x , r^* = radio de las partículas de fármaco en el tiempo.

La utilidad de los parámetros adimensionales se esquematiza mediante la **figura 4**.

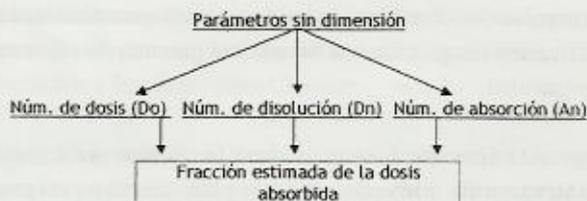


Fig. 4: Esquema representativo de los factores que modulan la fracción de dosis absorbida. (Elke Lipka 2001)

El número de dosis (Do) se define mediante la **ecuación 6**

$$Do = \frac{M_0/V_0}{C_s} = \frac{\text{Dosis/Vol. Tomado con la dosis}}{\text{Solubilidad}} \quad \text{Ecuación 6}$$

Donde:

Do = concentración/solubilidad

Si un compuesto es altamente soluble a una dosis baja, Do dejaría de ser un parámetro crítico.

El número de disolución (Dn) se define mediante la **ecuación 7** y esquemáticamente en la **figura 5**

$$Dn = \frac{\text{Tiempo de residencia}}{\text{Tiempo de disolución}} = \frac{3DC_s}{\rho r_o^2} \cdot t_{res} = \frac{t_{res}}{t_{disol}} \quad \text{Ecuación 7}$$

D= difusividad

r_o = radio inicial de la partícula

ρ = densidad del compuesto

t_{res} = tiempo de residencia en el intestino delgado

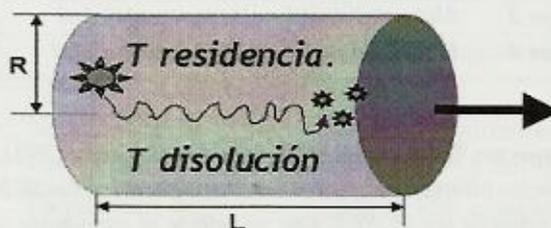


Fig. 5 Representación esquemática del Número de Disolución, (adaptado de Amidon G, 2002)

El número de Absorción (**An**) es un parámetro fisiológico que puede ser obtenido a través de la experimentación (animales, humanos), y se representa por la **ecuación 8**, y esquemáticamente en la **figura 6**

$$An = P_{ef} t_{res} / R$$

Por lo tanto:

$$An = T_{res} / T_{abs} \quad \text{Ecuación 8}$$

$$t_{res} = V/Q = \pi R^2 L / Q = \text{tiempo de residencia.}$$

$$T_{disol.} = r^2 / D_p \quad \text{tiempo necesario para que una partícula 3DCs de fármaco se disuelva.}$$

$$r^1_{abs} = k_{abs} = (S/V) P_{ef} = 2 \times P_{ef} / R = \text{Constante de Velocidad efectiva de absorción.}$$

Donde:

S = área superficial.

V = Volumen.



Fig. 6 Representación esquemática del Número de Absorción (Adaptado de Amidon G, 2002)

Lo anterior sugiere que la mejor correlación que existe entre la disolución y la permeabilidad de un fármaco, es la explicada por estos tres parámetros sin dimensión. Observando las ecuaciones que definen estos parámetros, queda claro que éstos a su vez son controlados por la permeabilidad y solubilidad.

En la **Figura 7** se presenta un gráfico tridimensional para un principio activo de alta permeabilidad ($An=10$). Este gráfico pone de manifiesto la dependencia de la forma en función de la cantidad de fármaco absorbido respecto de los números de dosis y de disolución, cuando ellos se

encuentran en rangos críticos, alrededor de 1, para un fármaco que es bien absorbido.

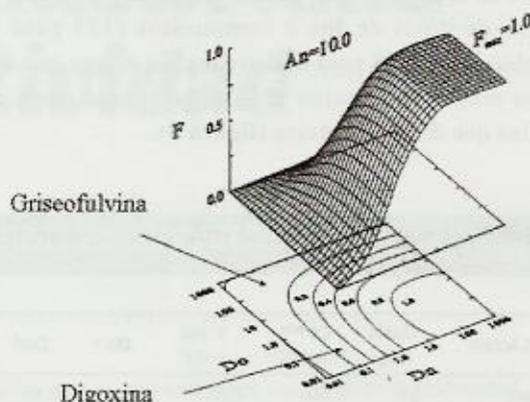


Fig. 7: Gráfico de la estimación de la fracción de dosis absorbida vs. Número de disolución Dn y número de dosis Do, para un principio activo de alta permeabilidad. $An = 10$ corresponde a un P. act. con una permeabilidad aproximada a la glucosa. (Adaptado de Amidon G, 2001)

A partir de la **figura 7** es evidente que a elevados números de dosis, la cuantía de la absorción es sólo débilmente dependiente del número de disolución, la solución límite de las ecuaciones 8 y 9 para esta región es $F=2An/Do$ y es independiente de la velocidad de disolución (*Doo-Man Oh 1993*). Esta es la región de absorción de **solubilidad limitada**. De este modo, en ciertas regiones la absorción de los fármacos es muy dependiente de la velocidad de disolución y de la dosis, y en otros rangos ésta es sólo débilmente dependiente. Para estimar la absorción *in vivo*, mediante la obtención de buenas aproximaciones, es crítica la cuantía de la solubilización, particularmente en el intestino delgado. Los principios activos con un alto número de dosis deben ser efectivamente solubilizados *in vivo* para lograr una buena absorción. Sin embargo, en este momento, se recomienda un estimado conservador del número de dosis, es decir, debiera determinarse la solubilidad mínima del fármaco, en el rango de pH fisiológico (1-8) y a temperatura fisiológica.

La **tabla 1** presenta los datos de dosis, solubilidad, número de dosis y número de disolución estimado para algunos principios activos. Estos fueron escogidos para ilustrar el significado de la dosis de un principio activo tanto como de su solubilidad. Los principios activos griseofulvina y digoxina son ejemplos representativos. Ambos compuestos tienen solubilidades similares (0,015 mg/mL y 0,024 mg/

mL, respectivamente). Se puede asumir que ambos principios activos debieran ser igualmente absorbidos, basados en el dato de solubilidad. Sin embargo, en base al número de dosis de los 2 compuestos (133 para la griseofulvina y 0,08 para la digoxina) se espera que sea mucho mayor la fracción absorbida de una dosis de digoxina que de griseofulvina (figura 7).

Tabla 1 Parámetros calculados para algunos principio activos. (Amidon G, 2001)

Principio Activo	Dosis (mg)	Cs min (mg/ml) ^a	V sol (ml) ^b	Do ^c	Dn ^d
Piroxicam	20	0,007	2,857	11,4	0,15
Cimetidina	800	6,000	556	0,53	129
Hydroclorotiazida	500	0,786	636	2,54	17,0
Digoxina	0,5	0,024	20,8	0,08	0,52
Griseofulvina	500	0,015	33.333	133	0,32
Carbamazepina	200	0,260	769	3,08	5,61

a: las solubilidades fisiológicas mínimas fueron determinadas en el rango de pH fisiológico (1-8) y a temperatura corporal.

b: Volumen de solvente necesario para disolver completamente la dosis a la mínima solubilidad fisiológica.

c: Do = Dosis/Vo/Csmin, volumen gástrico inicial de 250 mL.

d: Se asume: $r_0 = 25 \text{ um}$, $D = 5 \cdot 10^{-6} \text{ cm}^2/\text{seg.}$, $\rho = 1,2 \text{ gm/cm}^3$, (tres) = 180 min.

La absorción de digoxina es hasta el 100% para la forma solubilizada (Jounela y col., 1975), mientras que la biodisponibilidad relativa de la griseofulvina puede ser mejorada en un factor de 1,7 mediante micronización, lo que sugiere una biodisponibilidad incompleta. Es importante darse cuenta que la solubilidad, y por lo tanto la dosis y el número de disolución de un principio activo *in vivo* es difícil de estimar, precisamente debido a que al potencial de agregación de las partículas y la cuantía de solubilización son desconocidas. De aquí que la absorción real de un compuesto sólo puede estimarse dentro de un rango, dependiendo del área superficial y de la solubilización *estimada in vivo*. Sin embargo este análisis permite que se establezcan comparaciones entre diferentes formas farmacéuticas de un mismo principio activo, y hacer estimados basándose en suposiciones *in vivo* de solubilización y área superficial.

El análisis anterior sugiere que las correlaciones entre disolución y absorción de fármacos, se pueden establecer de mejor manera, empleando los parámetros adimensionales fundamentales: Do, Dn y An. Sin embargo dada la definición de estos términos, resulta evidente que la permeabilidad y la solubilidad son los parámetros claves que controlan la absorción de un fármaco. De esta manera, como ya se señaló, los principios activos se pueden dividir en diferentes clases, de acuerdo a su solubilidad y permeabilidad (alta/baja). Así, pueden establecerse con mayor claridad las correlaciones *in vitro-in vivo* esperadas. Esto se presenta resumidamente en la tabla 2.

Tabla 2 Correlaciones *in vitro- in vivo* (IVIV) esperadas para productos de liberación inmediata, sobre la base de la clasificación biofarmacéutica (Amidon G, 1995)

Clase	Solubilidad	Permeabilidad	Correlación IVIV* esperada
I	Alta	Alta	Correlación IVIV si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de vaciamiento gástrico. De lo contrario la correlación es limitada o bien no existe.
II	Baja	Alta	Se espera correlación IVIV si la velocidad de disolución <i>in vitro</i> es similar a la velocidad de disolución <i>in vivo</i> , exceptuando los casos en que la dosis sea muy elevada.
III	Alta	Baja	La absorción (permeabilidad) es el paso determinante y limitante, o no existe correlación IVIV con la etapa de disolución.
IV	Baja	Baja	La correlación IVIV es limitada, o simplemente no existe.

*Una correlación limitada significa que la velocidad de disolución no es el proceso determinante debido a que puede ser similar con la velocidad de absorción. El grado de correlación dependerá de las velocidades relativas

Caso I: Principios activos de alta solubilidad y alta permeabilidad: Este es el caso en el cual el principio activo es bien absorbido (aunque su biodisponibilidad sistémica puede ser baja debido al metabolismo de primer paso). El paso limitante de la velocidad de absorción, sería la velocidad de disolución o el vaciamiento gástrico, si es que la disolución es muy rápida. En este caso, el perfil de disolución debe ser bien definido y reproducible para asegurar la biodisponibilidad. Para formas farmacéuticas de liberación inmediata que se disuelven muy rápidamente, la velocidad de absorción estará controlada por la velocidad de vaciamiento gástrico. Por lo tanto, no se espera correlación con la velocidad de disolución. En el estado de ayuno, la velocidad de vaciamiento gástrico es dependiente del volumen y de la motilidad gastrointestinal, teniendo un tiempo de vida media de vaciamiento gástrico que puede ir de 5 a 22 minutos, con un promedio total de 12 y 22

minutos después de la administración de volúmenes de 50 y 200 mL respectivamente. Esto se puede apreciar claramente en la **Figura 8**

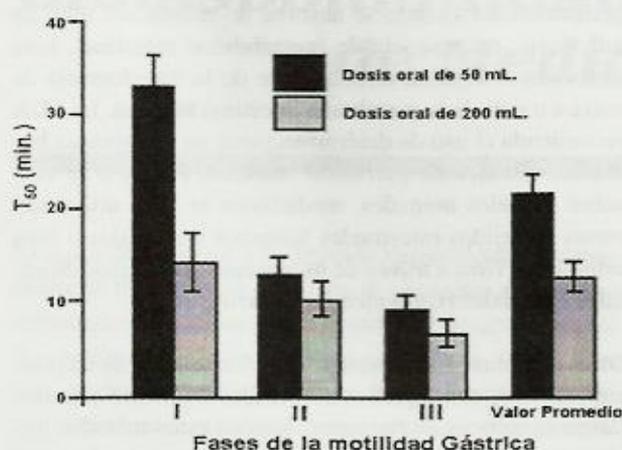


Fig 8. Gráfico de mediciones de tiempos medios de vaciamiento gástrico, T₅₀, en función de la fase de motilidad gástrica en estado de ayuno, luego de la administración de 50mL. y 200 mL. de agua. (Adaptado de: Amidon G., 2001)

Esto sugiere que una especificación de disolución para formas farmacéuticas de liberación inmediata es que, para asegurar bioequivalencia, al menos se logre un 85 % de disolución en menos de 15 minutos.

Caso II: Fármacos de baja solubilidad y alta permeabilidad: Esta es la clase de principios activos para los cuales el perfil de disolución debe ser definido con mayor claridad y reproducibilidad. Más precisamente este es el caso en que el número de absorción es alto y el número de disolución es bajo. Por consiguiente, el paso que controla la absorción del fármaco es la velocidad de disolución *in vivo* (con excepción del caso de dosis muy elevadas). La absorción usualmente es menor que para el caso I. Debido a los cambios de los contenidos luminales intestinales y de las membranas a lo largo del intestino y a que una mayor porción de intestino es expuesta al fármaco, el perfil de disolución determinará el perfil de concentración a lo largo del intestino, durante un tiempo mucho mayor. Por lo tanto, el proceso de absorción ocurrirá durante un periodo de tiempo más prolongado. En consecuencia, el perfil de disolución debe determinarse con a lo menos 4-6 puntos y para al menos un 85% de disolución a diferentes pH fisiológicos. Puede esperarse que los principios activos pertenecientes a esta clase tengan una absorción variable debido a que las diferentes formulaciones y condiciones *in vivo*, puedan afectar el perfil de disolución. En este caso, el medio de disolución y los métodos que reflejan los

procesos reguladores *in vivo*, son particularmente importantes, si se desea obtener buenas correlaciones *in vivo-in vitro*.

Caso III: Fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad: para esta clase de principios activos, la permeabilidad es el paso limitante de la absorción. A pesar de que el perfil de disolución debe ser bien definido, la simplificación en las especificaciones de disolución, tal como en los fármacos de clase I, es aplicable para las formas farmacéuticas de liberación inmediata en las cuales la introducción de un principio activo al intestino está controlada por la velocidad de vaciamiento gástrico. Para esta clase de fármacos, tanto la velocidad como la cuantía de la absorción del principio activo pueden ser altamente variables. Sin embargo, si la disolución es rápida, es decir el 85% se disuelve en 15 minutos, esta fluctuación se deberá a la variabilidad del tránsito gastrointestinal, a los contenidos luminales y a la permeabilidad de las membranas, mas que a factores dependientes de la forma farmacéutica.

Caso IV: Fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad: Esta clase de principios activos presentan problemas significativos para una liberación oral efectiva. El número de fármacos que caen en esta clase dependerá de los límites precisos que se empleen para la clasificación de permeabilidad y solubilidad.

Esta clasificación de principios activos naturalmente se desprende de los análisis teóricos expuestos anteriormente. Generalmente, la solubilidad y las dosis de los fármacos se encuentran fácilmente disponibles en la literatura y, así como también la información respecto del tamaño de partículas. Por el contrario, las permeabilidades de los principios activos, particularmente en seres humanos, están disponibles para un número muy limitado de principios activos. Las permeabilidades de los fármacos en modelos animales (ratas) son más fácilmente accesibles. Probablemente, los recientes avances metodológicos en el área de intubación humana, contribuirán a ampliar la casuística de permeabilidad disponible en el presente. Algunos de los datos de permeabilidad humana se presentan en la **figura 9**.

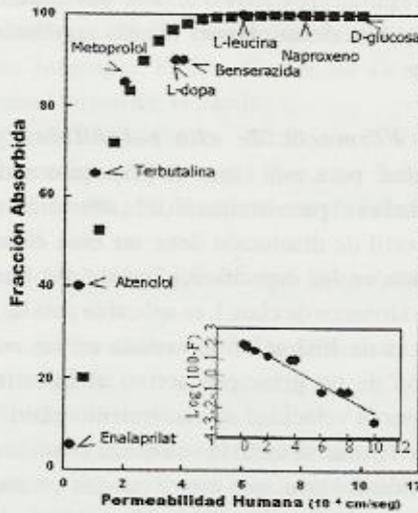


Fig. 9. Gráfico del grado de absorción vs. Permeabilidades intestinales yeyunales en humanos. (Adaptado de: Amidon G., 2001)

Se debe tener en consideración que existen otros factores que determinan la absorción oral, como propiedades físico-químicas, parámetros fisiológicos y factores de la formulación y procesos tecnológicos tales como el "tiempo de mezclado". Las propiedades físico-químicas de un compuesto incluyen, además de la solubilidad, a otros factores tales como lipofilia, estabilidad química o enzimática, tamaño de partículas, densidad, difusividad, pK_a y forma cristalina (Pezoa R. 2002). Los factores fisiológicos incluyen además de la permeabilidad, mecanismos de transporte transmembrana, pH gastrointestinal, motilidad gastrointestinal y vaciado estomacal. (Doo-Man 1993).

Todo lo anterior se podría resumir señalando que la absorción desde una formulación sólida, después de su administración oral, depende de la liberación del principio activo desde la formulación, de la disolución o solubilización del principio activo bajo condiciones fisiológicas, y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. (Guidance for Industry, 1997)

Los criterios para clasificar a cada fármaco y su respectivo producto de acuerdo a los tres parámetros anteriormente descritos, son los siguientes:

Solubilidad: Se considera requisito para cumplir con la condición de alta solubilidad que la mayor unidad de dosis (producto que presenta la mayor cantidad de principio activo por unidad de dosis), se disuelve totalmente en no más de 250 mL de soluciones de pHs entre 1 – 7,5. El volumen de 250 mL, se deriva de los estudios típicos de bioequivalencia, en los cuales se administra el producto acompañado de un vaso de agua de ese volumen, encon-

trándose el sujeto en condiciones de ayunas. (Guidance for Industry, 2000)

Permeabilidad: Se considera requisito para cumplir alta permeabilidad cuando se absorbe no menos del 90% de una dosis, en ausencia de inestabilidad intestinal. Esta medición se obtiene directamente de la transferencia de masa a través de la membrana intestinal humana. La FDA recomienda el uso de determinaciones en membranas humanas, estudios de perfusión intestinal *in situ* o *in vivo* sobre modelos animales, mediciones *in vitro* utilizando cortes de tejidos intestinales humanos o animales o bien estudios *in vitro* a través de monocapas de cultivos de células epiteliales. (Guidance for Industry, 2000)

Otros métodos para demostrar la permeabilidad de un principio activo, son aquellos efectuados mediante estudios farmacocinéticos en humanos. Uno de estos métodos implica la utilización de fármacos o sus isótopos radio-marcados. Por su alta variabilidad este método necesita además otros datos que ratifiquen sus resultados. Un método farmacocinético clásico, es el estudio de biodisponibilidad absoluta, desarrollado con una inyección intravenosa como referencia. (Guidance for Industry, 2000)

Disolución: Se considera el producto rápidamente soluble, cuando se disuelve no menos del 85% de la cantidad total de fármaco que debiese contener el producto, en un tiempo no superior a 30 minutos, usando los aparatos de la Farmacopea de Estados Unidos (aparato I a 100 RPM. o aparato II a 50 RPM), utilizando un volumen de 900 mL de los siguientes medios: (Guidance for Industry 2000)

- 1) HCL 0,1 N o fluido gástrico simulado USP sin enzimas
- 2) Buffer pH 4,5
- 3) Buffer pH 6,8 o fluido intestinal simulado USP sin enzimas

En virtud de lo anterior, la FDA aceptó durante el año 2000, el concepto de **BIOEXENCIÓN** (BIOWAIVER) (Shah V, 2001), que consiste en la comparación, estadísticamente validada, de los perfiles de disolución de un producto candidato con respecto a un producto referencia, siempre y cuando se cumpla con la clasificación en Clase I. Esto permite al "candidato" prescindir de los estudios *In Vivo* para demostrar Bioequivalencia. Sin embargo, en el último tiempo la FDA está evaluando la posibilidad de extender el concepto de bioexención a los principios activos clasificados en Clase III.

Con el objeto de evitar una evaluación subjetiva de la comparación de los perfiles de disolución, la FDA ha adoptado un método simple para compararlos, el que se denomina factor de similitud f_2 (Shah V.2000)

$$f_2 = 50 \times \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{0.5} \times 100 \}$$

En que R_t y T_t son los porcentajes acumulativos disueltos en cada uno de los n tiempos de muestreo seleccionados, correspondientes al producto de referencia y al producto en estudio, respectivamente.

f_2 es inversamente proporcional al promedio de la diferencia al cuadrado entre los dos perfiles y cuantifica la proximidad entre los dos perfiles. En las comparaciones entre los perfiles de disolución, especialmente para asegurar la similitud en el comportamiento de los productos, el interés regulador es conocer cuan similares son las dos curvas y tener una medida que sea más sensible a grandes diferencias, a cualquier tiempo en particular. Por esta razón, la comparación a través de f_2 ha sido el enfoque en las guías de las agencias reguladoras.

Cuando los dos perfiles son idénticos, $f_2 = 100$. Una diferencia promedio de 10% en todas las mediciones a los diferentes tiempos, se traduce en un valor f_2 de 50%. La FDA ha establecido un valor estándar de f_2 entre 50-100 para indicar similitud entre dos perfiles de disolución

Otro parámetro susceptible de emplearse es el denominador factor « f_1 » también denominado factor de diferencia, el cual se define como:

$$f_1 = [\sum_{t=1}^n (R_t - T_t)] / [\sum_{t=1}^n R_t] \times 100$$

Donde: n corresponde a los tiempos de muestreo, R_t es el valor de disolución del lote de referencia al tiempo t y T_t es el valor de disolución de la muestra del batch después del cambio a tiempo t .

El tema de las bioexenciones, mediante el SCB, está en sus primeras fases de desarrollo. En la medida que se acumulen antecedentes experimentales, en cuanto a metodologías y datos de solubilidades y permeabilidades, se podrá llegar a acuerdos internacionalmente reconocidos. Algunos investigadores están realizando interesantes trabajos en este sentido (Barends D, 2002)

En la actualidad las Bioexenciones, aceptadas por la FDA, sólo pueden aplicarse sobre principios activos clasificados como **clase I** (alta solubilidad, alta permeabilidad y rápidamente solubles), y las proyecciones del SCB indican que la Clase III, eventualmente podría transformarse en otra "clase" de principios activos susceptible de optar a una bioexención. (Figura 10)

	ALTA SOLUBILIDAD	BAJA SOLUBILIDAD
ALTA PERMEABILIDAD	CLASE I ✓	CLASE II
BAJA PERMEABILIDAD	CLASE III ?	CLASE IV

Tabla. 10 Diagrama representativo de las clases I, II, III y IV según el SCB. Mediante signos se especifica la aceptación por parte de la FDA de la respectiva clase para optar a una Bioexención.

Generalmente, en los países en vía de desarrollo, la tecnología y otros recursos son muy limitados para llevar a cabo estudios de Bioequivalencia *in vivo* adecuados. Bajo estas circunstancias, se pueden usar estudios de disolución apropiados, tales como perfiles de disolución comparativos entre productos genéricos locales y el producto de referencia a pHs 1,2- 4,6-6,8, empleando el Método del Canastillo a 100 RPM o el Método de la Paleta a 50 RPM, para asegurar la calidad del producto. Esto parece representar una aproximación práctica que puede ser fácilmente considerada y adoptada como prueba de equivalencia en los países en vía de desarrollo (Shah V, 2001)

En varios países de la región se está avanzando en esta materia. En Chile actualmente un laboratorio farmacéutico nacional está realizando un primer estudio sistemático de sus productos correspondientes a formas farmacéuticas para la vía oral, con el propósito de definir una nómina de medicamentos cuya equivalencia con sus respectivos productos de referencia u otro(s) medicamento(s) alternativo(s) del mercado, en el futuro, pudiera ser establecida mediante estudios de disolución *in vitro*, basados en el SCB. Es decir, medicamentos fabricados con principios activos pertenecientes a la Clase I del SCB (Altamente solubles y Altamente permeables), que en el futuro pudieran optar a una bioexención.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Amidon G. y cols., "A theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability", *Pharmaceutical Research*, 12: 413-420, 1995

Amidon G., "Rationale of a Biopharmaceutics Classification System (BCS) for New Drug Regulation" (archivo Word) en: Choe Y. Sally y col, *Modern Biopharmaceutics V 5.04S*, Producido por Judy C. Price, TSRL inc. 2001

Amidon G., "SCB: Desafíos y Oportunidades" en: "Curso Internacional Biodisponibilidad y Bioequivalencia". American Association of Pharmaceutical Scientists, (AAPS) Federación Internacional Farmacéutica, (FIP) Federación Farmacéutica Sudamericana (FEFAS), Instituto de Salud Pública de Chile (ISP), Sociedad de Químicos Farmacéuticos de la Industria Farmacéutica de Chile(SOQUIFICH), Santiago de Chile, Abril 2002

Arancibia A., "Principios de BD/BE. Aspectos Farmacocinéticos" en: "Curso Internacional Biodisponibilidad y Bioequivalencia". AAPS, FIP, FEFAS, ISP, SOQUIFICH, Santiago de Chile, Abril 2002

Barends D., "Empleo de datos de la literatura para establecer una base de datos de un SCB internacional" en: "Curso Internacional Biodisponibilidad y Bioequivalencia". AAPS, FIP, FEFAS, ISP, SOQUIFICH., Santiago de Chile, Abril 2002

Benet L., "BE: Importancia para los pacientes y los profesionales de la salud" en: "Curso Internacional Biodisponibilidad y Bioequivalencia". American, Santiago de Chile, Abril 2002

Concha A, Dalidet E., "Aspectos Regulatorios de la BD y la BE en Chile" en: "Curso Internacional Biodisponibilidad y Bioequivalencia". AAPS, FIP, FEFAS, ISP, SOQUIFICH., Santiago de Chile, Abril 2002

Doo-Man Oh, y cols., "Estimating the Fraction Dose Absorbed from Suspensions of Poorly Soluble Compounds in Human: A Mathematical Model", *Pharmaceutical Research* 10,2: 264-270, 1993

Elke Lipka., "Sistema de Clasificación Biofarmacéutica", archivo Power Point en: "Paho BA/BE Course", Washington 2001

Giancaspro G., "Procedimientos de disolución USP. Actualización y su relación con los estudios de BD/BE" en: "Curso Internacional Biodisponibilidad y Bioequivalencia". AAPS, FIP, FEFAS, ISP, SOQUIFICH., Santiago de Chile, Abril 2002

Guidance for Industry - "Waiver of in Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System". (U.S. Department of Health and Human Services; Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 2000. Pág. 7

Guidance for Industry, "Dissolution Testing of immediate Release Solid Oral Dosage Forms". 1-11 U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, (CDER) 1997

Jounela A. y cols., "Effect of Particle Size on the Bioavailability of digoxin", *Europ J Clin Pharmacol*, 8:365-370, 1975

Pezoa R, y cols. "Desarrollo de un comprimido de piroxicam de rápida liberación en base a un coprecipitado piroxicam/copolímero acrílico". *Revista de la Asociación Argentina de Farmacia y Bioquímica Industrial (SAFYBI)* 36(96):27-42, 1997

Pezoa R. "Factores tecnológicos que influyen en la BD" en: "Curso Internacional Biodisponibilidad y Bioequivalencia". AAPS, FIP, FEFAS, ISP, SOQUIFICH., Santiago de Chile, Abril 2002

Shah V. Dissolution: a Quality control Test vs. A Bioequivalence Test, *Dissolution Technologies* 8 (4): 6,7, 2001.

Shah V., "Rol emergente de la prueba de disolución en el mundo regulatorio", *Farmacia Sudamericana-Fefas*, 8: 2-3, 2000

United States Pharmacopeia 24th Edition (USP 24); United States Pharmacopeial Convention; Inc. Rockville, MD; USA 2000

Evolución de los Medicamentos para el Tratamiento de Leishmaniosis

Dr. Marcio Antonio da Fonseca e Silva

RESUMEN

La Leishmaniosis Visceral (LV) y la Leishmaniosis Tegumentaria son zoonosis muy antiguas distribuidas en diversos países. Fueron descritas en Grecia (1835) y en India (1882) y estudiadas más profundamente por Leishman (1903), que reconoció su similitud con las formas arredondeadas que surgen en las infecciones por *Trypanosoma*. Ese mismo año, Donovan describió los mismos parásitos en una molestia conocida como fiebre Dum-Dum o Calazar (Kala-Jwar). Aún ese año, Wright también describió un organismo semejante a un caso conocido en aquella época como botón del Oriente, en un paciente de origen Sirio, trasladado para tratamiento en Boston, Estados Unidos de América del Norte, describiendo al parásito como *Helcosoma Tropicum*.

En 1908, Tamayo también describió casos en indios habitantes de Perú, con una enfermedad conocida como Utá, efectuando, aún, Breda (1895), registros en italiano que volvieron de San Pablo a aquel país.

En Brasil tenemos registros de A. Cerqueira (1885) clasificando ciertas lesiones de piel como botón de Briskra.

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (1908) inició trabajos más centralizados, ante la gran afluencia de pacientes oriundos de varias regiones. La molestia recibió varias denominaciones (heridas bravas, úlceras del noroeste, úlceras de Bauru), por causa de la gran incidencia de pacientes trabajadores de la carretera de hierro de Noroeste - región de Bauru (San Pablo - Brasil).

Adolfo Lindenberg (1909) divulgó la similitud del agente causador de la úlcera de Bauru con el botón del Oriente, confirmada posteriormente por Carini, Paranhos, Pedro y

Dias da Silva, por medio de cultivos de leishmanias a partir de secreciones de dichas úlceras.

Por causa de las precarias condiciones de los medios de comunicación de aquella época, era difícil el intercambio de información entre los investigadores, pasando a ser un asunto bastante controvertido, inclusive en lo que se refiere a la clasificación y al agente etiológico.

La forma tegumentaria, como llamaba la atención, era la más estudiada y, según la literatura pertinente, en 1934 se identificaron formas amastigotas del parásito en el hígado de pacientes con sospecha de fiebre amarilla, en Pará y en algunos Estados del Nordeste, iniciándose así estudios más profundos sobre la LEISHMANIOSIS VISCERAL (LV) o Calazar.

AGENTES ETIOLÓGICOS DE LA LV

Son protozoarios tripanosomatídeos del género *Leishmania* (parásita intracelular obligatorio en las células del sistema fagocítico mononuclear) con una forma flagelada o promastigota encontrada en el tubo digestivo del insecto vector (Figura 1) y otra aflagelada o amastigota en los tejidos de los vertebrados.

En Brasil, la *Leishmania Chagasi*, conocida antiguamente como *Leishmania Donovanii*, es la especie más común en pacientes con Calazar.



Figura 1: Insecto Vector, *Lutzomyia longipalpis*

Farmacéutico y Administrador de Hospital; ASESORÍA EN SERVICIOS DE SALUD

Rua Cel. Teodoro Ferveira, 363
CEP 04387 - 240 São Paulo - SP Brasil
Teléfono/Fax: (55-11) 5562-2203
E-mail: marfon Silva@uol.com.br

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LA LV

Según la actual verificación publicada por OPAS/OMS, está en condiciones endémicas en algunas regiones hiperendémicas de los siguientes países:

- América Central y del Sur

Argentina, Bolivia, **Brasil**, Colombia, Costa Rica, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua y Venezuela.

- Europa

Albania, Azerbaijón, Cazaquistán, Chipre, España, Francia, Georgia, Grecia, Italia, Malta, Portugal, Tadjiquistán y Uzbekistán.

- Sudeste Asiático

Afganistán, Arabia Saudita, Yemen, Irak, Jordania, Líbano, Omán, República Árabe de Siria y República Islámica de Irán.

- África

Argelia, Angola, Camarones, Chad, Djibuti, Egipto, Eritea, Etiopia, Gambia, Guiné-Bissau, Malawi, Marruecos, Níger, Kenia, República Árabe de Libia, República Centroafricana, Senegal, Somalia, Sudán y Tunisia.

- Asia

Bangladesh, China, India, Nepal y Pakistán.

En **Brasil** tenemos la siguiente distribución (Figura 2):

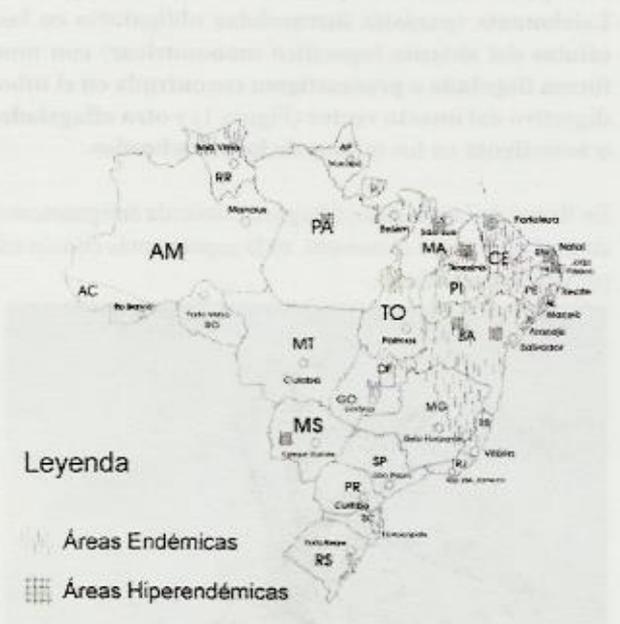


Figura 2: Areas de Distribución Geográfica de las LV (Fuente: Brasil, Ministerio de Salud, Fundación Nacional de Salud)

- Áreas Endémicas en:

Roraima, Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Pernambuco, Paraíba, Bahia, Minas Gerais e Goiás.

- Áreas Hiperendémicas en:

Pará, Maranhão, Piauí, Ceará, Paraíba, Rio Grande do Norte, Bahia y Mato Grosso do Sul.

Comúnmente es una enfermedad de área con clima seco con precipitación pluviométrica anual de 800 mm y de ambiente fisiográfico compuesto por valles y montañas, donde están los llamados "boqueirões" (bocaza - calle o callejuela que muere en la orilla de un río o canal) y "pés de serra" (pies de sierra).

Sin embargo, existen focos conocidos en la región amazónica, en áreas de tierra firme y en fajas costeras del nordeste.

La mayoría de los autores acepta el Calazar como una zoonosis que inicialmente se estableció en áreas rurales y que actualmente está en áreas urbanas. Este cambio ecológico se debe a la participación del can como depósito doméstico de *Leishmania chagasi* (Figura 3)



Figura 3: El perro representa el depósito doméstico de *Leishmania chagasi*

La enzootia canina ha precedido el surgimiento de casos humanos y la infección en canes ha prevalecido más que en el hombre. Se han encontrado raposas infectadas en el nordeste y en la región amazónica.

Se encontraron marsupiales didelfideos infectados en Brasil y en Colombia.

Agente Etiológico – Posición Taxonómica

Según el último trabajo de OMS/OPAS/MS, es la siguiente:

Reino: **Protista** Haeckel, 1866
 Subreino: **Protozoa** Goldfuss, 1817
 Filo: **Sarcomastigophora** Honigberg & Balamuth, 1963
 Subfilo: **Mastigophora** Deising, 1866
 Clase: **Zoomastigophora** Clakins, 1909
 Orden: **Kinetoplastida** Honigberg, 1963 Vickerman, 1976
 Suborden: **Trypanosomatina** Kent, 1880
 Familia: **Trypanosomatidae** Doefin, 1901 Grobden, 1905
 Género: **Leishmania** Ross, 1903
 Subgénero: **Leishmania** Safyanova, 1982
 Especie: **Chagasi** Cunha & Chagas, 1937

Observaciones

En la referida cita también se tratan divergencias sobre el uso del nombre específico chagasi para el agente etiológico de la **Leishmaniosis Visceral**, teniendo en consideración que algunos autores consideran que *L. Leishmania chagasi* es igual a *L. Leishmania infantum* (por lo que chagasi es sinónimo de infantum).

Otros autores, sin embargo, llaman la atención para diferencias bioquímicas y prefieren adoptar el nombre chagasi. También existen citas donde el uso del nombre *Leishmania donovani chagasi* está incorrecto, pues la *L. donovani* pertenece a un grupo genéticamente distinto, que causa **Leishmaniosis Visceral** en el subcontinente indiano.

Vector

En **Brasil** el Vector más importante es la **Lutzomyia longipalpis** (Figura 1)

En el ciclo biológico de la *L. longipalpis* existe una etapa larval terrestre donde las hembras realizan la oviposición. De huevo a adulto transcurre un período de 30 días. A pesar de su antropofilia, podemos encontrarla, haciendo un repasto sanguíneo, en diversas especies de animales. Tras el repasto sanguíneo, los ovarios se desarrollan y ocurre la oviposición en aproximadamente 8 días, pues la longevidad de las hembras es de 15 a 20 días.

La actividad plena del flebótomo empieza aproximadamente una hora después del crepúsculo, cuando éstos, en mayor número, invaden los domicilios hasta aproximadamente las 23 horas.

La **infección** ocurre por la ingestión durante el repasto sanguíneo, de formas amastigotas de *Leishmania* presentes en la derme del **hospedero infectado**.

En el intestino mediano del flebótomo las formas amastigotas se transforman en promastigotas, que se adhieren al epitelio del tubo digestivo, en proceso de multiplicación con migración al intestino anterior y diferenciación para las **formas promastigotas infectantes** e invasión de la faringe del insecto.

Las hembras pasan a ser infectantes 3 o 4 días después del repasto contaminante.

Durante el nuevo repasto ocurre la **deposición de formas promastigotas infectantes** junto con la saliva del flebótomo en el interior de la derme de otro hospedero y, consecuentemente, la invasión de macrófagos.

Estas nuevas formas infectantes invaden nuevos macrófagos, transformándose en **amastigotas** en el interior del báculo parasitóforo y multiplicándose hasta que se rompen, invadiendo nuevos macrófagos. En ese momento ocurre la diseminación hematogénica de otros tejidos ricos en células del sistema fagocitario monocítico (SFM), como linfonodos, médula ósea, hígado y bazo.

Foco

Como anteriormente se ha señalado, la *L. longipalpis* es un flebótomo, con hábitos eclécticos en lo que se refiere a alimentación. A pesar de su antropofilia, las hembras hacen repastos sanguíneos en varios animales del ambiente. En el pasado encontramos innumerables referencias de infecciones en roedores y marsupiales.

Actualmente la nomenclatura "foco" se utiliza para hablar de un área geográficamente limitada, con el mecanismo de transmisión involucrando **Hombre-Can-Flebótomo** (Figura 4)

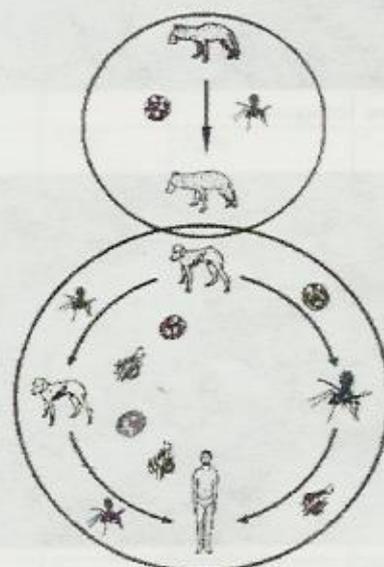


Figura 4: mecanismo de transmisión **Hombre-Can-Flebótomo** **Leishmaniosis Tegumentaria**

Existen diversas formas de lesiones en este tipo de Leishmaniosis, algunas de las cuales se muestran en las Figuras 5-8



Figura 5: Lesión única ulcerada franca



Figura 6: Forma Verrugosa



Figura 7: Lesión ulcero crostosa

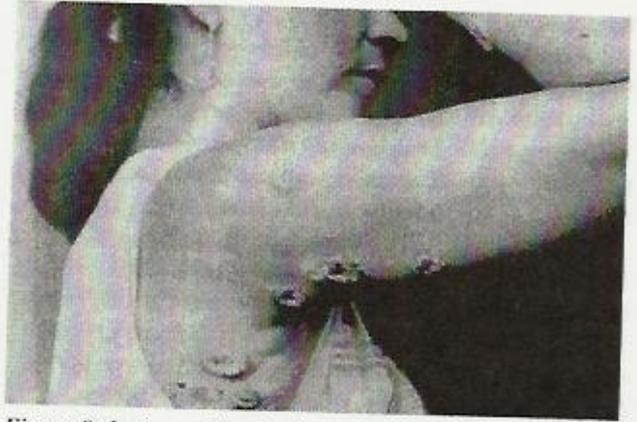


Figura 8: Lesiones diseminadas.

Leishmaniosis Visceral (LV)

Infecciones aparentes

La infección aparente puede surgir bajo las siguientes formas: aguda, oligosintomática, clásica, refractaria, oportunistica/asociada.

Forma Oligosintomática

Las formas oligosintomáticas, como el propio nombre indica, son aquellas cuya sintomatología es leve, pudiendo, muchas veces, pasar desapercibidas o fácilmente confundidas con otros procesos infecciosos de naturaleza benigna. Se diferencia de la forma inaparente en el sentido que acompaña síntomas detectables. La fiebre generalmente es baja o ausente. El paciente presenta poco compromiso del estado general, a pesar de las quejas de tos, diarrea, pérdida de peso y adinamia. El paciente generalmente se refiere a la adinamia como simplemente "desánimo". Generalmente la hepatomegalia está presente y la esplenomegalia, al contrario de lo que ocurre en las formas clásicas, está ausente o es poco expresiva.

Los agentes etiológicos del Calazar son protozoarios tripanosomatídeos del género *Leishmania*, que son parásitos intracelulares obligatorios en las células del sistema fagocítico mononuclear, con una forma flagelada o promastigota encontrada en el tubo digestivo del insecto vector, y otra aflagelada o amastigota en los tejidos de los vertebrados.

En Brasil, la *Leishmania* (*Leishmania*) *chagasi*, denominada en el pasado como *Leishmania donovani*, es la especie más comúnmente aislada de pacientes con Calazar (Figura 9)

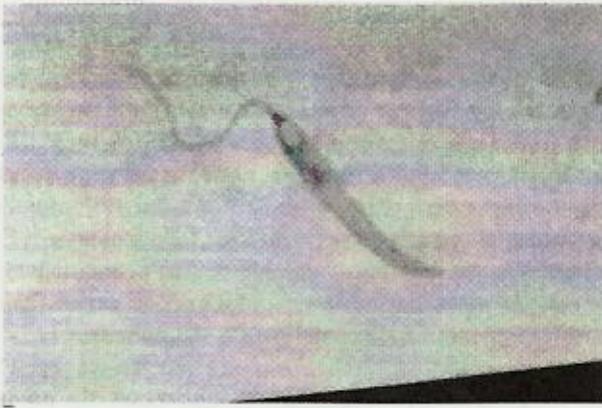


Figura 9: *Leishmania chagasi*

Diagnóstico-Tratamiento

El diagnóstico se debe hacer con mucho criterio y de la forma más precisa posible, por tratarse de una **enfermedad de notificación compulsoria**.

El Ministerio de Salud, por medio del Sistema Único de Salud – SUS, definió los procedimientos de la siguiente forma:

Nivel Primario (Puesto de Salud)

- Diagnóstico Clínico
- Tratamiento de primera línea
- Seguimiento primario

Nivel Secundario (Hospital Regional)

- Diagnóstico complementario de laboratorio
- Tratamiento de primera y de segunda línea
- Seguimiento secundario

Nivel Terciario (Hospital de referencia)

- Diagnóstico parasitológico e inmunológico
- Tratamiento de primera, segunda y tercera línea (Fármacos experimentales)
- Seguimiento terciario
- Aislamiento y caracterización de especies (cuando esté disponible)

Diagnóstico Complementario de Laboratorio

Las alteraciones de laboratorio son poco evidentes. El hemograma puede estar normal o reflejar alteraciones asociadas a la desnutrición, frecuentemente presentes en los individuos de áreas endémicas. La velocidad de hemossedimentación (VHS) está alta. Las alteraciones bioquímicas son poco expresivas. Los exámenes complementarios, por lo tanto, poco ayudan en la orientación de la investigación parasitológica. Las proteínas totales y fracciones generalmente están dentro

de los límites de normalidad. La reacción de formol-gel es negativa. Sin embargo, **la serología para detección de anticuerpos específicos antileishmania es, invariablemente, positiva y fundamental para el diagnóstico**. La intradermorreacción generalmente es negativa. Cuando es positiva, indica buen pronóstico, sin que, en la mayoría de los casos, sea necesario un tratamiento.

Diagnóstico Parasitológico

La investigación del parásito en la **crema leucocitaria** y aspirada de médula ósea tiene baja positividad, tanto en el examen directo como en el cultivo en medio de NNN. Pero, la biopsia hepática, cuando es posible, puede demostrar el parásito. El diagnóstico de las formas oligosintomáticas es hecho básicamente por medio de los hallazgos clínicos, de la serología positiva y de la intradermorreacción y se puede llevar a cabo en hospitales o laboratorios regionales con capacitación de nivel secundario.



Figura 10: Forma clásica

La forma clásica del Calazar (**Figura 10**), en general surge asociada a un cuadro de desnutrición severa (cabellos quebradizos, cejas alargadas, piel seca y edema de miembros inferiores) y se caracteriza por la presencia de fiebre irregular, anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipergamaglobulinemia, hipoalbuminemia y una voluminosa hepatoesplenomegalia. Los pacientes siempre presentan un cuadro clínico arrastrado, generalmente con más de 3 meses de evolución, generalmente asociado al importante compromiso del estado general, con acentuada palidez cutáneo-mucosa. También son frecuentes las manifestaciones hemorrágicas (epistaxis y "gengivorragia") e infecciones bacterianas de la piel y vías aéreas superiores. La ictericia eventualmente está presente.

El abdomen es voluminoso debido a la hepatoesplenomegalia.

Diagnóstico Complementario de Laboratorio

En la forma clásica del Calazar los exámenes de laboratorio evidencian anemia (hemoglobina inferior a 9 g%), trombocitopenia (plaquetas < 150.000 m³) y leucopenia con predominancia acentuada de células linfomonocitarias. Ocurre una fuerte inversión de la relación albumina/globulina, con estándares tan acentuados como los vistos en el mieloma múltiple. Las alteraciones están presentes, con aumento discreto de los niveles de las aminotransferasa (dos a tres veces los valores normales) y bilirrubinas. Las alteraciones del sedimento urinario, así como también de la urea y de la creatinina, pueden estar presentes. La reacción de formol-gel es positiva. Los títulos de anticuerpos específicos antileishmania son bastante positivos en diluciones superiores a 1/4.000. La intradermorreacción es negativa.

Diagnóstico Parasitológico

En esta presentación clínica de la enfermedad las leishmanias son fácilmente demostrables, ya sea por medio de su visualización directa en refregones de aspirado de bazo o médula ósea, o por medio de cultivo de los mismos tejidos en medio de NNN.

Diagnóstico de Laboratorio

En las infecciones inaparentes, el diagnóstico se hace por medio de serología o por prueba de la intradermorreacción positiva. Deberá tenerse en cuenta que los títulos de anticuerpos en general son bajos y que pueden permanecer positivos por tiempo indeterminado. Podemos confundir los pacientes curados o portadores de *L. tegumentaria*. El diagnóstico de laboratorio complementario consiste en la serología para detección de anticuerpos específicos antileishmania fundamental para el diagnóstico.

El diagnóstico parasitológico, que consiste en la investigación del parásito en la "crema leucocitaria" y aspirado de la médula ósea, tiene baja positividad, tanto en el examen directo como en el medio de cultivo. Se podrá recurrir, aún, cuando sea necesario, a la biopsia hepática.

Diagnóstico Clínico

Se basa en relato de tos y diarrea intermitente por más de tres semanas, en general debiéndose proceder a un diferencial de procesos virales y parasitosis intestinales. Fundamentalmente se basa en fiebre por más de dos semanas, visceromegalias (hígado y bazo). En la forma aguda, la hemossedimentación está muy alta (>50mm) y la serología para detección de anticuerpos antileishmania está bastante positiva, con valores superiores a 1:256. Pacientes en estado avanzado de la enfermedad en la forma clásica, además de estar asociada a un cuadro de desnutrición (cabellos

TABLA 1
Diagnóstico Serológico del Calazar
Comparación de las pruebas de detección de anticuerpos

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Equipo	Estabilidad	Aplicación en Campo	Prod. Reagentes
DAT	100%	95%	Microplacas	Cuestionable	Dudosa	difícil
IFA	98%	70%	Microscopio	Buena	Imposible	Fácil
Elsa Clásico	100%	95%	Lectura óptica	Buena	Dudosa	Fácil
Dot-Elsa	100%	90%	Nitrocelulosa	Cuestionable	Dudosa	difícil
Elsa Pt A	100%	95%	Visual	Fácil	Fácil	Fácil
Fast-Elsa	100%	95%	Visual	Fácil	Fácil	Fácil

Prueba	Cantidad de AG	Tiempo de Reacción	Perfeccionamiento	Automación	Polevalencia	Rendimiento
DAT	5x10 ⁷ cels/ml	24 horas	difícil	Complicada	Si	Razonable
IFA	50 p/campo	2 horas	difícil	Complicada	No	Bueno
Elsa Clásico	10 g/ml	2 horas	Posible	Fácil	No	Bueno
Dot-Elsa	11,7 mg/ml	2 horas	Posible	Complicada	Si	Razonable
Elsa Pt A	50 ng	1 hora	Posible	Fácil	Si	Óptimo
Fast-Elsa	5-10 ng/ml	15 minutos	Posible	Fácil	Si	Excelente

B. Se ha demostrado la eficacia clínica y la cura micológica en un extenso número de infecciones fúngicas graves, incluyendo Candidiasis, Criptococosis y Aspergilosis invasiva en pacientes inmunosuprimidos y neutropénicos. Entre ellos hay pacientes transplantados de médula ósea y órganos sólidos, niños con enfermedades hematológicas malignas y pacientes con SIDA. Los porcentajes de cura micológica con AmBisome fueron destacados (TABLA III). Los resultados que se obtuvieron son mejores que los que se consiguieron con otras formulaciones de la Anfotericina.

Las consecuencias económicas de las diferencias en los porcentajes de erradicación o cura micológica en general y en el caso de Aspergilosis y Criptococosis son reflejados con base en un mayor número de pacientes que al no curarse pueden fallecer.

Como es muy difícil cuantificar el costo de una vida, el fármaco que ofrezca los porcentajes de cura más altos será

más barato que él que no puede ofrecer esta seguridad. En el caso de Aspergilosis y Criptococosis, cuando la diferencia es de hasta el 25% entre los pacientes que se curan o no con éste o con aquel producto, y tratándose de enfermedades consideradas mortales si no son curadas, las consideraciones económicas son secundarias.

En el caso de infecciones fúngicas graves, en pacientes críticos la eficacia de un fármaco es medida directamente por la capacidad de salvar vidas o no.

Cuando la eficacia de un fármaco es medida por su capacidad de salvar vidas resulta evidente la relación costo eficacia.

Eficacia: en las tablas IV y V se presentan resultados experimentales de éxito Clínico encontrado con AmBisome y con Abelcet, respectivamente

TABLA 3
Erradicación Micológica

Patógeno	Anfo B Liposomal AmBisome*	ABLC Abelcet	ABCD Amphocii**
Candidiasis	79%	70%***	49%
Aspergilosis	87%	47%***	16%
Criptococosis	67%	42%* 0	45%

* % promedio de 9 ensayos clínicos en la etapa II (n=147)

** % promedio de ensayo clínico (n=168)

***% promedio reportado en un ensayo multicéntrico en la etapa II (n=225)

* 0 % reportados en un ensayo comparativo randomizado ante la Anfo B

TABLA 4
Exito clínico de AmBisome en infecciones confirmadas (estudios etapas II y III)

Estudio	Infección Confirmada	% de Cura o Mejoría
Ringden et al 1991 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Candidiasis n=25	84%
Ringden et al 1993 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Candidiasis n=5	80%
Kuse et al 1993 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Candidiasis n=18 Aspergilosis n=12	80%
Mills et al 1994 (Pacientes Neutropénicos)	Aspergilosis n=17	77%
Chopra et al 1991 (Pacientes Neutropénicos)	Apergilosis n=5	60%
Ellis et al 1991 (Pacientes Neutropénicos)	Aspergilosis n=89	55%
Hood et al 1993 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Aspergilosis n=7	71%
Coker et al 1993	Criptococosis n=23	78%
Viviani et al 1992	Criptococosis n=7	86%

El abdomen es voluminoso debido a la hepatoesplenomegalia.

Diagnóstico Complementario de Laboratorio

En la forma clásica del Calazar los exámenes de laboratorio evidencian anemia (hemoglobina inferior a 9 g%), trombocitopenia (plaquetas < 150.000 m³) y leucopenia con predominancia acentuada de células linfomonocitarias. Ocurre una fuerte inversión de la relación albumina/globulina, con estándares tan acentuados como los vistos en el mieloma múltiple. Las alteraciones están presentes, con aumento discreto de los niveles de las aminotransferasa (dos a tres veces los valores normales) y bilirrubinas. Las alteraciones del sedimento urinario, así como también de la urea y de la creatinina, pueden estar presentes. La reacción de formol-gel es positiva. Los títulos de anticuerpos específicos antileishmania son bastante positivos en diluciones superiores a 1/4.000. La intradermorreacción es negativa.

Diagnóstico Parasitológico

En esta presentación clínica de la enfermedad las leishmanias son fácilmente demostrables, ya sea por medio de su visualización directa en refregones de aspirado de bazo o médula ósea, o por medio de cultivo de los mismos tejidos en medio de NNN.

Diagnóstico de Laboratorio

En las infecciones inaparentes, el diagnóstico se hace por medio de serología o por prueba de la intradermorreacción positiva. Deberá tenerse en cuenta que los títulos de anticuerpos en general son bajos y que pueden permanecer positivos por tiempo indeterminado. Podemos confundir los pacientes curados o portadores de *L. tegumentaria*. El diagnóstico de laboratorio complementario consiste en la serología para detección de anticuerpos específicos antileishmania fundamental para el diagnóstico.

El diagnóstico parasitológico, que consiste en la investigación del parásito en la "crema leucocitaria" y aspirado de la médula ósea, tiene baja positividad, tanto en el examen directo como en el medio de cultivo. Se podrá recurrir, aún, cuando sea necesario, a la biopsia hepática.

Diagnóstico Clínico

Se basa en relato de tos y diarrea intermitente por más de tres semanas, en general debiéndose proceder a un diferencial de procesos virales y parasitosis intestinales. Fundamentalmente se basa en fiebre por más de dos semanas, visceromegalias (hígado y bazo). En la forma aguda, la hemosedimentación está muy alta (>50mm) y la serología para detección de anticuerpos antileishmania está bastante positiva, con valores superiores a 1:256. Pacientes en estado avanzado de la enfermedad en la forma clásica, además de estar asociada a un cuadro de desnutrición (cabellos

TABLA I
Diagnóstico Serológico del Calazar
Comparación de las pruebas de detección de anticuerpos

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Equipo	Estabilidad	Aplicación en Campo	Prod Reagentes
DAT	100%	95%	Microplacas	Cuestionable	Dudosa	difícil
IFA	98%	70%	Microscopio	Buena	Imposible	Fácil
Elisa Clásico	100%	95%	Lecture óptica	Buena	Dudosa	Fácil
Dot-Elisa	100%	90%	Nitrocelulosa	Cuestionable	Dudosa	difícil
Elisa Pt A	100%	95%	Visual	Fácil	Fácil	Fácil
Fast-Elisa	100%	95%	Visual	Fácil	Fácil	Fácil

Prueba	Cantidad de AG	Tiempo de Reacción	Perfeccionamiento	Automación	Poivalencia	Rendimiento
DAT	5x10 ⁷ cels/ml	24 horas	difícil	Complicada	Si	Razonable
IFA	50 p/campo	2 horas	difícil	Complicada	No	Bueno
Elisa Clásico	10 g/ml	2 horas	Posible	Fácil	No	Bueno
Dot-Elisa	11.7 mg/ml	2 horas	Posible	Complicada	Si	Razonable
Elisa Pt A	50 ng	1 hora	Posible	Fácil	Si	Óptimo
Fast-Elisa	5-10 ng/ml	15 minutos	Posible	Fácil	Si	Excelente

quebradizos, piel seca y edema en los miembros inferiores), presentan fiebre irregular, anemia, leucopenia, plaquetopenia, hipergamaglobulinemia e hipoalbuminemia.

Con una cierta frecuencia también presentan manifestaciones hemorrágicas (epistaxis y "gengivorragia") e infecciones bacterianas de piel y vías aéreas superiores. El abdomen es voluminoso por causa de la hepatoesplenomegalia.

Imunofluorescencia Indirecta con Antígeno de Promastigotas (FIOCRUZ) Inst. Manguinhos - Brasil

Principio:

El "antígeno de Manguinhos" se utiliza para la detección de anticuerpos anti*Leishmania* chagasi (visceral) y *Leishmania brasiliensis* (cutánea). Ha presentado resultados bastante satisfactorios en el diagnóstico de la leishmaniosis visceral humana y canina.

Consiste en la reacción inicial de sueros con parásitos (*Leishmania*), fijados en láminas de microscopía para fluorescencia. En la etapa siguiente, se utiliza en conjugado fluorescente (isotianato de fluoresceína).

En la **tabla I** se presenta una comparación de las Pruebas de Detección de anticuerpos más frecuentemente utilizadas

Maniobra Estetoacústica para Verificación de la Hepatosplenomegalia

Esta es una maniobra propedéutica simple que asocia una percusión a la auscultación con estestocopio. Es útil para verificar la visceromegalia cuando el paciente es poco cooperativo, sobre todo en niños que lloran.

Aspiración Esplénica

La aspiración esplénica sólo la deben realizar médicos que ya fueron entrenados. A todos los pacientes que sean sometidos a la aspiración esplénica se les debe informar el procedimiento. Su cooperación es fundamental. En niños chicos, no cooperativos, es imprescindible la maniobra de contención.

Evaluación clínica previa: Pacientes con manifestaciones hemorrágicas no deben ser sometidos a la punción esplénica. El bazo debe estar como mínimo 3 cm abajo del reborde costal izquierdo.

Evaluación previa de laboratorio:

1) tiempo de coagulación y sangramiento

2) tiempo de protrombina (opcional)

3) conteo de plaquetas

El tiempo de coagulación y sangramiento debe estar normal y las plaquetas no deben estar abajo de 40.000 células/mm³. El tiempo de protrombina debe pasar los 5 minutos de control, es decir, su actividad debe ser superior al 60%.

EVOLUCIÓN DE LAS FARMACOS

En 1913 Gaspar Viana utilizó por primera vez los **compuestos antimoniales trivalentes**. En la década de los 40 se introdujeron los **derivados pentavalentes** y desde ese momento se ha considerado como la primera elección en el tratamiento.

En Brasil, el antimonio de N-metil-glucamina en la concentración de 85mg/ml inyectable es comercialmente conocido como Glucantime, y también producido con el mismo nombre en Italia, España y Francia. Del mecanismo de acción se sabe que actúa en las formas amastigotas del parásito, inhibiendo su actividad glicólica y la vía oxidativa de ácido grasos. Estudios farmacocinéticos muestran que estos compuestos son rápidamente eliminados en la circulación, con una vida promedio de 2 horas, excretando por medio de los riñones. De los efectos colaterales el más importante es la acción sobre el aparato cardiovascular que, con el pasar del tiempo, se traduce en disturbios de repolarización (inversión y achatamiento de ondas T del espacio QT). Tras el 20^a día de tratamiento se aconseja un seguimiento cardíaco diario y en caso de arritmias se deberá suspender el medicamento inmediatamente. Otros efectos indeseables son la pancreatitis, dolor abdominal y anorexia.

En 1939, Adams y York introdujeron en la práctica **Diamidinas aromáticas** - diamidina - estilbena, y posteriormente Napier, en 1942, también las utilizó en los casos resistentes a los antimoniales. Después surgieron trabajos sobre **Pentamidina** o **Diamidinafenoxipentana** - Isotionato de pentamidina (Lomidina) y **Stilbamidina**, o diamidina - estilbena, aún mucho más tóxica que la pentamidina.

Disponibilidad de los Medicamentos

La OMS/OPAS relacionó las siguientes, en disponibilidades internacionales, sus respectivos laboratorios fabricantes y países.

- **Antimoniales Pentavalentes**
- Stibogluconato de sodio (100mg/ml) - (Welcome) - Inglaterra

- Antimoniato de Meglumina (85mg/ml) - (Rhodia) - Italia, Francia, Brasil y España
- Gluconato sódico de antimonio (100mg/ml) - (Albert Davis Ltda y Anoco Pharmaceuticals) - India
- **Fármacos de Segunda Elección**
- Anfotericina B (50mg/unidad) - (Bristol Myers Squibb) - Inglaterra, Francia y Brasil
- Sulfato de aminosidina (500mg/unidad) - (Farmacia Upjohn) - Italia
- Isotionato de pentamidina (200mg/unidad) - (Sedafarme) - Francia

La **Fundación Nacional de Salud incluye para tratamiento alternativo:** Anfotericina B, Pentamidina, Aminosidina e Inmunomodulares (Interferon Gama y GM-CSF) y, por último, la **Anfotericina B liposomal (AmBisome)**, todos con la recomendación de uso apenas en hospitales de nivel terciario.

Anfotericina B (Fungizon) es un fármaco eficaz que actúa tanto en las formas promastigotas como amastigotas del parásito. El mecanismo de acción ocurre por medio de la relación con esteroides (ergosterol o episterol), componentes de la membrana plasmática de la *Leishmania*. A pesar de su eficacia, su uso aún es bajo por causa de su toxicidad.

En los casos de resistencia a los antimoniales se debe usar una dosis total de 15-25 mg/kg de peso. El Fungizon es presentado en frascos con 50mg, liofilizado (desoxicolato de sodio).

Los registros de los efectos colaterales son innumerables y bastante frecuentes, destacándose, durante la infusión, cefalea, fiebre, calofríos, astenias, dolores musculares y articulares, vómitos e hipotensión. Por ser altamente tóxica para las células del endotelio vascular, la flebitis es un efecto común y las alteraciones cardiovasculares son atribuidas a la sobrecarga hídrica y a la hipo o hiperpotasemia que podrá ocurrir en una infusión rápida. También consta la referencia de que si la infusión es muy rápida podrá ocurrir paro cardíaco.

También se describieron alteraciones como incomodidad respiratoria, disnea y cianosis. Las complicaciones más importantes son las renales, en los más variados grados de compromiso renal, de las cuales sufren prácticamente todos los pacientes a lo largo del tratamiento.

Pentamidina (Pentacinate, Pentan) es una diamidina aromática, anteriormente utilizada en el tratamiento de la *Pneumocystis Carinii*. Aún no se conoce totalmente su mecanismo de acción, pero parece estar relacionado a la inhibición del RNA polimerasa, función ribosomal y síntesis de proteínas y fosfolípidos, atribuyéndose su efecto leishmanicida a su unión selectiva al DNA del cinetoplasto de la *Leishmania*, causando,

consecuentemente, edema y paro de su función.

Los efectos colaterales comúnmente encontrados son: anorexia, náusea, dolor abdominal, hipoglicemia prolongada, taquicardia y otras arritmias, pancreatitis e insuficiencia renal.

La **Aminodisina** (Gabbromicina) se trata de un antibiótico aminoglicosideo de amplio espectro, utilizado experimentalmente en 1961 en el tratamiento de leishmaniosis, en Kenia. En Brasil, la experiencia se restringe a un único caso de paciente refractario, con tratamiento con antimoniales, interferon gama y anfotericina B.

El Paciente fue tratado con aminosina 20mg/kg/día IM en dos series de 20 días, con el mismo tiempo de intervalo. Evaluado tras 20 días del término del tratamiento, el paciente no presentaba signos de recidiva de la enfermedad.

Sus efectos colaterales son semejantes a los descritos para los otros aminoglicosideos e incluyen ototoxicidad, pudiendo causar sordera irreversible y nefrotoxicidad, en general reversible tras la suspensión de la droga.

Inmunomoduladores (Interferon y GM-CSF) como adyuvantes en el tratamiento de L.V. Basado en estudios "in vitro" e "in vivo" llevados a cabo durante el estado de la enfermedad, y en alteraciones del sistema inmune del hospedero, que serían responsables por la persistencia del parásito y la progresión de la enfermedad, surgió la idea de usar esas drogas.

En estudios realizados por Badaró y Cols se trataron 17 pacientes con la asociación de antimoniales más el interferon. De ellos, 8 en la forma de antimonio-resistente (grupo I) y 9 vírgenes de tratamiento (grupo II). A los dos grupos se les asoció antimoniales, con un tiempo mínimo de tratamiento de 10 días y máximo dependiendo de la respuesta parasitológica del paciente. Se constató el 75% de cura para el grupo I y el 89% para el grupo II. Todos los pacientes que no respondieron a esta asociación fueron curados con anfotericina B, excepto 1 que se curó con aminosidina.

Los principales efectos colaterales relacionados fueron fiebre moderada, sensación de "hormigueo" en el lugar de la aplicación, adinamia, mialgia y cefalea.

Hasta Badaró y Cols, considerando el GM-CSF (Leucomax) como un factor estimulador de granulocitos y macrófagos que promueve la liberación medular de granulocitos y células linfomononucleares en pacientes granulocitopénicos, usaron el producto como coadyuvante de los antimoniales, obteniendo como resultado el

aumento significativo del número de leucocitos y la disminución de los índices de infecciones secundarias de los pacientes que recibieron el GM-CSF en relación al otro grupo que no recibió esta preparación.

NUEVAS FORMULACIONES – VEHÍCULOS

A partir de 1962, con el advenio de la constatación por medio de la microscopía electrónica, se descubrieron y evaluaron los **liposomas**.

Con esta nueva concepción (partículas de grasa envolviendo el fármaco) (**Figura 11**), se entra en una nueva era, en relación con la vida media, farmacocinética, efectividad, toxicidad, etc., utilizando esta nueva tecnología posteriormente también en la compatibilización de las formulaciones cosméticas.

Uno de los primeros medicamentos probados fueron los antimoniales. Preconizada como dosis eficaz (DE90) – 0,3mg/kg, era mil veces más activa que antimoniales aisladamente en tratamiento de la leishmaniosis experimental en hámster. Posteriormente, se abandonaron los estudios de esta asociación debido a la alta toxicidad.

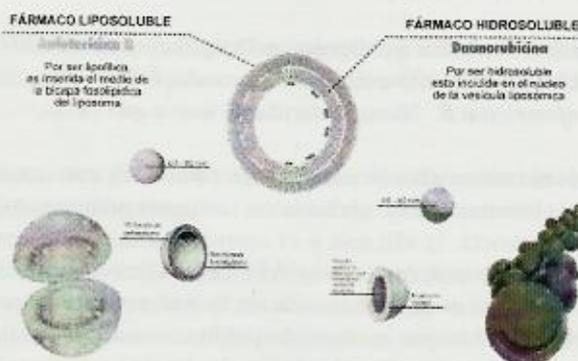


Figura 11: Vesículas Liposomales de fármacos liposolubles e hidrosolubles

Anfotericina B

La primera preparación experimental presentó una (DE90) 0,7mg/kg semejante a la (DE90) de 1,5 mg/kg en relación a la anfotericina B convencional (fungizon) en experimentos con hámsteres.

La anfotericina B – antibiótico macrocíclico poliémico producido por **Streptomyces Nodosus** – hoy es legalmente utilizada como fungicida. Tenemos, además

de la anfotericina B convencional, otros 03 productos con nuevas formulaciones, el **AmBisome-liposomal**, el Anfocil-coloidal y el Abelcet-Complejo Lipídico.

Tecnología de Preparaciones con Dobles Capas Lipídicas y Liposomas

La Anfotericina B es una molécula anfipática. Moléculas anfipáticas son repelidas por el agua de un lado (el lado hidrofóbico o cola de la molécula) y atraídas por el agua del otro lado (el lado hidrofílico o cabeza de la molécula).

Existen muchas moléculas anfipáticas presentes en la naturaleza, incluyendo el tipo conocido como fosfolípidos. Cuando están en solución acuosa, estas moléculas se disponen entre sí de forma a minimizar cualquier contacto entre las moléculas de agua y sus colas hidrofóbicas. Una de las formas más simples de hacerlo es la formación de una “doble capa lipídica”, en la cual dos capas de moléculas anfipáticas se disponen una al lado de la otra. Todas las moléculas presentes en una capa están alineadas con sus colas indicando hacia la otra capa. Estando dispuestas así, todas las colas hidrofóbicas están resguardadas del contacto con moléculas de agua por la presencia de las colas de la otra capa.

Los fosfolípidos forman la estructura básica de las membranas celulares. Estas membranas son dobles capas lipídicas compuestas básicamente por fosfolípido y colesterol. El colesterol le confiere rigidez a la estructura, siendo que su presencia o ausencia afecta las propiedades de la membrana.

Cuando el fosfolípido seco se mezcla al agua se forma una doble capa lipídica. Proporcionándole las condiciones adecuadas, la doble capa se cierra alrededor de sí misma, formando una pequeña esfera hueca o vesícula, que se asemeja a una membrana celular vacía dentro de la cual hay un poco de medio acuoso.

Fosfolípidos

Los liposomas pueden ser preparados a partir de una variedad de lípidos anfipáticos, de los cuales los fosfolípidos son los más comúnmente empleados. Los fosfolípidos se originan del ácido L. fosfatídico.

El ácido fosfatídico es semejante al glicerol, pero una de sus posiciones alfa sobre la molécula es esterificada por el ácido fosfórico, mientras que otras dos posiciones lo son por los ácidos grasos.

El grupo hidroxilo del fosfato es esterificado por uno de

los alcoholes mencionados a continuación: colina, etanolamina, inositol, serina, glicerol o inositol fosforilado.

El ácido fosfórico/grupo éster constituye de esa forma la cabeza hidrofílica polar de la molécula, mientras que los ácidos grasos forman dos colas hidrofóbicas. Los fosfolípidos son denominados de acuerdo a los ácidos grasos y alcoholes que los componen.

Por ejemplo: un fosfolípido compuesto por dos cadenas de ácido láurico, ácido fosfatídico y colina es denominado dilaurilfosfatidilcolina.

La cadena y la cabeza polar son importantes para determinar las propiedades del fosfolípido y el tipo de liposomas que forman.

Bases para la aplicación clínica de los Liposomas

Después que son creados, los liposomas pasaron a suscitar un gran interés en la industria farmacéutica. Una molécula frágil o tóxica puede ser mantenida en el interior de la doble capa lipídica de un liposoma (drogas hidrofílicas) o ser incorporada a la estructura de la doble capa (drogas lipofílicas, como por ej. la anfotericina B). Esa manipulación trae innumerables ventajas potenciales en lo que se refiere a la protección de un fármaco inestable contra la acción del organismo, pudiendo también proteger el organismo de un fármaco tóxico o aún dirigiendo un fármaco a blancos específicos, que presenten afinidad por el liposoma.

El área de mayor interés ha sido la quimioterapia – tanto en la liberación de principios activos citotóxicos, como de agentes antimicrobianos.

En lo que se refiere a la infección, la concentración de los liposomas en el interior de la corriente sanguínea, junto con su afinidad por el sistema reticuloendotelial y el potencial en penetrar a través de capilares inflamados, es caracterizada como un factor útil en lo que se refiere a dirigir esos productos en relación a los microorganismos invasores.

De este modo, con la incorporación de esta tecnología de los liposomas en las formulaciones farmacéuticas y, en este caso, como vehículo de la Anfotericina B, tenemos medicamento para el tratamiento de la leishmaniosis en pacientes refractarios a los antimoniales, sin los diversos inconvenientes de los efectos colaterales en relación a la Anfotericina B convencional, inclusive la nefrotoxicidad. **El medicamento es conocido como AmBisome, 50mg, inyectable, presentado bajo la forma de polvo liofilizado.**

Formulaciones de Anfotericina B

Comparación de Costos de Tratamiento Diversos

Datos de Ensayo Etapa II

La evaluación más objetiva publicada sobre la comparación de costos de tratamiento con las nuevas formulaciones de la Anfotericina B la hicieron los Drs. Tollemar y Rindigen, del Hospital Huddinge en Estocolmo, Suecia. La metodología del estudio es una meta-análisis comparativa. Este tipo de estudio estadístico retrospectivo tiene gran valor cuando es hecho con rigor científico y se establecen criterios de inclusión claros y definidos.

En algunas patologías concretas, con escasa casuística, el meta-análisis sirve para reunir un número de casos clínicos que cumplen los mismos criterios de inclusión de distintas variables que se deben analizar para que tengan un significado estadístico. Este estudio se concentra en el análisis de costo económico derivado del uso directo de cada formulación de Anfotericina B. No se analizan variables como premedicación, días de hospitalización, tratamiento de complicaciones secundarias al uso de fármaco, etc.

Este artículo fue publicado en *Drug Safety* 13 (4):207-218 Octubre 1995 e titulado: *Formulações lipídicas da Anfotericina B: Menos toxicidade, mas a que custo.*

Los autores realizaron una revisión profunda y minuciosa de la literatura publicada hasta ese momento y compararon la tolerancia, la eficacia y el costo del tratamiento con AmBisome, Amphocil y Abelcet. Afirman que el AmBisome es la formulación de la Anfotericina B que presenta el mayor número de publicaciones y datos de seguridad y eficacia, y fue utilizado durante más de seis años en diversos centros hospitalarios del mundo.

En contrapartida, son escasos los datos publicados sobre formas no convencionales de la Anfotericina B que no utilizan Liposomas como vehículo de transporte, sino preparaciones con suspensión o dispersión lipídicas.

Tollemar afirma que el número de reacciones adversas observadas con el AmBisome es mínimo y que prácticamente ninguna es aguda, por lo tanto no requiere el uso de dosis iniciales como prueba, el aumento gradual de las dosis, ni la premedicación. También afirma que el surgimiento de anomalías de la función renal, aún cuando está asociado a ciclosporinas, es muy bajo.

Al contrario, el uso de la dispersión coloidal de la Anfotericina B (ABCD) Amphocil fue asociado a

reacciones adversas semejantes a las encontradas con la Anfotericina B convencional, aunque con menos frecuencia, pero se han descrito efectos secundarios agudos en más del 50% de los pacientes en estudio multicéntrico, lo que ocasionó una advertencia por parte del Ministerio de Salud Inglés en los que se refiere a los riesgos de anafilaxia con Amphocil, recomendándose que la medicación no debe ser administrada en infusión con dosis superiores a 1mg/kg/h. Según los informes de un estudio, se observó un aumento de la creatinina sérica en el 51% de los pacientes, con consecuente deterioro de la función renal.

Tollema también describe que la información sobre el uso del complejo lipídico de la Anfotericina B (ABLCL) Abelcet es limitado, ya que existen pocas publicaciones, principalmente los resúmenes de comunicaciones presentadas en congresos. En estas comunicaciones consta que se ha observado un perfil de toxicidad aguda muy parecido al de la Anfotericina B convencional, siendo necesario, por lo tanto, la administración de premedicación. La toxicidad renal es más baja que la de la Anfotericina B convencional, pero los médicos que la han utilizado informan que ocurrieron aumentos significativos de la creatinina sérica e insuficiencia renal en pacientes tratados con Abelcet.

El análisis de la eficacia de AmBisome y los costos de tratamiento en micosis confirmadas se obtuvieron de 9 artículos publicados en revistas internacionales donde se registró un total de 147 infecciones confirmadas. El uso de AmBisome, en la mayoría de los casos, fue un tratamiento de rescate o segunda elección. Las dosis promedio acumuladas fueron de 2,8 gramos (variación de 0,7 a 4,4 gramos), con duración promedio de tratamiento de 24 días (variación de 12 a 28 días). El promedio de cura micológica fue del 70% en el total de 147 episodios y los detalles que se obtuvieron por patógeno están en la **Tabla II**. Conste también que en micosis confirmadas en condiciones clínicas similares los índices de cura con la Anfotericina B convencional fueron del 20% al 40%.

Los detalles de dosis y de respuesta a la cura micológica están en La Tabla I. En relación al Abelcet, Tollema indica que en todos los estudios disponibles se utilizaron dosis de 5 mg/kg/día durante aproximadamente 4 semanas, es decir, un paciente con 70 kg utilizaría aproximadamente 9,7 gramos de Abelcet. En tres estudios donde están descritas dosis acumuladas específicas se utilizaron 8,3 gramos y la respuesta que se obtuvo en relación a la erradicación micológica en términos generales fue un promedio del 63%.

En un estudio realizado por EBMT (European Group for blood and Marrow Transplantation) y por EORTC (European Organization for the Research in the Treatment of Cancer) se observó una incidencia de infecciones fúngicas invasivas del 11,2% en pacientes transplantados de médula ósea, con un índice de mortalidad asociada entre el 58% y el 76% al tratamiento considerado elegido hasta el momento, es decir, de Anfotericina B, teniendo una justa relación costo/eficacia, pero el aumento del índice terapéutico de estas medicaciones ha sido probado y está bien documentado apenas para la Anfotericina B liposomal (AmBisome).

Esta es la primera publicación en la cual se compara directamente en conjunto estos productos desde el punto de vista clínico y económico.

De acuerdo a los resultados observados, el AmBisome es la medicación más segura y la más utilizada, así como también es la más eficaz dosis a dosis. Además, el costo de tratamiento de pacientes con micosis sistémicas con AmBisome no es más caro que el costo con los preparados lipídicos de Anfotericina B que tienen precios unitarios inferiores al del AmBisome.

Eficacia Micológica y Clínica

De todas las formulaciones lipídicas de la Anfotericina B, la forma liposómica AmBisome ha sido objeto del mayor número de publicaciones en comparación a las otras formulaciones no convencionales de la Anfotericina

TABLA 2

	AmBisome	ABLCL (Abelcet)		ABCD (Amphocil)
Nº de Estudios en Pacientes con infección	9	3	1	
Fúngica confirmada	(147)	(83)	(225)	(168)
Dosis acumuladas (g)	2,8 (promedio)	8,3 (promedio)	No suministrado	3,96 (promedio)
Cura micológica	70%	63%	55%	55%
Cándida	79%	-	70%	49%
Aspergillus	67%	-	47%	16%
Cryptococcus	67%	-	-	45%
Otros	50%	-	-	43%

B. Se ha demostrado la eficacia clínica y la cura micológica en un extenso número de infecciones fúngicas graves, incluyendo Candidiasis, Criptococosis y Aspergilosis invasiva en pacientes inmunosuprimidos y neutropénicos. Entre ellos hay pacientes transplantados de médula ósea y órganos sólidos, niños con enfermedades hematológicas malignas y pacientes con SIDA. Los porcentajes de cura micológica con AmBisome fueron destacados (TABLA III). Los resultados que se obtuvieron son mejores que los que se consiguieron con otras formulaciones de la Anfotericina.

Las consecuencias económicas de las diferencias en los porcentajes de erradicación o cura micológica en general y en el caso de Aspergilosis y Criptococosis son reflejados con base en un mayor número de pacientes que al no curarse pueden fallecer.

Como es muy difícil cuantificar el costo de una vida, el fármaco que ofrezca los porcentajes de cura más altos será

más barato que el que no puede ofrecer esta seguridad. En el caso de Aspergilosis y Criptococosis, cuando la diferencia es de hasta el 25% entre los pacientes que se curan o no con éste o con aquel producto, y tratándose de enfermedades consideradas mortales si no son curadas, las consideraciones económicas son secundarias.

En el caso de infecciones fúngicas graves, en pacientes críticos la eficacia de un fármaco es medida directamente por la capacidad de salvar vidas o no.

Cuando la eficacia de un fármaco es medida por su capacidad de salvar vidas resulta evidente la relación costo eficacia.

Eficacia: en las tablas IV y V se presentan resultados experimentales de éxito Clínico encontrado con AmBisome y con Abelcet, respectivamente

TABLA 3
Erradicación Micológica

Patógeno	Anfo B Liposomal AmBisome*	ABLC Abelcet	ABCD Amphocil**
Candidiasis	79%	70%***	49%
Aspergilosis	67%	47%***	16%
Criptococosis	67%	42%* 0	45%

* % promedio de 9 ensayos clínicos en la etapa II (n=147)

** % promedio de ensayo clínico (n=168)

***% promedio reportado en un ensayo multicéntrico en la etapa II (n=225)

* 0 % reportados en un ensayo comparativo randomizado ante la Anfo B

TABLA 4
Exito clínico de AmBisome en infecciones confirmadas (estudios etapas II y III)

Estudio	Infección Confirmada	% de Cura o Mejoría
Ringden et al 1991 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Candidiasis n=25	84%
Ringden et al 1993 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Candidiasis n=5	80%
Kuse et al 1993 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Candidiasis n=18 Aspergilosis n=12	80%
Mills et al 1994 (Pacientes Neutropénicos)	Aspergilosis n=17	77%
Chopra et al 1991 (Pacientes Neutropénicos)	Aspergilosis n=5	60%
Ellis et al 1991 (Pacientes Neutropénicos)	Aspergilosis n=89	55%
Hood et al 1993 (Pacientes Inmunosuprimidos)	Aspergilosis n=7	71%
Coker et al 1993	Criptococosis n=23	78%
Viviani et al 1992	Criptococosis n=7	86%

Tolerancia y Seguridad

La limitada e infrecuente incidencia de efectos secundarios agudos de AmBisome es una diferencia significativa en relación a otras formulaciones de Anfotericina B. El desarrollo de fiebre, calofríos o náuseas muy raramente se observó con el uso de AmBisome, pudiendo, por lo tanto, ser administrado por infusión I.V. rápida, sin necesidad de dosis de prueba o premedicación. Lo que no es el caso de otras formulaciones de Anfotericina B; con el uso de Abelcet los relatos de calofríos y fiebres son de aproximadamente el 69%, siendo necesaria una prueba y el uso de premedicación. La **Tabla VI** que se

presenta a continuación muestra las diferencias de tolerancia y seguridad.

El manejo y el tratamiento de los efectos secundarios asociados y mayores medidas de tratamiento con otras formulaciones lipídicas y no con AmBisome constituyó un costo adicional que supone:

- 1 - Mayor utilización del tiempo de una enfermera para vigilar el paciente.
- 2 - Reducción de la posibilidad de uso en hospitales/día para el tratamiento de infecciones que no requieren hospitalización.

TABLA 5
Exito clínico de Abelcet en infecciones confirmadas (estudios Fase II y III)

Estudio	Infección Confirmada	% de Cura o Mejoría
Anaisse et al 1995 (Pacientes no Neutropénicos)	Candidiasis n=124	65%
Hiemenz et al 1995 (Pacientes Neutropénicos)	Candidiasis n=10 Aspergilosis n=5	60% 60%
Hiemertz et al 1994 (Pacientes no Neutropénicos)	Aspergilosis n=151	40%
Lister et al 1994	Aspergilosis n=16 Candidiasis n=12	69% 67%
Hiemenz et al 1994 (Pacientes Hematológicos)	Candidiasis n=20 Aspergilosis n=11	75% 45%
Walsh et al 1994 (No todas fueron confirmadas)	Candidiasis n=67 Aspergilosis n=72 Criptococosis n=10	78% 60% 60%
Wingard et al 1994 (Pacientes de TMO)	Candidiasis n=6 Aspergilosis n=11	67% 45%

TABLA 6
Resultados comparativos de tolerancia y seguridad entre diferentes medicamentos

	AmBisome General n=126	AmBisome Neutropénico n=116	Abelcet General n=556	Abelcet General n=8	Abelcet Neutropénico n=28	Amphocil General n=277
Dosis máxima diaria en el estudio mg/kg	5,0	5,0	5,0	5,6	5,6	4,0
Efectos secundarios suaves de la etapa aguda	9,8%	4%	*	37,5	32%	*
Calofríos	0,75%	<1%	18%	37,5%	21,4%	20%
Fiebre	<1%	<1%	14%	25%	17,9%	40%
Náuseas / Vómitos	2,2%	0%	20%	37,5%	22%	20%
Dolor de cabeza	0,7%	0%	6%	12,5%	7,1%	8%

Efectos Secundarios Graves

	AmBisome General n=126	AmBisome Neutropénico n=116	Abelcet General n=556	Abelcet General n=8	Abelcet Neutropénico n=28	Amphocil General n=277
Parada Múltiple de los órganos	0%	0%	11%	*	*	*
Problemas respiratorios	0%	0%	11%	*	*	6%
Problemas cardíacos	0,02%	0%	19%	*	*	6%
Shock anafiláctico	0	0	0	*	*	4 casos

- 3 - Mayores gastos con medicamentos usados para la disminución de la incidencia de efectos colaterales, como por ejemplo la fiebre, náuseas y calofríos.
- 4 - Aumento de gastos provenientes de complicaciones relacionadas al uso de los medicamentos.
- 5 - Confusión por enmascarar el síntoma que se tratará, por ejemplo: fiebre infecciosa x fiebre medicamentosa debido a efectos secundarios.

Datos Toxicológicos

Se utilizan varios parámetros para evaluar la toxicidad de un fármaco, entre ellos la DL50 (Cantidad de fármaco capaz de producir la muerte del 50% de los animales que lo reciben). La interacción con células humanas, representada en este caso por el % de hemólisis y la incidencia de nefrotoxicidad proveniente del uso del producto.

Es difícil evaluar bajo el punto de vista económico las diferencias que existen en el perfil toxicológico de las distintas formulaciones de Anfotericina B.

El riesgo de presentar efectos adversos está directamente relacionado a su índice terapéutico. Cuanto mayor es el índice terapéutico, mayor es la seguridad del fármaco y menor el riesgo de reacciones adversas que colocan al paciente en riesgo de vida. En la **Tabla VIII** se presentan datos comparativos que se traducen en una incidencia económica importante

- 1 - Un mayor tiempo de infusión repercute en la calidad de vida del paciente; la necesidad de mantener una vía abierta por más tiempo puede aumentar el riesgo de contaminación, así como también exige una mayor asistencia del paciente por parte del equipo de enfermería.
- 2 - La premedicación implica no sólo en la adición de costos de los fármacos que se utilizan (todos de bajo costo), sino también en los costos de depósito, preparación y administración.
- 3 - La utilización de Bomba de Infusión para administración de las otras formulaciones de Anfotericina B implica que este material de alto costo

TABLA 7
Resultados toxicológicos comparativos

Parámetro	AmBisome Anfo B Liposomal	Amphocil ABCD	Abelcet ABLC	Anfo B Convencional
DL 50mg/kg	> 1,75	36-38	45-54	2-2,6
% de Hemólisis tras 48 horas	40	90	70	95
Nefrotoxicidad	Dosis de 5mg/kg/día Incidencia no significativa	Dosis de 5mg/kg/día 28%	Dosis de 5mg/kg/día 28%	Dosis de 0,5 a 1,0 mg/kg/día 47%

TABLA 8
Otros datos comparativos relevantes por su repercusión económica

	AmBisome	Amphocil (Coloidal)	Abelcet (Lipid complex)	Fungison (Convencional)
Tiempo de infusión	30 a 60 minutos	Mínimo de 2 horas	2 horas	Mínimo de 4 horas
Método de infusión	No es necesario usar bomba de infusión	Se aconseja el uso de bomba de infusión	Se aconseja el uso de bomba de infusión	Se necesita el uso de bomba de infusión
Necesidad de premedicación	No requiere	Requiere	Requiere	Requiere
Necesidad de prueba previa	No requiere	Requiere	Requiere	Requiere
Dosis promedias diarias recomendadas y documentadas	1,0 mg/kg a 3,0 mg/kg	3,0 mg/kg a 4,0 mg/kg	5,0 mg/kg	0,5 mg/kg a 1,0 mg/kg
Vía de administración	I.V. Central y periférica	Sólo Central IV	Sólo Central IV	Sólo Central IV
Dilución	0,2 a 2,0 mg/ml utilización en neonatos	Restringe uso en neonatos	Restringe uso en neonatos	Restringe uso en neonatos

debe estar disponible. Aunque los hospitales tengan bombas de infusión, su número es restringido.

- 4 - La necesidad de prueba previa depende una mayor atención del personal de enfermería con pacientes tratados con otras formulaciones de Anfotericina B a diferencia de la liposomal.
- 5 - La concentración final de la solución diluida de Anfotericina B a diferencia de la liposomal dificulta su uso en neonato de bajo peso o en enfermos con patologías cardíacas, una vez que el volumen total de líquido es un factor limitante para estos pacientes.

Tolerancia y Seguridad

Tras todos estos estudios y considerando la limitada e infrecuente incidencia de efectos secundarios agudos de la formulación liposomal (**AmBisome**) en forma notoria, la mayor preocupación sería con la nefrotoxicidad, pues el producto es utilizado como **medicamento de Segunda elección en pacientes refractarios para terapéutica con antimoniales y/o con compromiso renal.**

Referencias Bibliográficas

- 1 - Pessoa, S. Barnsley - Parasitología Médica, Brasil 1958; Ed. Guanabara Koogan S.A.
- 2 - Brasil - Guia de Controle da Leishmaniose Tegumentaria Americana - Ministerio de Salud - Fundación Nacional de Salud, 1994.
- 3 - Revista da Ordem dos Farmacêuticos de Portugal, Ano III Set/Oct/1996.
- 4 - Brasil - Controle, Diagnóstico e tratamento da Leishmaniose Visceral - MS - Fundación Nacional de Salud, 1996.
- 5 - Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, Vol. 30, Suplemento I, 1997.
- 6 - Manual de Controle da Leishmaniose Visceral, Organización Panamericana de Salud / Organización Mundial de Salud, 1997.
- 7 - Liposomal amphotericin B in drug-resistant visceral leishmaniasis - Davidson et al Short Report, The Lancet, Vol 337, p/1061-1062; 1991.
- 8 - Liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis; Croft et al. JAC 28, Supp B, pp 111-118, 1991.
- 9 - First trial of liposomal amphotericin B (AmBisome) in patients with Visceral Leishmaniasis: Preliminary Results; R N Davidson et al. Abstract 235, ICAAC, 1992.
- 10 - Liposomal amphotericin B for leishmaniasis treatment of AIDS patients unresponsive to antimonium compounds, Lazanas et al. Abstract 44 Glasgow AIDS meeting Nov. 1992.
- 11 - Visceral Leishmaniasis Following Treatment Liposomal Amphotericin B; McBride et al. Clinical Infectious Diseases; 19 (August), 1994.
- 12 - Relapse of Visceral Leishmaniasis in Patients Who Were Coinfected with Human Immunodeficiency Virus and Who Received Treatment with Liposomal Amphotericin B; Davidson et al. Clinical Infectious Diseases; 19 (september), 1994.
- 13 - Visceral leishmaniasis: rapid response to AmBisome treatment; Smith et al.. Archives of Disease in Childhood, August, Vol 73, No. 2, p 157-159; 1995.
- 14 - Treatment of Mediterranean visceral leishmaniasis; Gradoni et al. Bulletin of the World Health Organisation, 73 (2); 191-197; 1995.
- 15 - Liposomal amphotericin B (AmBisome) in the Treatment of Complicated Kala-Azar Under Field Conditions; Seaman et al. Clinical Infectious Diseases, 21: 188-93; 1995.
- 16 - Apparently successful treatment of two cases of post kala-azar dermal leishmaniasis with liposomal amphotericin B; Hashim et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 89, 440; 1995.
- 17 - Comparison of three treatment regimens with liposomal amphotericin B (AmBisome) for visceral leishmaniasis in India: a randomised dose-finding study; Thakur et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 90, 319-322; 1996.
- 18 - Visceral leishmaniasis in HIV infected patients: Treatment with high dose liposomal amphotericin B (AmBisome); Russo et al. Journal of Infection, 32, 133-137; 1996.
- 19 - Short-course treatment of visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B (AmBisome) - Davidson et al. Clinical Infectious Diseases, 22 : 938-43; 1996.
- 20 - Therapy of visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum* : Experimental assessment of efficacy of AmBisome; Gangneux et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1214-1218; May 1996.

- 21 - Short-course treatment of infantile visceral leishmaniasis with liposomal amphotericin B; Di Martino et al. Abstract presented at 1st World Congress of Pediatric Infectious Diseases, Mexico, 4-7 December 1996.
- 22 - Early efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment of visceral leishmaniasis; Castagnola et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 90, 317-318; 1996.
- 23 - Recent advances in the treatment of visceral leishmaniasis. Davidson et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, Vol 87, 130-131 & 141; 1993.
- 24 - Successful Treatment of Antimony-Resistant Visceral Leishmaniasis with Liposomal Amphotericin B in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus; Torre-Cisneros J, et al Clinical Infectious Diseases, 17, 625-627; 1993.
- 25 - Liposomal amphotericin B for leishmaniasis treatment of AIDS patients unresponsive to antimonium compounds; Lazanas M C, et al. AIDS Vol. 7. No. 7, 1018-1019; 1993.
- 26 - Liposomal Amphotericin B in Visceral Leishmaniasis (VL) and Renal Transplantation; Brunet P, et al. Abstract: International Society of Nephrology, Jerusalem 1993.
- 27 - Efficacy and tolerability of liposomal amphotericin B in Italian infants with visceral leishmaniasis; Di Martino L, et al, Short Report; Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene T, 87, 477; 1993.
- 28 - Liposomal amphotericin B (AmBisome) in Mediterranean visceral leishmaniasis: a multicentre trial; Davidson et al. Quarterly Journal of Medicine, 87:75-81; 1994.
- 29 - Activity of Liposomal Amphotericin B (AmBisome) Against *Leishmania infantum* and Tissue Distribution in Mice, Davidson et al. Journal of Drug Targeting, Vol 1, 311-316; 1993.
- 30 - Treatment with liposomal amphotericin B of a child affected with drugresistant visceral leishmaniasis; Giacchino et al. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 87, 310; 1993.
- 31 - Leishmaniasis of the tongue treated with liposomal amphotericin B; Baily et al. Journal Infection, 28, 327-331; 1994.
- 32 - Laryngeal leishmaniasis; Grant et al. Journal of Laryngology and Otolaryngology, Vol 108, 1086-1088; Dec 1994.
- 33 - Mediterranean Visceral Leishmaniasis in Pregnancy; Gradoni et al. Scandinavian Journal of Infectious Diseases, 26:627-629; 1994.
- 34 - Efficacy of liposomal amphotericin B in the treatment secondary prophylaxis of visceral leishmaniasis in HIV infected patients: report of two cases; Lopez Dupla et al. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 32, 657-659; 1993.

Atención Farmacéutica Domiciliaria

Dr. Q-F. Luis Ortiz Sepúlveda *

Desde hace diez años comenzamos a trabajar con pacientes con cáncer refractarios a tratamiento curativo, en aspectos relacionados con el dolor, en ese entonces, fundamentalmente con el dolor físico. Esta labor fue abordada por un equipo multiprofesional que con el tiempo se transformó en multidisciplinario al incorporar un voluntariado comunitario, para actuar hoy día en forma transdisciplinaria, vale decir asumiendo funciones de otro integrante cuando las circunstancias lo requieran, con la evidente capacitación previa.

La inexperiencia de quienes comenzamos con este programa en Chile, nos hizo implementar un sistema de farmacovigilancia que nos obligó a interactuar con el paciente y a intercalar al farmacéutico entre el paciente y su medicación. Hoy esta intervención ha ido modelándose y enmarcándose dentro de los estándares internacionales de Atención Farmacéutica.

Hecha esta introducción, expondremos el marco referencial de nuestro accionar, por lo tanto debemos definir lo que entenderemos por Atención Farmacéutica Domiciliaria, para lo que usaremos la definición de Atención Farmacéutica del Dr. Hepler quien la describe como la provisión responsable del tratamiento farmacológico con el propósito de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente y le agregaremos que en el caso de los pacientes del PAD y CP esta se verifica fundamentalmente en la casa del enfermo por el concepto de Hospitalización Domiciliaria que se maneja en este programa de salud.

Tres son las razones más importantes del para qué hacer Atención Farmacéutica y estas se enfocan a la determinación de Problemas Relacionados con Medicamentos (PRM), al apoyo al paciente y su familia en los aspectos

relacionados con el Dolor Total y al seguimiento del paciente con la finalidad de determinar cambios en el tiempo en las variables que determinemos medirle, producidos por el tratamiento farmacológico.

Los Problemas Relacionados con Medicamentos que buscaremos pesquisar se clasifican en tres grupos de acuerdo a la convención de Granada y son: **De indicación**; grupo en el que se definen los PRM 1 y 2 que se refieren respectivamente a que el paciente no usa lo que necesita y a que el paciente usa lo que no necesita. **De efectividad**; Aquí se agrupan los PRM 3 y 4, los que indican el no uso del medicamento ideal en el primer caso y la administración de una dosis o pauta inferior a la necesaria, en el segundo. **De seguridad**; El PRM 5 apunta al uso de una pauta o dosis superior a la necesaria y el PRM 6 al uso de un fármaco que le produce al paciente una Reacción Adversa a Medicamento (RAM).

Hemos definido precedentemente entre las razones del para qué hacer Atención Farmacéutica al tratamiento del Dolor Total, apuntado tanto al paciente cómo a su entorno familiar. El Dolor Total lo podemos definir cómo aquel dolor que integra lo físico con lo espiritual, lo psicológico y lo social.

Si bien es cierto que en los aspectos espiritual, psicológico y social intervienen fundamentalmente otros integrantes del equipo, por su formación profesional más fuerte en esas áreas, no debemos olvidar que el sólo hecho de ser personas y de ser integrantes de un equipo de salud nos obliga a abordar situaciones en esos aspectos. Nos parece relevante, por lo tanto, el manejo profundo del tema del duelo, tanto del paciente cómo de su familia, en el que definimos básicamente cuatro etapas: La negación del hecho, la negociación para obtener mejoría, la depresión y la aceptación, etapas que suelen ser recurrentes y que de no apoyarse adecuadamente pueden derivar en un duelo mórbido no

Jefe Programa Alivio del Dolor y Cuidados Paliativos Servicio de Salud Arauco Hospital De Arauco, Chile

superado dejando al afectado enganchado en alguna de ellas.

Nuestra intervención se verifica fundamentalmente en el dolor físico, el que se trata de acuerdo a la Escala Analgésica de la OMS que enuncia tres peldaños. En el primero se ubican los Antiinflamatorios no Esteroidales (AINES) mas los medicamentos coadyuvantes que se requieran según la etiopatogenia del dolor (si es nociceptivo somático, nociceptivo visceral o neurogénico) o coadyuvantes para tratar otros problemas que presente el paciente. En el segundo peldaño se asocia a lo del primer peldaño un opioide débil como codeína o tramadol y en el tercer peldaño se reemplaza el opioide débil por uno fuerte como morfina o fentanilo en parches. El paso de un peldaño a otro está regido por la presencia del dolor. De OMS 1 a OMS 2 se pasa cuando el dolor persiste o aumenta y estamos en la dosis máximas de AINES. De OMS 2 a OMS 3 se pasa cuando no es posible tratar el dolor y tenemos una dosis de 360 mg/ día de codeína. En OMS 3 se puede aumentar sin techo la dosis de morfina.

La tercera razón para hacer Atención Farmacéutica es para hacer seguimiento del paciente y evaluar el comportamiento de las variables que estemos midiendo en el tiempo. Desde nuestro punto de vista este seguimiento es la Atención Farmacéutica como tal ya que el objeto de nuestra atención es el paciente y el mejoramiento de su calidad de vida a través de una adecuada y racional farmacoterapia durante todo el tiempo que dure su tratamiento con fármacos.

Ahora que hemos definido el marco referencial comenzaremos a aterrizar a lo práctico algunos conceptos definiendo para cada paciente objetivos particulares, los que deben ser alcanzables, cuantificables y periodificables ya que el éxito está dado cuando el farmacéutico puede relacionar la mejoría en una variable con una intervención en el tratamiento farmacológico.

Normalmente usaremos variables continuas, las que son cuantificables y seguibles, pudiendo compararlas en el tiempo, pero no debemos desechar el uso de variables categóricas las que si bien expresan resultados muy limitados pues son dicotómicas nos muestran una realidad en un momento determinado. Tampoco debemos desechar las variables ordinales, pues a pesar de ser vagas y subjetivas nos entregan una visión en una escala de valoración ordenada lógicamente, como por ejemplo leve, moderado o severo.

En el caso de nuestro programa que se define cómo de alivio del dolor, la variable más importante que medimos en todos los pacientes es el dolor, variable que puede ser continua aplicando una escala valorizada que hoy se usa internacionalmente y se llama Escala Visual Análoga (EVA) la que tiene valores que van de cero (sin dolor) a diez (máximo dolor). Críticos de esta escala indican la poca exactitud de esta medición pues los datos no son comparables entre pacientes con un valor de EVA similar ya que su respuesta individual al dolor puede ser diferente, pero, a pesar de la razón que tienen en su crítica, no nos interesa la exactitud o grado de acercamiento con la realidad, sino la precisión de ella ya que podemos repetir un resultado en un mismo paciente en el tiempo, lo que nos permite la comparación de cada paciente consigo mismo, pudiendo así hacer el seguimiento individual.

La visita domiciliaria que es el acto en el que desarrollamos la Atención Farmacéutica se estructura en tres etapas: La información previa que se recoge del tarjetón de registros del programa, de la ficha clínica y de indagaciones con voluntariado o familiares; La visita propiamente tal que debe ser realizada personalmente por el farmacéutico, dirigiéndola al paciente y su familia con carácter transdisciplinario, ocasión en la que se miden y evalúan las variables seleccionadas y se indican sugerencias al médico respecto de la farmacoterapia; Y las acciones pos visita, informando a los otros integrantes del equipo sobre sugerencias hechas en sus campos de especialidad, analizando la farmacoterapia con el médico y definiendo las acciones a seguir con el paciente.

Estas intervenciones han permitido minimizar los PRM, tal es el caso de nuestra ocasional utilización de coadyuvantes antieméticos y de la escasa aparición de RAM, salvo quizás la estitiquez provocada por lo opioides que debemos generalmente tratarla con laxantes fundamentalmente salinos.

La adecuada farmacoterapia nos ha permitido, a pesar de nunca dejar de usar el medicamento idealmente requerido por el paciente, disminuir los costos totales ya que no hay pérdida por uso de medicamentos inútiles y raramente estos pacientes son hospitalizados, lo que nos ha llevado a mejorar su calidad de vida a través de la disminución del dolor y de otros síntomas adversos y de su interacción familiar, lo que sin duda dignifica su proceso de muerte.

PRIMER CURSO-TALLER: *Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos*

La actual directiva de la Federación Farmacéutica Sudamericana, se ha planteado como una de sus metas el organizar actividades científicas que propendan el desarrollo científico-profesional de los Farmacéuticos de la región. Para ello, desde hace ya algún tiempo, ha establecido contacto con importantes organizaciones científicas y profesionales de países desarrollados. Dentro de este contexto, a comienzos del año 2001, se sostuvieron reuniones con algunos destacados investigadores de Europa y EEUU en la ciudad de Orlando-Florida, con ocasión del Primer Congreso de Ciencias Farmacéuticas de las Américas. Posteriormente se logró afianzar acuerdos de cooperación con la American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS) y la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), con el propósito de contribuir al desarrollo de las ciencias y la profesión farmacéuticas en Sudamérica. De ese modo, en conjunto con ambas instituciones, se adoptó el acuerdo de llevar a cabo cursos-taller de *Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos* en países de la región, por estimar que este es un tema de relevante actualidad.

El primero de los cursos de biodisponibilidad se desarrolló en Santiago de Chile, en el mes de Abril del presente año. El próximo curso se realizará en la ciudad de Quito-Ecuador, los días 20 y 21 de Noviembre, como una actividad previa al VIII Congreso de FEFAS. En el mediano plazo se tiene contemplado realizar el curso en Brasil.

En el programa del curso de Chile se contemplaron, entre otros tópicos, los siguientes:

- Principios de biodisponibilidad (BD) y bioequivalencia (BE). Aspectos Farmacocinéticos
- Bioequivalencia: Importancia para los pacientes y los profesionales de la salud
- Inmunomodulación y Permeabilidad de la barrera gastrointestinal
- Ampliación del rol regulatorio de los requisitos de disolución en la bioequivalencia de los productos farmacéuticos
- Posibilidades y limitaciones de la prueba de disolución

The image shows the cover of a brochure for a course-workshop. The top half features a background of various pills and capsules. The text on the cover includes the title 'CURSO-TALLER Biodisponibilidad y Bioequivalencia de Medicamentos', the dates '20 al 21 de Noviembre, 2002', the location 'SEDE Swissotel Quito-Ecuador', and a list of organizing institutions: Federación Farmacéutica Sudamericana (FEFAS), Federación Nacional de Químicos Farmacéuticos y Biológicos Farmacéuticos del Ecuador (FQF-BFE), Colegio de Químicos Farmacéuticos y Biológicos Farmacéuticos de Pinar del Río (CQF-BFP), Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central de Ecuador, Instituto Nacional de Higiene y Medicina Tropical LLP, American Association of Pharmaceutical Scientists (AAPS), and Federación Farmacéutica Internacional (FIP). Logos for FEFAS, FQF-BFE, AAPS, and FIP are displayed at the bottom. Contact information for the organizing committee is provided at the very bottom.

como sustituto de la prueba de bioequivalencia

- Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB). Desafíos y oportunidades
- Métodos in vitro, basados en el SCB para establecer posibles correlaciones in vitro in vivo
- Aplicaciones regulatorias del SCB
- Consideraciones científicas en los requisitos de BE de las formas farmacéuticas de liberación inmediata y controlada
- Estudios de bioequivalencia, mediciones y parámetros

Además de los disertantes del país anfitrión, participaron en el curso:

- Gordon Amidon, Ph.D., University of Michigan, USA
- Dirk Barends, Ph.D., National Institute of Public Health

and the Environment, Holanda

- Leslie Benet, Ph.D., University of California, USA
- Hans Junginger, Ph.D., Center for Drug Research, Leiden University, Holanda
- Gabriel Giancaspro, Ph.D., United States Pharmacopeia, USA
- Kamal Midha, Ph.D., University of Saskatchewan, Canadá
- Vinod Shah, Ph.D., Food and Drug Administration, USA
- Salomón Stavchansky, Ph.D., University of Texas at Austin, USA

Las actividades desarrolladas fueron muy bien recibidas, demostrada a través de una gran y permanente audiencia de profesionales y estudiantes de Farmacia y de otras carreras del área de la salud del país anfitrión y provenientes de Argentina, Ecuador, Venezuela, Paraguay y Uruguay. Cabe destacar además que en la Ceremonia de Clausura, el Dr. Gonzalo Navarrete, Sub-Secretario de Salud de Chile, resaltó como un hecho relevante y un ejemplo digno de imitar, la participación activa en el curso de todos los actores involucrados en el tema de la biodisponibilidad y la bioequivalencia de los medicamentos. Vale decir, profesionales del sector académico, del sector industrial y del Instituto de Salud Pública de Chile, agencia encargada de los aspectos regulatorios de los medicamentos en el país.

Dentro de las actividades programadas para el Curso de Biodisponibilidad se desarrolló una Sesión Solemne de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, la cuál fue dirigida por el profesor Aquiles Arancibia, actual presidente de la Academia, contando además con la presencia de la Dra. Raquel González, Secretaria de la Academia y distinguidos Académicos de Número y Académicos Correspondientes de Chile.



De Izquierda a Derecha: Dr. Hans Junjinger, Dr. Kamal Midha y su distinguida esposa, Dr Leslie Benet y esposa.

En la sesión señalada fue incorporado como Miembro Honorario el Dr. Leslie Benet, por su dilatada trayectoria científica y su gran colaboración y estrecha vinculación con las actividades en Ciencias Farmacéuticas en Chile. Como es tradicional el Dr. Benet dictó una Conferencia Magistral que versó sobre la influencia de los alimentos en la absorción de los medicamentos, la cuál mereció elogiosos comentarios de parte de los asistentes. A continuación dirigió la palabra el Dr. Arancibia, haciendo una reseña de la dilatada trayectoria del Dr. Benet, resaltando los aspectos más importantes de su relevante aporte científico a nivel internacional, reflejado, entre otros aspectos, en sus más de 400 publicaciones científicas y el haber fundado en el año 1986 la American Association of Pharmaceutical Scientists en Estados Unidos de Norteamérica. El Profesor Arancibia en parte de su alocución, destacó también el gran sentido de solidaridad y la excelente disposición que el Dr. Benet siempre ha mostrado en todas las actividades académicas que ha desarrollado en Chile, las cuáles han contribuido de manera relevante al desarrollo de las ciencias farmacéuticas en el país.

La ceremonia concluyó con la entrega de la Medalla y el Diploma que acredita al Dr. Benet como Miembro Honorario de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile. Cabe destacar lo emotivo de la ceremonia solemne, que contó entre los asistentes con la distinguida esposa del homenajeado.

Para finalizar se ofreció un vino de honor a todos los asistentes



Dr. Leslie Benet, acompañado de su distinguida esposa

Calidad + Productividad = Competitividad

MGCP. EDUAR EINTEN LEONARDO ZAMBRANO ABRIL *

Esta bien podría ser la fórmula del desarrollo de países que como el nuestro (ECUADOR), se encuentran enrolados en el tren de la Globalización, lo que va demandando cada vez más que el sector empresarial productivo y de servicios tengan que enfocar sus esfuerzos hacia los albores de la competitividad.

Para el efecto industrias productivas y comercializadoras del tipo Farmacéutico, Alimentos y Cosméticos, que juegan un rol importante en dentro del PIB (PRODUCTO INTERNO BRUTO) de nuestra nación, van incursionando aceleradamente en la implementación de Sistemas de Aseguramiento de Calidad, tanto de aquellos sistemas de regulación legal como lo es la aplicación de normativas de aseguramiento de calidad sanitaria (GMP y HACCP), y las de gestión y administración de calidad como lo es la ISO 9001:2000.

Si embargo aún en varios círculos empresariales e incluso técnicos, no se ha entendido suficientemente bien cuales son las interrelaciones de estos sistemas normativos, es decir como se complementa la norma GMP con la ISO 9000, que valor aporta el ISO 9000 al sistema HACCP, como plantear un plan de implementación conjunto de estos sistemas en las empresas que lo requieran, orientando el proceso de implementación hacia el mejoramiento continuo de la empresa y más aun como evitar luego de la implementación el caer en un proceso de esfuerzos continuos locales, que si bien ayudan al desempeño departamental, pueden estar alejados de la meta final de la com-

pañía, que es precisamente asegurar su rentabilidad, y generación de dinero, sin perder de vista su compromiso para con el consumidor, usuario y sociedad.

Por ello es imprescindible que aquellos actores estratégicos encarnados en la figura de Químicos Farmacéuticos y que formamos parte activa del desarrollo técnico de las empresas mencionadas, incursionemos más en este vasto campo de la Administración de Calidad, que de hecho se esta convirtiendo en una de las ciertas opciones laborales que dispone nuestro gremio profesional, y que aún se encuentra inexplorada.

Piénselo por un momento, quien más que Ud. que posee una formación sistemática y conceptual de la seguridad sanitaria y de la calidad, podría ser el indicado con la ayuda del uso de ciertas herramientas administrativas de calidad para convertir a empresas de las áreas mencionadas en verdaderas gestoras de la calidad, mejor aún si Ud. esta en capacidad de llevarla hacia la administración de procesos orientados al cliente, logrando retroalimentación constante de sus clientes.

Por ello mi estimado colega si Ud. es aquel profesional inquieto en aportar activamente con el desarrollo empresarial de su organización, le invito ha incursionar en el fascinante mundo de la competitividad, seguro se encontrará con gratas sorpresas.

* Chem. Quito Ecuador. Fax: (593-2) 2287965 - Email: chem@interactive.net.ec

Declaración de Caracas

La Federación Farmacéutica Sudamericana (FEFAS), está consciente que en varios países de Sudamérica, especialmente Venezuela y Bolivia, existen situaciones que no facilitan el cumplimiento de los propósitos fundamentales del ejercicio de la profesión farmacéutica.

En virtud de lo anterior resuelve:

Apoyar a la Federación Farmacéutica Venezolana y al Colegio de Bioquímica y Farmacia de Bolivia, en las justas demandas que están realizando en sus respectivos países, instando a las autoridades de salud a lograr el consenso para el cumplimiento de las disposiciones legales vigentes, con los sectores que intervienen en la producción, distribución, prescripción y dispensación de los medicamentos y solucionen la crisis en que se debate el sector farmacéutico. De este modo, se posibilitará lograr las condiciones adecuadas que garanticen el acceso apropiado a los medicamentos de toda la población y las condiciones que permitan el ejercicio profesional digno.

La Atención Farmacéutica se plantea en todo el mundo como el eje central del ejercicio profesional farmacéutico, y los gobiernos, de acuerdo a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, en su ineludible tarea de preservar la salud de los pueblos como un bien social y derecho individual de las personas, no deben escatimar esfuerzos en la consecución de dicho fin.

Así mismo, FEFAS hace un llamado a las instancias educativas a realizar los mejores esfuerzos tendientes a brindar una formación actualizada y consustanciada con la realidad del ejercicio profesional y sus proyecciones.

De la misma manera, FEFAS demanda a los Farmacéuticos a fortalecer la imprescindible colegiación y unidad profesionales como elemento básico del perfeccionamiento personal y colectivo como garantía de control deontológico y a abrazar la profesión con la nobleza, fuerza y empuje necesarios para su progreso y desarrollo.

Dado en la ciudad de Caracas, Venezuela, en ocasión del VII Congreso Farmacéutico de la Federación Farmacéutica Sudamericana al 1 de Diciembre del 2001

Informe Congreso FIP 2002

Aquiles Arancibia Orrego¹

El 62° Congreso Mundial 2002 de Farmacia y Ciencias Farmacéuticas de la Federación Farmacéutica Internacional se realizó entre el 31 de agosto y el 5 de septiembre en la hermosa ciudad de Niza, con la asistencia de más de 3000 profesionales de provenientes de alrededor de un centenar de países.

Con ocasión del Congreso se celebra la Asamblea Anual del Consejo de la FIP y, aprovechando la presencia de gran número de dirigentes de las organizaciones e instituciones farmacéuticas de todo el mundo, se realizan reuniones de las distintas secciones que conforman la estructura de funcionamiento de la FIP, como asimismo de otros organismos internacionales de la profesión o vinculados con ella.

Reuniones del Consejo de FIP

La Asamblea del Consejo de FIP la integran el « *bureau* » directivo, los representantes de todos los países afiliados a FIP, representantes de organizaciones afiliadas, federaciones regionales, organismos internacionales y otras instituciones. El « *bureau* », a su vez, lo constituyen el Presidente, tres secretarios: General, Profesional y Científico; los presidentes de los « *boards* » de Ciencias Farmacéuticas y de Práctica Farmacéutica, y nueve vicepresidentes.

Los principales puntos tratados en las Reuniones del Consejo fueron los siguientes:

- Informe de la Presidencia.
- Solicitudes de Admisión de Organizaciones. Quince organizaciones solicitaron su incorporación, admitiéndose aquellas cuyas solicitudes se ajustaban a los estatutos y requisitos establecidos por FIP. Entre las aceptadas estuvo la solicitud de los Colegios Farmacéuticos de Costa Rica, México, Colombia y Chile. Con la incorporación de estos países se refuerza notablemente la presencia de países latinoamericanos en FIP ya que

el año anterior habían ingresado Brasil, Paraguay y Uruguay.

La incorporación a la Federación Internacional de las organizaciones nacionales de Latinoamérica ha sido estimulada por el acercamiento a FIP que la Federación Farmacéutica Sudamericana y las otras federaciones del continente iniciaran hace algunos años.

- Elección de miembros del *board*: El Dr. Jean Parrot, presidente del Colegio Farmacéutico de Francia, que se desempeñaba anteriormente como uno de los vicepresidentes, fue elegido por una amplísima mayoría como nuevo presidente de FIP, a su vez, para la presidencia del *board* de Práctica Farmacéutica fue elegido el Dr. Dick Tromp de Holanda.
- Se acordó distinguir al doctor Dieter Steinbach, quien fuera anteriormente presidente de FIP, con el título de Presidente Honorario.
- Se discutieron y aprobaron varias reformas a los Estatutos de FIP.
- Se discutió el presupuesto para el año 2003.
- Se estudió una Declaración sobre Desarrollo Profesional Continuo, que se refiere a la necesidad de mantener las competencias profesionales del farmacéutico frente a los nuevos desafíos que el desarrollo científico y tecnológico impone. Este documento contiene una exposición del tema, algunas definiciones, recomendaciones de FIP y conclusiones. La declaración fue preparada por un grupo de trabajo *ad-hoc* y será oficial de FIP una vez que el organismo directivo incorpore las modificaciones y sugerencias que fueron aprobadas en la Asamblea.
- Se discutieron modificaciones de los Estatutos de algunas secciones de FIP.
- Las diferentes secciones que existen en la organización de FIP para el desarrollo de sus actividades y que

¹ Anterior Presidente de FEFAS. Presidente Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile

corresponden a las distintas especialidades profesionales de la farmacia, presentaron un informe de sus actividades durante el año.

En este aspecto es interesante señalar que se destacó los cursos talleres sobre biodisponibilidad y bioequivalencia que ha estado desarrollando el *board* de Ciencias Farmacéuticas, en conjunto con la Asociación de Científicos Farmacéuticos de los Estados Unidos (AAPS), la FDA y la Federación Farmacéutica Sudamericana en varios países de Latinoamérica, el último de los cuales se efectuó en Santiago de Chile en mayo pasado y que se continuarán en Quito, con ocasión del Congreso de FEFAS en noviembre próximo y en Brasil el próximo año y en otros países en fecha a determinar.

- Se informó de las actividades de los Foros regionales que se han creado para perfeccionar el ejercicio profesional farmacéutico. Éstos se han organizado en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. El Foro Farmacéutico de las Américas fue creado en Santiago de Chile en diciembre de 2000 y participan la OPS, las federaciones farmacéuticas regionales de América y cuenta con el apoyo de la FIP.

El Congreso

El Congreso se inauguró con una sesión solemne en la que, luego de un discurso de bienvenida del presidente del comité organizador, el presidente de FIP, Dr. Peter Kielgast, en una brillante intervención, se refirió a los dramáticos cambios que está experimentando el mundo en los aspectos científicos, tecnológicos, económicos, sociales y culturales y los desafíos que esto impone a la profesión farmacéutica. En el acto se entregaron dos premios de ciencias farmacéuticas, que la Fundación FIP otorga cada dos años a farmacéuticos que se han distinguido por su trabajo científico, como asimismo otras distinciones que otorga FIP. La ceremonia inaugural contó además con algunos números artísticos y una conferencia magistral del Dr. Oscar Arias, ex presidente de Costa Rica y Premio Nobel de la Paz. La conferencia del Dr. Arias se incluye en su texto completo en esta misma sección de la revista.

El Congreso se desarrolló, como ha sido tradicional, a través de conferencias, simposios y mesas redondas, que cubren tanto los aspectos científicos como profesionales de la farmacia. En el ámbito científico destacaron los simposios sobre «Nuevas Vacunas y Enfoques en Vacu-

nación: Desarrollos recientes y desafíos futuros», «Fronteras en Oligonucleótidos y Terapia Génica: Formas de liberación e Implicaciones Clínicas».

En el área profesional destacaron los simposios «Competencias profesionales y Autorregulación», «Seguridad de los Productos», «El paciente en la comunidad», «Farmacéuticos, Técnicos y Máquinas», «Garantizando la seguridad del paciente en el uso de medicamentos». Los *boards* de ciencias farmacéuticas y de práctica de la farmacia en forma conjunta desarrollaron los simposios «Armonización internacional de estándares de calidad para drogas vegetales» y «Nuevas estrategias en programas de vacunación».

Se presentaron asimismo una importante cantidad de trabajos en la modalidad de «posters» cubriendo una amplia gama de temas relacionados con las ciencias farmacéuticas y el ejercicio de la farmacia.

Las diferentes secciones realizaron mesas redondas, talleres y simposios relacionados con las diferentes especialidades de la profesión y efectuaron asimismo reuniones para tratar materias de sus respectivos intereses.

Foro Farmacéutico de las Américas y Federaciones Farmacéuticas Latinoamericanas

El Foro Farmacéutico de las Américas, ha estado trabajando desde el año 2000 en que fue creado. Sin embargo su funcionamiento se ha visto dificultado por diferentes motivos que se relacionan con su financiamiento y su vinculación con OPS y las diferentes federaciones farmacéuticas que existen en América Latina. Por iniciativa del Presidente de la FIP, Dr. Peter Kielgast, se efectuó en Niza una reunión para analizar la situación del Foro y estudiar las estrategias para dinamizar su funcionamiento. En esta reunión se trataron los siguientes puntos:

- Foro Farmacéutico de las Américas. Situación actual y dirección a seguir. Papel de la FIP.
- Organizaciones farmacéuticas regionales en Latinoamérica: optimización de recursos y esfuerzos.
- La presencia de América Latina en FIP: expectativas mutuas.

Se efectuó un amplio intercambio de ideas sobre el ámbito de acción del Foro, la situación económica de los diferen-

tes países de la región, el papel que les corresponde a las federaciones, la coordinación de la acción de éstas, la posibilidad de diseñar una reingeniería de las organizaciones profesionales de Latinoamérica, entre otras. Finalmente se acordó realizar una nueva reunión en Quito, durante el Congreso de FEFAS, en la que se presentarán propuestas concretas que permitan una mejor coordinación de las federaciones y de éstas con el foro de manera de permitir un accionar acorde con las necesidades de la región.

Se destacó la presencia creciente de América Latina en la FIP que se iniciara con la incorporación de FEFAS, FEPAFAR y FFCC como miembros asociados de FIP. Los primeros contactos se hicieron durante la presidencia de FIP de Olof Strandqvist en su visita a Sudamérica. Luego, al asumir la presidencia Dieter Steinbach, la relación se fortaleció considerablemente, con la presencia del presidente de FIP en numerosos Congresos de FEFAS y en varias otras reuniones profesionales y científicas en América Latina. Pieter Kielgast continuó con renovado énfasis esta relación y ha logrado que se concrete la incorporación de varios países de la región en los últimos dos años, esperándose que otros lo hagan próximamente de manera de fortalecer la participación de los países de Latinoamérica y aprovechar la experiencia y prestigio de esta organización mundial en pro del desarrollo, progreso y perfeccionamiento de la profesión farmacéutica en nuestros países.

Aseguramiento de la Calidad de la Educación Farmacéutica

Por iniciativa del Consejo Norteamericano de Educación Farmacéutica se desarrolló una reunión de académicos de diferentes países para estudiar el problema de aseguramiento de la calidad de la educación farmacéutica. El presidente de FEFAS y el profesor Aquiles Arancibia participaron en este grupo que se ha propuesto trabajar para implementar actividades que tiendan a progresar en este tema.

Presencia de FEFAS

El presidente de FEFAS y delegado de Paraguay, Dr. Blas Vázquez, Aquiles Arancibia de Chile, Eduardo Savio de Uruguay, Jaldo De Souza y Salim Tuma de Brasil, Jorge Olarte de Colombia, participaron en el Congreso de Niza, representando a nuestra Federación y a sus respectivos países, integrándose en diferentes grupos de trabajo. Un importante grupo de farmacéuticos de hospital de Uruguay estuvo presente en este evento y desarrollaron diversas actividades profesionales vinculadas con su especialidad. Rodrigo Salas, presidente del Foro Farmacéutico de las Américas, Nuria Alvarado de Costa Rica, Marina Altagracia, Jaime Kravzov y Carmen Giral de México y Benito del Castillo decano de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid formaron, conjuntamente con los delegados de FEFAS, un grupo hispanoparlante que participó de manera muy coordinada y solidaria en el Congreso.

Justicia Global y Salud en el Nuevo Siglo ¹

Dr. Oscar Arias *

Buenas Tardes. Es un honor y un placer haber sido invitado aquí para dirigirme a ustedes en el día de hoy. Hoy es primero de Septiembre. En esta fecha en 1939, Alemania invadió Polonia, marcando el comienzo de la segunda Guerra Mundial. Este fue el conflicto más cruento en la historia del género humano, que llegó a ser inacabable sesenta años atrás, durante gran parte de nuestras vidas. Confiemos en que nunca más la violencia llegue a tan gran nivel.

Hoy es primero de Septiembre. En esta fecha en 1948, se formó la Organización Mundial de la Salud de ONU. La creación de la OMS, reflejó la creencia que la salud es una preocupación global y que debemos trabajar juntos para mejorar la vida de las personas en todos los rincones de la tierra. Confiemos en que el valioso trabajo de la OMS continúe recibiendo el apoyo que merece y que cada día nos aproximemos más a nuestro objetivo de mejor salud y un mundo más tranquilo.

Hoy es el primero de Septiembre. En esta fecha en 1962, la ONU anunció que la población en la tierra había alcanzado a 3 billones de personas. Hoy en día ese número es más del doble y el crecimiento de la población no muestra signos de detenerse. Confiemos en que en los años por venir, los gobiernos de nuestro planeta puedan satisfacer las necesidades de todos y que ninguna persona se quede atrás.

Esta tarde me gustaría centrar mis observaciones en el amplio contexto de un tópico que recién mencioné: el incremento de la población mundial. Como estoy seguro que ustedes saben, el año pasado las Naciones Unidas entregaron sus más recientes datos de la población proyectada para el año 2005. Estas proyecciones nos confrontan con una realidad sorprendente y yo creo que vale la pena reflexionar sobre este punto por un momento. Actualmente, en el mundo desarrollado viven alrededor

de 1,2 billones de personas y 4,9 billones en el mundo en desarrollo. Para el año 2050, el número de personas que vivirán en los países en desarrollo -principalmente en África, Asia y Latinoamérica- se espera que aumente a 8,2 billones. Las poblaciones en Europa y Japón, y en menor proporción en Estados Unidos de Norteamérica, se están envejeciendo y en algunos casos incluso disminuyendo. Por otra parte, a pesar de la gran pobreza, del SIDA epidémico y de los conflictos armados, en el mundo en desarrollo la población está aumentando en forma explosiva.

Estos hechos deben ser tomados muy seriamente en consideración por cualquier persona que esté interesada en el bienestar humano. Aun cuando debemos reconocer que las proyecciones no son lo mismo que las predicciones, hay una buena razón para creer que las tendencias de la población verdaderamente se ajustarán a lo proyectado por las Naciones Unidas, a menos que se produzcan cambios mayores en las prioridades del mundo, especialmente cuando éste comienza a compartir la riqueza de la educación y la salud con el mundo en desarrollo. Porque estos han sido preservados durante mucho tiempo como tesoros del primer mundo, sistemáticamente negados al mundo de los pobres. Si el mundo no cambia su curso, los países adinerados cosecharán lo que ellos han sembrado el día que se encuentren a sí mismos incapaces de construir una pared lo suficientemente grande como para mantener afuera los problemas de aquellos pobres que invariablemente ellos descuidaron.

Dentro de cincuenta años, la población de los países pobres será casi siete veces la de los países ricos. Como la pobreza no necesita pasaporte para viajar, es hora de que los países ricos despierten.

El anterior Primer Ministro británico Clement Attlee dijo una vez: "Nosotros no podemos sobrevivir si creamos un

¹ Discurso en Congreso Mundial de FIP. Niza, Francia. Sept. 2002. Traducción del Inglés: Regina Pezoa Reyes

* Premio Nobel de la Paz

paraíso dentro de nuestras fronteras, y toleramos un infierno fuera de ellas". Y aún, exactamente esto es lo que los países desarrollados han estado haciendo por siglos. Los países industrializados están prosperando mientras están colocando barreras para mantener fuera la inmigración y están creando barreras comerciales para mantener fuera las exportaciones de los países pobres. Pero las barreras solas no son suficientes para mantener fuera la desesperación de los hombres y mujeres que viven en el infierno.

No simplemente por dejar fuera el miedo, es que nosotros debemos poner atención a las necesidades del mundo en desarrollo. Esta es una cuestión de justicia y dignidad humana. ¿Podría alguien atreverse a decir que los niños que nacen en Sudáfrica o India o Nicaragua merecen sufrir pobreza o privaciones, mientras que aquellos suficientemente afortunados de nacer en países ricos del Norte merecen privilegios y ventajas?. Podría alguien aquí suscribir la declaración de que la vida de un niño francés es de mayor valor que la de un niño sudanés?. Y aún mediante nuestras acciones -y especialmente por nuestra carencia de acción- continuemos perpetuando una situación mundial en la cual trasladamos a la realidad estas declaraciones, no importando de qué modo las neguemos.

Una de las formas mediante las cuales perpetuamos estas actitudes e intentos para proteger nuestros privilegios, es a través de la política de inmigración. Pero nosotros debemos recordar que los Estados Unidos nunca podría haber llegado a ser el mundo poderoso que es hoy día sin las sucesivas oleadas de inmigración que constituyó su fuerza laboral, sus políticos, sus académicos y su rica vida cultural.

Las sociedades europeas también son productos de migraciones, después de migraciones a través del continente, alternando entre Celtas y Godos al Norte y Árabes y Cartaginenses al Sur. En la actualidad resulta sin sentido e incorrecto intentar dibujar una línea para separar la actividad migratoria que se ha estado produciendo desde los albores de la historia. La sociedad que se cierra a sí misma a la influencia del exterior, se atrofia y muere, mientras que aquella que permanece abierta a nuevas ideas, personas y costumbres, crece.

En el mundo globalizado actual, lo que más necesitan los países en desarrollo es el acceso a los mercados de las naciones ricas. Aunque virtualmente todos los líderes de los países industrializados profesan creer en el libre mercado, muy a menudo lo que ellos están esperando es la apertura de mercados de otros países y no el suyo propio. Actualmente, los países industrializados proporcionan más de 370 billones de dólares por año, es decir, más de un billón de dólares por día- en diferentes tipos de subsidios a sus propios agricultores, mientras que gastan solamente

alrededor de 50 billones de dólares por año en ayuda externa. La creación de la Organización Mundial de Comercio, significó sostener el libre comercio, pero hasta que tal primer proteccionismo mundial se acabe, el libre comercio no vivirá en conformidad con su promesa para con los países pobres. El hecho es que los agricultores en el mundo en desarrollo podrían competir con sus colegas de los países industrializados, pero ellos no pueden competir con los ministerios de finanza de aquellos países. Los líderes de los países ricos con grandes mercados nacionales deben entender que nosotros, en el mundo en desarrollo, dependemos del comercio para nuestra sobrevivencia. Nosotros debemos exportar o morir y si no podemos exportar nuestros bienes, no tendremos más opción que continuar exportando nuestra gente.

La migración a los países ricos no debe ser la única, o incluso la respuesta primaria a la pobreza en el mundo en desarrollo. No es una decisión fácil ni un proceso indoloro dejar atrás el hogar de uno, a pesar de los problemas que esa tierra puede tener. Como ahora sabemos, si la mayoría de los inmigrantes hubieran tenido la oportunidad de tener una buena educación y hacer una vida decente en sus países de origen, ellos habrían permanecido allí. Se deben hacer al menos tres cosas para asegurar a los pobres oportunidades de vivir vidas dignas en los lugares que ellos llaman hogar. Primero, se deben terminar los conflictos armados y la energía y la creatividad deben ser puestas para prevenir que surjan futuros conflictos. Segundo, los gobiernos de los países en desarrollo deben reordenar sus prioridades e invertir fuertemente en la salud y la educación de su gente, en lugar de invertir en el aumento de sus fuerzas armadas. De hecho, el comercio total de armas en el mundo debe estar sujeto a escrutinio y controles de algún tipo. Y finalmente, ustedes mismos como farmacéuticos deben poner su importante trabajo al servicio de la humanidad y particularmente, al mundo de los pobres.

¿Qué tipo de mundo es éste en el que estamos viviendo hoy?. Es un mundo de injusticia, en el cual cada uno de los 500 individuos más ricos se apodera de más de un mil millones de dólares en recursos, mientras que más de 1, 2 billones de personas sobreviven con menos de un dólar por día. Este es un mundo de guerra y de conflicto, en el cual la totalidad del gasto militar es igual a catorce veces la cantidad que los gobiernos de las naciones industrializadas gastan en ayuda externa para el desarrollo. Este es un mundo de consumo y destrucción inconcebible, en el cual 12% de las especies conocidas están amenazadas por la extinción, y las reservas del mundo entero de petróleo y gas natural podrían agotarse en los próximos cincuenta años. Es un mundo de prejuicio, temor e intolerancia, donde muchos niños son enseñados a odiar a sus pares de otra raza, religión o etnia. Es un mundo, mis amigos, en el cual una generación de niños africanos están creciendo huérfanos y una generación de niños

norteamericanos están creciendo aislados de sus vecinos y aún de sus familias, sin ningún concepto o experiencia de comunidad.

Si este escenario trae lágrimas a vuestros ojos, no los culpo, se justifica, pero actuando con cólera y tristeza no se sanará este mundo herido. Solamente es con esperanza, con amistad, con solidaridad, con tolerancia y con amor que nosotros podremos salvar este planeta de nosotros mismos. Afortunadamente, hay mucha gente alrededor del mundo que trabaja para sostener estos valores positivos. Esto es porque estos individuos, incluyéndolos a ustedes mismos, hacen posible imaginar un futuro digno de este hermoso planeta y de toda la vida en él. Como Víctor Hugo nos dice, este futuro tiene muchos nombres: "para el débil, es el inalcanzable; para el tímido, es el desconocido; para el valiente es una oportunidad".

Desafortunadamente, hay una gran cantidad de resistencia entre los líderes del mundo, y particularmente entre los conductores religiosos que en muchos países pobres continúan ignorando el reconocimiento del peligro del crecimiento desenfrenado de la población y el abogar por métodos razonables de controlarlo. Deben ser posibles planes voluntarios de planificación familiar para familias de escasos recursos a través del mundo. El hecho de que los Estados Unidos están deteniendo capitales del programa de Población de la ONU, no solamente es un insulto al duro trabajo que el personal de esa agencia emprende, sino que también es una amenaza a las vidas de muchas mujeres pobres que no pueden recibir los servicios básicos de salud debido a la falta de fondos.

Aún más importante y menos controversial, es que la planificación familiar está proporcionando educación de calidad a niñas y mujeres. Se ha visto repetidamente que en donde los niveles de educación de las mujeres son elevados, las tasas de fertilidad tienden a declinar y a estabilizarse. Cuando a las mujeres se les otorga el poder de controlar sus propios destinos y se les entregan las herramientas para ir a través de la vida en igual posición con el hombre, los resultados son familias más pequeñas y más sanas, las cuáles se traducen en sociedades más equitativas y sustentables en el futuro. Hay que recordar que si tú educas a un hombre, se educa a un hombre, pero si tú educas a una mujer, se educa a una familia.

En cambio, deplorablemente el mundo está pegado en un modelo de mantener ignorados a estos niños, y a los padres que los procrearon, en las condiciones más extremas de privación. En lugar de educar a los niños y prepararlos para el siglo veintiuno, los estamos devolviendo al siglo diez y nueve, condenándolos a ser obreros pobres, como lo fueron sus abuelos y bisabuelos. O peor aún, nosotros los hemos dejado que sean convertidos en niños de guerra: que optan por guerrillas poco escrupulosas y gobiernos

irresponsables, para ser utilizados como corderos de sacrificio en las líneas de frente de los conflictos insensatos que continúan atormentando a tantas sociedades desesperadas.

Toda la gente tiene el derecho a vivir en paz. Al mismo tiempo, los pobres no pueden comer paz, : ya que ellos pueden comer rifles y granadas. Además de comprometerse con la paz, los gobiernos del mundo deben comprometerse de verdad en proporcionar a sus gentes las necesidades más básicas. Aún los líderes de algunos de los países más pobres del mundo, aquéllos dejados al cuidado de, y más responsables por el bienestar de los pobres, están cometiendo un crimen atroz al darle una mayor prioridad al incremento de sus fuerzas armadas que al bienestar de las personas. Cada dólar que se gasta en armas innecesarias representa una oportunidad perdida para mejorar la vida de una persona en sus necesidades de alimentos, albergue, educación o cuidado de la salud. En el mundo hay billones de tales personas, y yo puedo asegurarles que ellos no están interesados en helicópteros de ataque o aviones de combate.

Con el propósito de entregar una visión de la prioridad relativa del gasto militar en la economía de cada país, el Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas reporta gastos militares como un porcentaje del total del producto interno. Lo mismo se hace para educación y cuidado de la salud. Esas cifras son extremadamente contundentes, en términos de la conexión entre el gasto militar y el desarrollo humano, o la carencia de ella.

Los veinte países con los índices de desarrollo humano más altos gastan un promedio de 3,5 veces más en educación que en sus fuerzas armadas, y cuatro veces más en salud que en sus fuerzas armadas. Los resultados son evidentes, esos son los países con las mayores expectativas de vida, índices de alfabetización y PIB per cápita. Esos también son los países cuya población está estabilizada e incluso empezó a contraerse.

¿Y qué encontramos en aquellos países en los cuáles los niveles de desarrollo humano son menores?. Tristemente, muchos de los gobiernos más pobres del mundo gastan más en sus fuerzas armadas que en el cuidado de la salud, y en países como Pakistán, Myanmar, Burundi, y Omán, los gastos militares están por encima de los de salud y educación juntos. ¿Y qué está comprando el gasto del ejército en estos países?. Los gobiernos aumentan las provisiones de tanques y armas para defender a la gente que está muriendo en las calles, y en los atestados hospitales, de hambre, desnutrición, y enfermedades prevenibles. En vez de estar yendo al colegio y pavimentando un camino hacia un futuro mejor, los niños aprenden como disparar rifles y a robar. Generaciones enteras están creciendo sin posibilidades de empleos

legítimos, pero con muchas oportunidades para conseguir drogas y armas. En lugar de invertir en planificación familiar y educación universitaria, esos gobiernos condenan a la pobreza a sus poblaciones en aumento, con tal de tener una fuerza aérea innovadora.

Para poner en el futuro bajo el mando las figuras de la población del mundo en vías de desarrollo, y asegurar una vida digna para todas estas personas, es crítico invertir en el cuidado de la salud. Las transferencias largamente-retrasadas de tecnología médica al mundo en vías de desarrollo, rápidamente podrían agregar años al lapso de vida y mejorar inmensamente la calidad de vida. Esto, a la vez, podría ser una expresión de justicia global y una manera de dar esperanza para el futuro a la gente pobre, bajando su confianza quizás en numerosos niños como seguro contra la enfermedad y el desempleo. Ustedes, por supuesto, no necesitan ser convencidos de la importancia del cuidado de la salud en el mundo en desarrollo. Me gustaría señalar lo que podría ir bastante más allá a lo largo del camino correcto en que nosotros estamos hoy, si nosotros aprendiéramos a hacer de la seguridad humana nuestra meta, en lugar del enfoque militarista en intereses nacionales.

Lo que se necesita hoy es un nuevo Plan Marshall para los pobres del mundo. Como todos nosotros sabemos, desde 1948 hasta 1951 los Estados Unidos gastaron trece mil millones de dólares para reconstruir Europa después de la guerra. ¿Qué habría que hacer para conseguir que todos los gobiernos —no sólo el de EE UU, sino que todos los de las naciones acomodadas y bien industrializadas— se comprometieran hoy día en un plan similar, con el propósito de reconstruir el mundo de los países más pobres, que han sido devastados por siglos de colonialismo, desastres naturales, conflictos armados y pobres directrices?. Sabemos que redestinando sólo el 5% de lo que el mundo gasta en armas y soldados durante diez años sería suficiente para garantizar la educación básica, el cuidado de la salud y la nutrición, el agua potable, y la higienización de todas las personas del mundo. Propongo que los países del Grupo-7 redestinen un pequeño porcentaje de sus gastos para la defensa del mundo pobre. Mediante la conducción de un plan de lucha contra la pobreza, estos países industrializados podrían establecer un clima de responsabilidad internacional y de compasión, y establecer un ejemplo de valor a seguir en nuestro nuevo siglo.

Ustedes deben estarse preguntando cómo ésto se relaciona con ustedes, como farmacéuticos reunidos aquí en Niza para una Conferencia Científica. Bastante simplemente. Mis amigos, antes que profesionales ustedes son ciudadanos de sus respectivos países, y como tales ustedes tienen la facultad y la responsabilidad de dar a conocer

estos problemas a vuestras autoridades, si es que ustedes se han conmovido por ellos. Al mismo tiempo, también deseo orientarlos a ustedes en sus capacidades profesionales, y analizar lo que ustedes piensan acerca de cómo su propio trabajo es, o podría ser, beneficioso para los pobres del mundo.

Primero, déjenme decirles que el progreso se ha traducido en expectativas de vida en aumento, en disminución de la mortalidad infantil y en el control de algunas enfermedades. Y muchos de los avances en estas áreas se deben directamente al trabajo de miembros de vuestra profesión: científicos farmacéuticos. Aún queda mucho por hacer. Considerando que, en 1970, las esperanzas de vida ya eran de más de setenta años para los veintitrés países de mayor índice de desarrollo humano, muchos de los países de nuestro hemisferio mas de treinta años después aún tienen que lograr esa marca. La expectativa de vida en Brasil es de 67,7 años, de acuerdo al último informe de Desarrollo Humano de la ONU. El de Nicaragua es de 68,4 y el de Haití es sólo de 52,6 años. Imaginen cuán diferente podrían prever su propia vida, si ustedes pudieran esperar vivir escasamente más de cincuenta años. Y estas son solamente las cifras para los países en las Américas. En Sierra Leona, la expectativa de vida es solamente de 38,9 años, y en Ruanda y Malawi las expectativas de vida son aún menores que las que ellos tenían treinta años atrás.

Mis amigos, entre tantas necesidades en el mundo en desarrollo, el flagelo de las enfermedades tropicales es la mayor fuente de sufrimiento y de muerte prematura. Y la verdad es que las enfermedades tropicales continúan matando a los pobres debido a que no hay suficiente investigación respecto de los tratamientos, medicamentos y vacunas para ellas. Estoy consciente de que las compañías farmacéuticas han ejercido malas presiones en el último par de años para intentar proteger patentes de medicamentos salvadores de vida, para el SIDA en Sudáfrica y Brasil, países que son demasiado pobres para pagar por estos medicamentos el precio de mercado.

Estoy seguro de que cada uno de los aquí presentes tiene más conocimiento acerca del tema de los costos de desarrollo, de patentes y derechos de propiedad intelectual de los que yo tengo. Lo que deseo sugerirles simplemente es: que las compañías farmacéuticas deben hacer una distinción lógica y moral entre la recuperación de costos y los beneficios y que, en ciertos casos, el manejo de los beneficios sea colocado detrás del deber de aliviar el sufrimiento humano y la mejora de la calidad de vida.

La investigación en vacunas para la malaria, la tuberculosis y el SIDA —denominados tres de los mayores asesinos del mundo pobre— podría ser financiado de muchas maneras

diferentes. No es una carga que debieran tener que emprender solas las compañías farmacéuticas. Al mismo tiempo, es una responsabilidad que corresponde tanto a la ciencia pública y privada en los países desarrollados. Abandonados a sus propios mecanismos, los países pobres de África, Asia y Latinoamérica nunca serán capaces de solucionar esos problemas. Esto no es por una carencia de talentos, sino que más bien, por una carencia de recursos. De hecho, muchos de los talentos científicos del mundo desarrollado encuentran sus caminos en EEUU, Europa y Canadá, en donde existen cosas tales como subvenciones y laboratorios completamente equipados. Sabemos que la separación entre ricos y pobres se ha ensanchado en los años recientes, pero también tenemos que reconocer que la separación en el rendimiento científico y en las innovaciones tecnológicas es aún mayor que en el ingreso. Como resultado, estoy convencido de que la responsabilidad de investigar las enfermedades de los pobres recae con toda justicia en los hombros de aquellos que están trabajando en los países adinerados.

Es decir, tengo fe en que muchos de ustedes sienten este impulso ético ahora mismo. Es una farsa pintar como una mala persona a cualquiera que trabaje en el mundo corporativo o a cualquiera que esté en la academia comprometido sólo con la torre de marfil. Mis amigos, obviamente ustedes no merecen tales estereotipos. Entonces yo les demando a ustedes prestar atención a sus ideales más altos, y no dejarlos permanecer simplemente como ideales. En vez de eso, transformen su instinto de ayuda en acción. Dialoguen abiertamente con los que hacen las políticas. Encuentren caminos para construir asociaciones públicas - privadas para beneficio del mundo de los pobres. Visiten países en desarrollo, lean los nuevos informes, permítanse a ustedes mismos ser conscientes de las personas que están sufriendo. No se descorazonen. Hay mucho que se puede hacer, pero también muchos de nosotros hacemos el mundo. Lo importante es que cada persona tome una parte de esta responsabilidad. Cuando nosotros reconocemos que una jornada de mil millas empieza con un solo paso, nosotros estamos facultados para dar ese primer paso, sin importar lo pequeño o grande que éste pudiera ser.

Cuando nosotros nos juntamos aquí en Niza en la Explanada Kennedy, yo me recuerdo algo que Bobby, el hermano del Presidente Kennedy, dijo una vez: "Pocos tendrán la grandeza para cambiar la historia por sí mismos; pero cada uno de nosotros puede trabajar para cambiar una pequeña parte de los acontecimientos, y en la totalidad de todos esos actos será escrita la historia de esta generación". Esas palabras son tan ciertas hoy día como cuando ellos estaban en los años sesenta y yo creo que cada uno de nosotros puede, y debiera -aún más- trabajar para hacer de este mundo un lugar mejor.

Cuando nosotros nos esforzamos codo a codo, surge una cierta concepción del mundo como la meta hacia la que nosotros estamos esforzándonos. Déjenme describirles a ustedes mi visión, porque estoy seguro que ustedes la compartirán, y que podemos trabajar juntos para hacerla realidad. El mundo que yo preveo, cuando nosotros caminamos en el siglo vigésimo primero, es un mundo con más solidaridad y menos individualismo, con más honestidad y menos hipocresía, con más transparencia y menos corrupción, con más fe y menos cinismo, con más compasión y menos egoísmo. En resumen, un mundo con más amor.

Mi amigo y compañero Elie Wiesel, laureado con el Nóbel, dijo una vez: "Lo opuesto del amor no es el odio, es la indiferencia". Cualquier cosa que usted escoja como su parte en la creación de un mundo mejor, no le permite a usted mismo caer en la indiferencia. Es un gran peligro en nuestra época, cuando tenemos tanta información y tan poca energía para cuidarla. Yo les imploro que se cuiden ante la indiferencia, para ser los mejores farmacéuticos que ustedes puedan ser, y encontrar una vía -ya sea pequeña o grande- para hacer que vuestro trabajo sirva a los objetivos de justicia y salud globales. Cualquier acción positiva que ustedes emprendan trae la luz y dispersa la oscuridad. El mundo necesita toda la iluminación que pueda conseguir, y ustedes, mis amigos son las chispas que iluminarán nuestra senda hacia un futuro mejor. Gracias.

La Detección temprana de la Osteoporosis salva vidas y reduce los sufrimientos

Dra. Betsy Delgado¹ - Organon Ecuatoriana C.A.

De acuerdo a un estudio puesto en circulación por la OMS, la detección temprana de una baja densidad ósea podría reducir significativamente el impacto de la osteoporosis.

La **osteoporosis** es una enfermedad de los huesos, caracterizada por una disminución de la masa y densidad ósea que incrementa el riesgo de huesos rotos, particularmente de la columna, muñeca, caderas, pelvis y brazo superior.

El diagnóstico ocurre después de que los huesos se han roto. Un diagnóstico temprano es posible usando escaners no invasivos de densidad ósea, los cuales requieren equipo especial pero estos no son usados frecuentemente en muchos países por una variedad de razones, principalmente por la falta de seguros médicos y reembolsos del gobierno. Los rayos X ordinarios no miden la densidad ósea con exactitud.

Una de cada tres mujeres y uno de cada ocho hombres mayores de 50 años en todo el mundo corren el riesgo de sufrir una fractura osteoporótica durante sus vidas de acuerdo a la IOF. En todo el mundo, el aumento del número de fracturas osteoporóticas de la cadera está estimado a 6,3 millones en 2050. El mayor aumento será en Asia.

En el mundo occidental, el riesgo de fractura de cadera durante toda la vida en las mujeres es mayor que la suma del riesgo de padecer cáncer de mama, de los ovarios y del endometrio. En Europa y los Estados Unidos el riesgo durante toda la vida de fractura de cadera en los hombres es mayor que el riesgo de cáncer de próstata. Al mismo tiempo, la densitometría ósea puede predecir el riesgo de fractura tanto como las mediciones de la presión sanguínea pueden predecir el riesgo de un accidente cerebrovascular.

¿Qué exactamente es la osteoporosis y por qué la detección temprana es tan importante?

El **Prof. René Rizzoli**, presidente del Comité de Consejeros Científicos de la IOF, de Suiza, explicó cómo los huesos saludables son densos y pesados, mientras que los huesos osteoporóticos son livianos y frágiles. *"En la osteoporosis la masa ósea disminuye, lo cual aumenta el riesgo de huesos rotos, particularmente en la espina, muñeca, cadera, pelvis y brazo superior"*. El problema es que el diagnóstico ocurre frecuentemente luego de que se han quebrado los huesos.

¿Cómo se podría expandir la detección temprana de la osteoporosis?

El diagnóstico temprano es posible usando escaneos de la densidad ósea no invasivos, los cuales requieren de un equipo especial pero que no son usados frecuentemente en muchos países por una variedad de razones, especialmente la falta de seguro médico o de reembolsos de parte del gobierno. Los rayos X ordinarios no miden exactamente la densidad ósea.

A veces es mejor identificar a las personas de alto riesgo de osteoporosis y parar la enfermedad antes de que ésta los golpee.

"Hemos desarrollado un sencillo "Test de un minuto sobre el riesgo de osteoporosis" para ayudar a determinar si usted está en un alto riesgo", explica **Mary Fraser**, Directora Ejecutiva de la IOF. *"Por ejemplo, si su mamá tuvo osteoporosis, o si ha tenido periodos menstruales irre-*

¹ Organon Ecuatoriana C.A.; Cdda. Santa Leonor Manzana 10 Solar 4; Telefonos (04) 2 691610, (09) 9 521923; FAX (04) 2 691611 Guayaquil-ECUADOR; E-MAIL: betsy.delgado@organon.com.ec; WEBSITE www.organon.com www.menopause.net search Osteoporosis; www.osteofund.org

gulares por más de 12 meses, usted probablemente debería consultar a su médico."

"La osteoporosis es una enfermedad que puede ser prevenida parcialmente si usted esta dispuesto a invertir en sus huesos!", dice **Elisabeth de Boer**, Directora de la Sociedad Holandesa de Osteoporosis. "En general, un estilo de vida saludable ayudará a construir huesos saludables. La clave para prevenir la osteoporosis es el ejercicio, alzar pesas, caminar, suficiente calcio que puede ser obtenido de los lácteos, vegetales de hojas verdes y muchos alimentos enriquecidos con calcio, y sol, el cual da al cuerpo la vitamina D necesaria para asimilar el calcio."

"Nosotros pensamos que la gente debe hacerse cargo de su propio cuerpo," explica **Tamara Kovatcheva**, Jefe de la Fundación de Mujeres sin Osteoporosis de Bulgaria. "El mundo ha cambiado y no debemos pensar en nosotros como 'pacientes' que son 'víctimas'. La lucha contra la osteoporosis es un llamado a apoderarnos de fortaleza," dice ella. "Tenemos que tomar responsabilidad por nuestro cuerpo, nadie más puede hacerlo por nosotros."

La detección temprana de una baja densidad ósea podría reducir significativamente el impacto de la osteoporosis, de acuerdo con un nuevo estudio de la OMS.

El **Dr. Harry K. Genant**, de la Universidad de California, San Francisco, presidente del grupo de trabajo que produjo la Estrategia Contra la Osteoporosis de la OMS dijo "Los médicos alrededor del mundo frecuentemente fallan al diagnosticar la osteoporosis correctamente. Los dolores de hueso y fracturas son atribuidas a problemas normales del envejecimiento, antes que a una enfermedad específica. Esta situación podría ser cambiada radicalmente si los doctores y pacientes aprendieran a reconocer los factores de riesgo de la osteoporosis y si fuese más fácil para los pacientes acceder a exámenes de densidad mineral ósea."

El reporte interno recomienda aumentar la educación del público y de los Proveedores de Salud; aumentar el acceso a las densitometrías, mejorar el cuidado y la educación.

"El mensaje es simple", dice Mary Fraser. "Tome responsabilidad sobre su propio cuerpo. Hable con su doctor acerca de sus temores. Es su cuerpo, después de todo."

TEST PERSONAL DE UN MINUTO
SOBRE EL RIESGO DE
OSTEOPOROSIS

Esta simple lista puede brindarle una señal de que usted debe pedirle a su doctor exámenes adicionales, particularmente un escaneo de densidad ósea. Solamente un médico puede llevar a cabo los exámenes necesarios para descubrir si usted tiene osteoporosis, y esta lista no es sustituto de un examen físico completo.

Nombre : _____ Fecha: _____
Edad: _____

1. ¿Alguno de sus padres se ha roto la cadera luego de un golpe leve o de una caída?
Si No
2. ¿Se ha roto un hueso luego de un golpe leve o una caída? Si No
3. ¿Pasó usted por la menopausia antes de los 45 años de edad? Si No
4. ¿Ha tomado usted tabletas de corticosteroides (cortisona, prednisona, etc.) por más de seis meses?
Si No
5. ¿Ha perdido usted más de 5 cm. (2 pulgadas) de estatura? Si No
6. ¿Alguna vez han cesado sus periodos por 12 meses o más por otras razones diferentes al embarazo ó la menopausia?
Si No
7. ¿Bebe usted regularmente alcohol en cantidad (chequee los límites seguros con su doctor)?
Si No
8. ¿Sufre usted frecuentemente de diarrea (causada por problemas tales como enfermedad intestinal o enfermedad de Crohn)? Si No

Si usted a contestado "si" a cualquiera de estas preguntas, puede estar corriendo el riesgo de tener osteoporosis y le recomendamos que consulte a su médico, quien le aconsejará si es que se necesitan más exámenes. Lleve esta lista con usted. Las buenas noticias son que la osteoporosis puede ser diagnosticada y tratada de manera relativamente fácil. Hable con su Sociedad de Osteoporosis local acerca de los cambios que usted puede hacer a su estilo de vida para reducir su riesgo de tener osteoporosis.

Curso de Posgrado a distancia

ATENCIÓN FARMACEUTICA – Nivel 1



ARGENTINA

Objetivos:

- Revalorizar la atención profesional del farmacéutico, reconociéndola como acto profesional más allá de la simple función dispensadora; y crear una mayor integración social que genere beneficios concretos para la salud de la población y para el profesional.
- Capacitar al farmacéutico en la toma de decisiones para la resolución de casos prácticos de pacientes según la modalidad de Atención Farmacéutica (OMS, 1993).
- Permitir la actualización y capacitación del profesional farmacéutico a través de las nuevas tecnologías con sencillos procedimientos en Internet y con permanente ayuda tutorial.

Organizado por:

Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, Universidad de Buenos Aires, Universidad Nacional de La Plata, Fundación Biosfera.

Auspiciado por:

Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.

Modalidad de estudio a distancia

Estudiar en forma independiente no significa aprender solo, es tener la oportunidad de realizar una nueva experiencia que permite un gran acercamiento a los profesores y colegas mediante una amable mediación tecnológica que posibilitará realizar intercambios y consultas permanentes. Tampoco se trata de un libre albedrío, habrá acuerdos que cumplir para las actividades domiciliarias.

El curso cuenta con sistema de tutorías. El Tutor es el docente que propondrá la realización de diversas actividades de tipo personal y también de colaboración e intercambio con grupos de estudio constituidos o a constituirse.

Demanda el uso de Internet. Requerimientos mínimos: computadora personal o institucional y acceso a Internet desde cualquier tipo de servidor (es posible bajar y subir en disquete todos los materiales).

Fecha de inicio: **30 de octubre de 2002.**

Duración: **5 meses.**

Estructura del curso:

El curso está destinado a brindar capacitación y adquisición de destrezas al profesional farmacéutico a través de prácticas con casos reales. Constará de dos niveles.

Contenido de los núcleos temáticos:

Marco conceptual de la Atención Farmacéutica (AF):

Antecedentes. Implementación en otros países. Beneficio de la aplicación de la Atención Farmacéutica. Marco Legal. Herramientas necesarias para la AF: búsqueda de

información, centros de información de medicamentos.

Proceso de asistencia al paciente y su registro: valoración del caso. Seguimiento y evaluación. Desarrollo de casos prácticos y simuladores de entrevistas.

Habilidades en técnicas de comunicación: Objetivos de la comunicación. Técnicas de comunicación con el paciente. Barreras para la comunicación.

Problemas relacionados con el medicamento (PRM) y estilo de vida: **Detección, resolución y seguimiento de PRM. Empleo de información especializada sobre fármacos. Problemas relacionados con los hábitos higiénico sanitarios.**

Directores del Curso: Dra. Ester Filinger (UBA)

Dra. Alicia Consoloni (UNLP)

Farm. Andrea Paura (CFPBA)

Evaluación:

Desde la incorporación al curso, se inicia un proceso de seguimiento a través de diferentes procedimientos, que van aportando información para la evaluación final.

A lo largo del curso se accederá a distintas pruebas o cuestionarios a los que se deberá responder en la fecha que se indique, como así también se evaluará la participación en las reuniones grupales o en los foros.

Certificación: Se otorgarán Certificados de Aprobación.

Créditos académicos: La Universidad de Buenos Aires otorga 3 créditos para el Doctorado; la Universidad Nacional de La Plata: Válido para el Doctorado; Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires: Válido para su sistema de asignación de créditos.

Informes e inscripción:

Fundación Biosfera. 16 N° 1611 (1900) La Plata.

Tel. (0221) 457-3477. Web: www.biosfera.org

C. elect. info@biosfera.org

Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Atención Farmacéutica

Tel. (0221) 429-0900.

Web: www.atencion.farmaceutica.org.ar

C. elect.: atencion_farmaceutica@colfarma.org.ar



B
O
L
I
V
I
A

Colegio de Bioquímica y Farmacia de Bolivia

La Paz, 14 de Octubre de 2002

Señor
Dr. Blaz Vazquez
PRESIDENTE DE FEFAS
Asunción - Paraguay

Ref.: RENOVACION DE DIRECTORIO

De nuestra consideración:

El Consejo Superior, a través de la presente, tiene la grata satisfacción de comunicar a usted, que el **XII Congreso Nacional Ordinario del Colegio de Bioquímica y Farmacia**, efectuado en la ciudad de Cochabamba, el 14 de septiembre del año en curso, ha procedido a la elección del nuevo Directorio, que tendrá a su cargo la conducción de nuestra entidad matriz durante el período 2002 – 2004, y que está constituido de la siguiente manera:

Presidenta	Dra. Mirtha Camacho
Vicepresidenta	Dra. Olga Fujita
Secretaria General	Dra. Norma Murillo Quiroga
Secretaria De Hacienda	Dra. Carola Peña
Secretaria De Actas	Dra. Marina Calderón
Stria. De Vinculacion Cientifica y Academica	Dra. María Rosa Pantoja
Stria. De Asuntos Gremiales y Conflictos	Dra. Nancy Siles Paz
Stria. De Vinculacion Nacional E Internacional	Dra. Ma. Grisel Tudela
Stria. De Prensa Y Relaciones Publicas	Dra. Patricia Villarroel
Strio. De Asuntos Academios y Universitarios	Dr. Enrique Udaeta
Vocales	Dr. Rómulo Sánchez
	Dra. Carla Jemio

Esperando trabajar en forma conjunta y armónica con su digna institución, hacemos propicia la oportunidad para saludar a usted muy atentamente.

Por el "CONSEJO SUPERIOR"

Dra. Mirtha Camacho
PRESIDENTE

Dra. Olga Fujita
VICEPRESIDENTE

Dra. Norma Murillo Quiroga
SECRETARIA GENERAL

Av. 20 de Octubre No. 2015, Tel/Fax: 242 3042, Casilla No. 4717,
e-mail: cbfb@bolnet.bo – www.cbfb.org

Farmacêutico brasileiro é treinado para atuar na prevenção a doenças

EXPANSÃO FARMACÊUTICA

As ações do farmacêutico brasileiro que trabalha em farmácias comunitárias estão em fase de expansão, com a incorporação de novos serviços, a exemplo da prevenção a doenças. O Conselho Federal de Farmácia (CFF) do Brasil, em parceria com o Fórum Farmacêutico das Américas (FFA), a Organização Pan-americana de Saúde (OPAS) e outros parceiros, acaba de implantar o projeto piloto denominado Atenção Farmacêutica em Hipertensão Arterial. Esses novos serviços vêm juntar-se a outras responsabilidades clínicas do profissional, colocando-o mais em contato com o cidadão e levando-o mais para perto ainda do seu próprio destino de grande profissional de saúde que é.

O projeto piloto está sendo executado, na cidade de Ouro Preto, no Estado de Minas Gerais (Sudeste do Brasil), desde o início de setembro deste ano. Ele é voltado para o treinamento de farmacêuticos que vão prestar serviços de prevenção a hipertensão arterial, nas farmácias e drogarias. Além de envolver o CFF e o FFA, o projeto conta ainda com o apoio da Escola de Farmácia de Ouro Preto, o Ministério da Saúde e a Secretaria Municipal de Saúde. O projeto será disseminado por todo o Brasil. Numa etapa seguinte, ele treinará farmacêuticos para orientar a população sobre Aids, doenças da terceira idade e diabetes.

Novo paradigma - Este novo paradigma farmacêutico está consonante com a farmácia clínica que vem sendo praticada, no Primeiro Mundo. A prevenção a doenças foi inclusive um dos temas do 62º Congresso da FIP (Federação Farmacêutica Internacional), que aconteceu, de 31 de agosto a cinco de setembro, em Nice, na França. O Presidente e o Tesoureiro do Conselho Federal de Farmácia do Brasil (CFF), Jaldo de Souza Santos e Salim Tuma Haber, participaram do evento.

Segundo o Dr. Jaldo de Souza Santos, a participação do farmacêutico na prevenção a doenças é uma tendência mundial e vem tendo grande repercussão dentro da Organização Mundial de Saúde (OMS) e do Fórum Farmacêutico das Américas, por ser considerada como um serviço de atenção primária à saúde. A atenção primária, de acordo com Souza Santos, "é a mais barata, mais eficaz e mais ágil ferramenta de saúde, porque é a que chega primeiro ao cidadão, evitando, quase sempre, que ele adoça ou, se já estiver desenvolvendo uma doença, que não tenha o seu estado agravado". O Presidente Souza Santos explica que "este é um papel social importante que o farmacêutico está assumindo, em um momento crucial para a saúde".

Eleições na FIP - Durante o Congresso, em Nice, o Conselho Diretor da FIP elegeu o seu mais novo Presidente, o francês Jean Parrot, para uma gestão de quatro anos. Ele já ocupava



B

R

A

S

I

L



B

R

A

S

I

L

o cargo de vice-presidente da entidade e de presidente da Ordem dos Farmacêuticos da França. Parrot esteve, este ano, no Brasil, a convite do presidente do CFF, Jaldo de Souza Santos. Aqui, ele foi condecorado, pelo Conselho, com a Comenda do Mérito Farmacêutico, no Dia do Farmacêutico.

Souza Santos foi um dos apoiadores da candidatura de Parrot à Presidência da FIP. O CFF integra a Federação Internacional, há dois anos. Foi o primeiro País da América Latina a fazer parte daquela mais alta corte farmacêutica internacional. Os três vice-presidentes eleitos são John Gans, dos Estados Unidos; Howard Rice, de Israel, e Linda Stone, da Inglaterra. A Comissão de Práticas Farmacêuticas ficou a cargo do holandês Dick Tromp.

O dinamarquês Peter Kielgast, por sua vez, será uma espécie de embaixador da FIP junto aos países latino-americanos, dando, assim, continuidade à política de ampliação do quadro de filiados à entidade, iniciada por ele próprio, quando presidiu a Federação, até agosto deste ano. Aliás, uma das sessões do Congresso foi inteiramente dedicada à América Latina.

Discutiu a presença da FIP no Continente e a otimização de recursos e esforços para melhorar o funcionamento das organizações farmacêuticas regionais.

No Congresso da FIP, os dois diretores do CFF, Souza Santos e Salim Tuma Haber, expuseram a necessidade de a Farmácia latina implantar urgentemente uma política de resgate do papel do farmacêutico nos sistemas de saúde. Disseram que o profissional precisa ascender ao topo desses sistemas, vez que ele pode interferir positivamente nas estatísticas epidemiológicas da região. Os diretores apelaram ainda aos seus pares regionais e a integrantes da Diretoria da FIP para que dobrem os esforços com vistas a fixar o farmacêutico nas farmácias comunitárias. Na reunião entre líderes latino-americanos, o presidente da FIP, Jean Parrot, assumiu o compromisso de realizar o 66º Congresso do órgão, em uma cidade brasileira. Ou seja, daqui a quatro anos.

*Pelo jornalista Aloísio Brandão,
Assessor de Imprensa do Conselho Federal
de Farmácia do Brasil*

Sesión Conjunta

**Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile
Academia Nacional de Farmacia del Brasil**



C

H

I

L

E

El día 26 de Septiembre del presente año, en dependencias del Colegio de Químicos Farmacéuticos de Chile, en la ciudad de Santiago, se llevó a cabo una sesión solemne de las academias de Brasil y de Chile.

La sesión fue dirigida por el profesor Aquiles Arancibia, presidente de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile.

En dicha ocasión, fueron incorporados a la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, en calidad de Miembros Extranjeros Correspondientes, el Dr. Caio Romero Cavalcanti, Presidente de la Academia Nacional de Farmacia de Brasil, el Dr. Marcio Antonio Da Fonseca e Silva y al Dr. Mateus Mandu de Souza, ambos Miembros Titulares de la Academia Nacional de Farmacia de Brasil.

Cumpliendo con la tradición de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile, los académicos brasileros presentaron sus conferencias de incorporación en el siguiente orden:

Dr. Marcio Antonio Da Fonseca e Silva:
"Evolución de los Medicamentos para el tratamiento de la Leshmaniasis"

Dr. Mateus Mandu de Souza:
"Control de Calidad en los Laboratorios de Análisis Clínico del Brasil"

Dr. Caio Romero Cavalcanti :
"Implementación de Farmacia para la Dispensación de Dosis Unitarias"

Finalizadas las Conferencias de Incorporación se dirigió a los asistentes, el Sr. Presidente de la Academia de Chile, quien hizo una reseña de la destacada trayectoria de cada uno de los nuevos Miembros Extranjeros correspondientes, resaltando los aspectos más importantes de sus contribuciones docentes, de investigación y profesionales. Además enfatizó que espera que

la integración entre estas dos importantes Academias del Cono Sur, sea el inicio de una labor futura que permita lograr vinculaciones solidarias y fructíferas entre sus miembros, para desarrollar actividades conjuntas en los diversos campos de la actividad científica y profesional farmacéutica.

A continuación se procedió a entregar a los nuevos miembros sus respectivas Medallas y Diplomas que los acreditan como Miembros Extranjeros Correspondientes de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile

Para finalizar se ofreció un vino de honor a todos los asistentes



Fotografía 1 : Izquierda: Dr. Aquiles Arancibia, Presidente de la Academia de Ciencias Farmacéuticas de Chile; Derecha: Dr. Caio Romero Cavalcanti, Presidente de la Academia Nacional de Farmacia del Brasil



Fotografía 2: Los nuevos Miembros correspondientes y sus esposas. De Izquierda a Derecha: Dr. Marcio Antonio Da Fonseca e Silva, Dr. Caio Romero Cavalcanti y Dr. Mateus Mandu de Souza, acompañados por el Dr. Aquiles Arancibia



Farmacéuticos piden diálogo con DIGEMID para acabar con proliferación de boticas

El 80% de dichos establecimientos no tendría un químico farmacéutico

La aparición indiscriminada de boticas en todo el país, sobre todo en la ciudad de Lima, obedece a diversas razones, pero fundamentalmente al actual reglamento de establecimientos farmacéuticos que necesita ser modificado. El artículo IV de esta norma prácticamente permite que cualquier persona abra una farmacia o una botica.

Así lo sostuvo el **Decano del Colegio Químico Farmacéutico del Perú, Pedro Angulo**, quien señaló que esta norma no permite un adecuado control de estos establecimientos.

Por ejemplo, dijo, según este reglamento el propietario o el representante legal del establecimiento tiene un plazo de 30 días calendario de iniciada su actividad para presentar a la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (Digemid) o a la dependencia desconcentrada de salud a nivel territorial, una comunicación en la que se debe consignar diversa información sobre el establecimiento.

Sin embargo esta disposición es incumplida por meses o incluso durante años. «Es decir primero aperturan y 30 días después, que en la práctica se traduce en meses o años, deben comunicar a la Digemid, entonces es por allí donde está el asunto», expresó.

Dicha comunicación debe contener los datos del propietario del establecimiento, nombre y ubicación del local, nombre y número de colegiatura del químico farmacéutico y el horario de atención, para que con estos datos el ente regulador realice la inspección y verifique si se cumple el reglamento.

Indicó que otro factor de esta proliferación sería la falta de diálogo entre su gremio y la Digemid. «Prácticamente nos han cerrado la puerta al diálogo. No tenemos una participación mutua y el problema es que cada quien lo enfrenta (a la proliferación) por su lado», dijo.

Modificación

El máximo representante de los químicos -farmacéuticos subrayó que este problema puede solucionarse con «algo muy simple, como es el diálogo con las autoridades».

En tal sentido afirmó «que el ministro de salud o el director ejecutivo de la Digemid nos permitan alcanzarle nuestro planteamiento, que lo hemos hecho por escrito pero queremos sustentarlo».

Al director anterior de dicho organismo ya se planteó la modificación del reglamento de establecimientos farmacéuticos. Así como se ha discutido el reglamento para el registro sanitario, también se tiene que discutir este reglamento, añadió el Decano de los químico-farmacéuticos.

Desde su punto de vista una de las modificaciones al reglamento consistiría en darle más peso profesional al manejo del medicamento, ya que se considera que se ha «desprofesionalizado» este manejo.

«Nosotros hemos pedido el cambio del Reglamento de establecimientos farmacéuticos en abril del 2001, es decir nuestro planteamiento es algo que se viene repitiendo y eso nos da la razón de que las autoridades se niegan a dialogar con nosotros sobre un tema que ya es muy conocido y que tiene una solución que puede ser posible», precisó.

A nivel nacional existen aproximadamente 3 mil farmacias y más de 6 mil boticas, las cuales se indican como legalmente constituidas, pero se estima que por lo menos el 20% de las boticas serían informales.

«Estímulos»

De otro lado Pedro Angulo señaló que su gremio tiene conocimiento de que en algunas boticas a los químico-farmacéuticos les otorgan

«estímulos» o se les presiona para vender más. Es decir alientan el consumo del medicamento como si fuese un artículo de consumo, lo cual es antiético, afirmó.

«Nosotros estamos planteando nuestra preocupación por la venta indiscriminada de medicamentos, la venta informal, el contrabando y la falsificación», aseguró.

Según cálculos del citado colegio profesional alrededor del 80% de las boticas no contarían con un químico-farmacéutico.

Ante esta situación manifestó que el gremio profesional que representa pide a la población que exijan ser atendidos personalmente por un químico-farmacéutico y de no ser así denunciar este hecho.

Alarmante

Angulo también señaló que la presencia en el mercado de productos falsificados, adulterados, de contrabando o robados está aumentando anualmente de forma alarmante y se estima que podría alcanzar el 20% del mercado.

En su opinión uno de los factores que contribuye a este problema es la eliminación, mediante un decreto supremo, de la obligatoriedad del canje de medicamentos vencidos, tal como sí sucede con los alimentos y otros artículos.

«Una farmacia o botica que tiene medicamentos vencidos y que no cuenta con el concurso de un químico-farmacéutico, y está a cargo de personas inescrupulosas, entra en el círculo de un mercado negro o reetiqueta estos productos», señaló.

Aseguró que cuando se comprueba la participación de uno de sus agremiados en este tipo de hechos delictivos, el Colegio les impone sanciones que pueden ir desde amonestaciones hasta la expulsión.

Acreditación

Con respecto a la formación de los químicos-farmacéuticos, el Decano de la orden aseveró que están trabajando un proyecto de ley de acreditación de facultades de farmacia y bioquímica, iniciativa que se encuentra en la Asociación Nacional de Facultades de Farmacia y Bioquímica.

Una vez que esta propuesta sea debatida y finalizada será presentada al Congreso de la República.

Dio a conocer que este proyecto tiene como objetivo elevar el nivel de formación académica de estos profesionales.

Las propuestas iniciales establecen que para obtener la acreditación las facultades deberán tener una adecuada infraestructura, calidad idónea de profesores así como calidad de la enseñanza, es decir deberán contar con los estándares internacionales, de tal manera que garanticen una buena formación profesional.

Asimismo indicó que ya se está poniendo en marcha el reglamento de certificación y recertificación -aprobado el año pasado-, en el cual las exigencias para la colegiatura son mayores y acordes con el proceso de globalización en que estamos viviendo.

En su opinión en estos momentos las currículas de estudio están en discusión porque en estos últimos tiempos han cambiado rápidamente las áreas profesionales, las competencias, y además se vive en una «aldea global». Por ello estos profesionales buscan estar preparados no sólo para el medio interno, sino también para el externo.

Agregó que están incidiendo en la atención farmacéutica, es decir en la capacidad del químico-farmacéutico para hacer un seguimiento en todo lo referente a la farmacoterapia del paciente, ya que esto permite mejorar la calidad de vida de la persona porque hace un uso adecuado del medicamento.

En su opinión el acto médico termina con la receta médica y es ahí cuando empieza el acto farmacéutico, que tiene que ver con todos los medicamentos pero en una interacción entre ambos profesionales, porque el primero prescribe y el segundo dispensa y vigila el uso del fármaco.

Solución

En otro momento manifestó que el problema de la elección de dos directivas en el Colegio Departamental de Lima hasta el momento no ha sido resuelto, a pesar de haberse formado una «Comisión de la verdad y reconciliación» y de haberse hecho una asamblea nacional en la que se acordó reconocer como Decana departamental de Lima a Margarita Lobatón.

Por ello, dijo, dentro de pocas semanas se va a convocar a otra asamblea nacional para tratar nuevamente este tema y buscar una solución.



P

E

R

U



U
R
U
G
U
A
Y

Nuevas Autoridades de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay (AQFU)

Tenemos el agrado de informar que a partir del 5/6/2002 se han designado las nuevas autoridades de la Asociación de Química y Farmacia del Uruguay, que regirán los destinos de esta institución por el período 2002 - 2004:

COMISIÓN DIRECTIVA 2002 - 2004

Presidente	Q.F. Gabriela Severi
Vicepresidente	Q.F. Mariella Fernández
Secretario	Q.F. Teresa Cirio
Pro Secretario	Q.F. Gerardo Ibaruri
Tesorero	Q.F. María Rezzano
Protesorero	Q.F. Sara González
Bibliotecario	Q.F. Marina Monteiro
Vocal	Q.F. Claudia Barra
Vocal	Q.F. Edelma Ros
Vocal	Q.F. Washington Díaz
Vocal	Q.F. Pablo Mujica
Suplente	Q.F. Marta Morkevicius
Suplente	Q.F. Álvaro Pereyra
Suplente	Q.F. Eduardo Hernández
Suplente	Q.F. Daniel Fernández
Suplente	Q.F. Claudia Toledo
Suplente	Q.F. Ofelia Noceti
Suplente	Q.F. Christina Mullin
Suplente	Q.F. Inés Varela
Suplente	Q.F. Jorge Kinley
Suplente	Q.F. Andrea Guarilla
Suplente	Q.F. Eugenia Lucas

COMISIÓN FISCAL

Titular	Q.F. Yoli Gómez
Titular	Q.F. Carlos Volonterio
Titular	Q.F. Ana Rey

Director de Publicaciones Dr. Q.F. Eduardo Savio

Medicamentos Ilícitos

Dr. Gonzalo Maduro¹



V
E
N
E
Z
U
E
L
A

Los medicamentos son bienes de consumo primario, básicos, fundamentales, esenciales e insustituibles en la salud y la enfermedad de todos los seres humanos. Los farmacéuticos, en las variadas facetas de su quehacer profesional somos los autores y actores de este Bien y su relevancia e importancia en la preservación y mantenimiento de la salud, nadie pone en duda, no obstante como Bien de consumo está sujeto a procesos de comercialización y de estricto control sanitario, siendo imperativo e imprescindible la intervención del Poder Público competente mediante la fijación de reglas y normas legales que impidan distorsión del mercado, eviten prácticas discrecionales y abusivas, sirva como árbitro en las controversias derivadas de los intereses de las partes involucradas y sobre todo que asegure las garantías indispensables para que el producto terminado sea apto, seguro y eficaz para el consumo de la población.

En nuestro países, en el proceso de la vida human se ha tratado de establecer supuestas separaciones entre lo político, lo económico y lo social donde se pretende advertir que la solución de los problemas de nuestras sociedades en un escenario particular implica la solución del problema social, sugiriéndose que lo social va implícito o anexo a lo económico como apéndice o alcance.

En la prescripción y fijación de las políticas propiamente económicas, entre ellas la farmacéutica (casi nunca establecidas por nuestros Gobiernos) como el conocido recetario del Fondo Monetario Internacional, se recomienda enmendar o suavizar los efectos de esas políticas en el nivel de vida de grupos sociales considerados vulnerables o marginales, mediante la implantación de programas de asistencia social, espacio de salvamento filantrópico o de muro de con-

tención ante la inconformidad social. Todo ello con el propósito manifiesto o encubierto de aislar la llamada macro-economía del curso de la vida social, como si la actividad económica no fuera la más social de las actividades humanas, el fundamento mismo del ser, el quehacer y el acontecer de los seres humanos y de las propias naciones. En todo caso, el recetario del F.M.I. no ha resuelto el problema económico y social de nuestros pueblos, empeorándolos muchas veces.

El concepto de lo social incluye lo sanitario y en éste intervienen numerosos y distintos profesionales del sector salud, entre ellos el farmacéutico, quien posee la titularidad y legitimidad legal conforme a su preparación técnica, científica, ética y académica para ejercer y cumplir su misión fundamental centrada en el medicamento.

La actividad farmacéutica está regida por un conjunto de leyes, reglamentos; normas y procedimientos que coactivamente se deben cumplir y acatar para controlar, regular y garantizar el producto del trabajo del farmacéutico, es decir, el medicamento.

Cuando los medicamentos no se subsumen dentro del ordenamiento jurídico positivo o se marginan de principios éticos y deontológico no encontraremos con actos y hechos que contravienen o vulneran dicho ordenamiento, vale decir, hay delitos.

El Dr. Blas Vásquez, autor del editorial de la Revista Farmacia Sudamericana, Año 9, Volumen 9, N° 1 de fecha Noviembre 2001 expresa: "Cuando en las reuniones de delegados representados de FEFAS, se efectúan las evaluaciones sobre la situación de la Farmacia en Sudamérica, resulta evidente que las problemáticas (SIC) que se presentan en nuestro ámbito son de una similitud a veces increíbles" y así es.

artículo enviado a la Federación Farmacéutica Venezolana (FEFARVEN)



VENEZUELA

La práctica reiterada en nuestros países de la comercialización de medicamentos al margen de la ley constituye un problema que perjudica a los fabricantes, distribuidores, detallistas y consumidores, pudiendo ocasionar daños patrimoniales y un ejercicio profesional inmoral y antiético con grave peligro para la salud de los usuarios-pacientes quienes se exponen al indebido consumo de dichos productos que en general se fabrican, distribuyen y expenden ilegalmente, sin controles ni garantías de su actividad y eficacia, propiciando la aparición de severos problemas de salud pública.

En un animado y muy controversial Foro realizado en el Ministerio de Salud y Desarrollo Social, la Jefa de la Dirección de Drogas, Medicamentos y Cosméticos disertó prolijamente sobre el problema de los medicamentos ilícitos; problema que ha sido tratado por los Ministros de Salud de la C.A.N., sin -aparentemente- resultados positivos.

La codicia y las avides por el lucro fácil y rápido induce a personas inescrupulosas a involucrarse en estas prácticas ilegales, sin sopesar el daño que ocasionan. La organización de estos delincuentes es tan sofisticada que guardan similitud con las bandas delictivas de los narcotraficantes o de las mafias de la "cosa nostra".

La magnitud de la comercialización "in crescendo" de estos ilícitos no ha sido exactamente cuantificada, calculándose en millares de millones de dólares. Desde luego los productos de mayor venta son los que se corresponden con los similares originales legales más caros. El sistema operativo practicado por los malhechores y delincuentes está tan bien diseñado, estructurado y ejecutado que hace poco posible y difícil la acción punitiva de los organismos controlares y represivos del Estado, provocando impunidad.

Solo a título enumerativo, no restrictivo, citaré someramente algunos aspectos que configuran el epígrafe de este trabajo.

Veamos:

1. Fabricación clandestina en locales no apropiados. Uso de materias primas o principios activos de dudosa pureza, calidad y legitimidad o uso de ingredientes nocivos o tóxicos, sin actividad fármaco-terapéutica que en vez de curar empeoran al paciente. Omisión de control de calidad y biodisponibilidad. El producto terminado es organoléptico perfecto y su empaque es una copia al carbón, impidiendo la diferenciación con el original.
2. Medicamentos sin registro sanitario, es decir, sin autorización legal.
3. El contrabando. Los medicamentos entran al mercado por diversas vías sin cancelar los impuestos o aranceles por lo cual se comercializan más baratos que sus equivalentes legalmente nacionalizados.
4. El robo, perpetrado en los almacenes o depósitos de los fabricantes, distribuidores y detallistas.
5. El asalto, que ocurre a menudo cuando los medios de transporte son víctimas de este delito y el producto de la fechoría se negocia en un mercado paralelo. En Venezuela, dada la fragilidad económica y financiera de las oficinas de farmacia independientes, no encadenadas, hace muy atractiva las compras de esta procedencia. Vale acotar la feroz y desleal competencia prevaleciente entre todas las farmacias del país, donde las farmacias de cadenas, de franquicias, asociadas, integradas, comunitarias o sociales están ejerciendo posición de dominio, configurando oligopolios o monopolios, violando principios constitucionales, en detrimento de las farmacias independientes.
6. El expendio de medicamentos ilícitos por parte de vendedores ambulantes o en quioscos de venta de periódicos, revistas y chucherías coadyuva a magnificar el problema.
7. Adquisición ilícita por parte de establecimientos farmacéuticos autorizados los cuales al actuar como "aguantadores" y en su afán de lucro propiciar el auge e incremento del delito, induciendo a la compra y expendio de medicamentos ilícitos, cuyos costos están muy por debajo de los precios de venta al público impuestos por los fabricantes legales.

Esta práctica, además de transgredir normas legales, viola principios éticos y vulnera la confianza que los ciudadanos tienen en el farmacéutico, convirtiéndolo en un delincuente de la pero calaña por actuar con conocimiento de causa.

8. Otros ilícitos. El fomento, desarrollo y magnitud de los ilícitos en comento rebasa la imaginación. Aparecer nuevos delitos y diversas formas de practicarlos. La red informática ayudará. El ciberespacio es virtual pero los delitos que ocurren son reales.

Los daños y otras consecuencias negativas que genera el abuso que representan los engaños producidos en la Internet puedan ser incuantificables y ruinosos para las víctimas. Se impone generalizar el uso de firmas digitales (conviene al comprador-vendedor y al Estado) con lo cual se elimina el anonimato, se generan y tutelan garantías jurídicas, seguridad y credibilidad en las transacciones, se permite disponer de pruebas suficientes para atacar y resolver inconvenientes o posible defraudación, ubicar al delincuente culpable y el Estado controlar la evasión de impuestos. El abuso de la tecnología cibernética se ha estimulado por causa de la acción de terroristas, fanáticos, alucinados, traficantes de drogas, lavadores de dinero y productos prohibidos o ilícitos y todo género de personas con diversos intereses ilegítimos que perjudican a quienes actúan de buena fe y conforme a derecho.

La omisión involuntaria de otros ilícitos es imputable al autor. El planteamiento final lo concreto en ¿Cómo combatir eficazmente el problema en toda su magnitud?. Siendo el problema multisectorial y multinacional es necesario que cada sector afine y fije estrategias para combatirlo, más no creo que las soluciones sean mágicas o unilaterales, de allí que conjunta y mancomunadamente deben establecerse políticas que impidan el crecimiento del mercado, el subsiguiente consumo y el castigo inclemente y ejemplar de los delincuentes.

En todo caso, correspondía a los Estados a través de las distintas ramas del poder público la mayor cuota de responsabilidad pero solicitando siempre la colaboración de Instituciones privadas de índole variada y asociaciones civiles, víctimas reales de estos productos ilícitos.

Finalmente, quiero exhortar a todos los farmacéuticos de las Américas y de todo el mundo a que contraigan el compromiso consigo mismo, con sus sociedades y con sus respectivas patrias para que ejerzan su profesión dentro de los más sagrados y puros postulados éticos y no se dejen tentar, haciéndose cómplices de los delincuentes y criminales que engeguedidos por la avaricia trafican con estos medicamentos sin considerar que están dañando lo más apreciado del ser humano: LA SALUD.



V
E
N
E
Z
U
E
L
A

FUTUROS EVENTOS...

EVENTO

1° Congreso Argentino-Brasileño de Medicamentos Genéricos.

Entre el 4 y el 6 de Diciembre del corriente año en el Centro Municipal de Exposiciones de la ciudad de Buenos Aires se llevará a cabo este evento que tiene por objeto exponer los temas más relevantes con relación a normas técnicas, aspectos científicos y legales sobre elaboración de Medicamentos Genéricos, condiciones de biodisponibilidad, bioequivalencia, exigencias de calidad, seguridad e intercambiabilidad de los mismos y constituir un foro académico de discusión, divulgación y difusión de políticas de Medicamentos Genéricos. Será la oportunidad para la confluencia de profesionales del sector salud nacionales e internacionales, contando con el apoyo de las más importantes instituciones del sector. Consultas: dirigir las a Romano Cerulli, Fundación ISALUD al (00 54) 4334 7766 o a rcerulli@isalud.org.

SEMINARIO

SEMINARIO DE GENÉRICOS/BIOEQUIVALENCIA Y FÁRMACOVIGILANCIA

DIRIGIDO A: Doctores en Medicina, Doctores en Odontología, Químicos Farmacéuticos y Profesionales de la Salud

COORDINACIÓN: Comisión de Cursos – Asociación de Química y Farmacia del Uruguay

DURACIÓN Y CARGA HORARIA: 15 horas.

INICIO Y LUGAR: Martes 22 de Octubre

Asociación de Química y Farmacia del Uruguay : Ejido 1589.

INFORMES E INSCRIPCIONES:

Secretaría – Asociación de Química y Farmacia del Uruguay

Horario: Lunes a Viernes de 15:30 a 19:00 horas.

Telefax: 900 63 40 / 903 07 11

MAYORES INFORMACIONES: Telfax: 900 63 40 - 903 07 11

<http://www.aqfu.org.uy>

CONSULTA BECAS: E-mail: contactenos@aqfu.org.uy

CURSO

CURSO DE POSTGRADO A DISTANCIA: «ATENCIÓN FARMACEÚTICA»

ORGANIZA

ORGANIZA: UNIV. DE BUENOS AIRES - UNIV. NACIONAL DE LA PLATA - COLEGIO DE FARMACEUTICOS DE LA PROVINCIA DE B. AIRES - FUNDACION BIOSFERA

Dirigido a revalorizar el rol del farmacéutico, transformando la función dispensadora en un acto profesional, generando beneficios concretos para Ud. y la salud de la población. Podrá realizarlo cómodamente en el momento que estime conveniente, a través de sencillos procedimientos en Internet y con permanente ayuda tutorial.

DIRECTORES DEL CURSO: Prof. Dra. Ester Filinger (UBA)

Prof. Dra. Alicia Consolini (UNLP) - Farm. Andrea Paura (CFPBA)

Inicio de la Comisión 2 : 30 de Octubre de 2002

www.atencion.farmaceutica.org.ar www.biosfera.org

Fundación BIOSFERA (0221) 457-0481 / 457-3477

NOTICIAS

OFRECEN POSIBILIDADES LABORALES EN CANADA

SOS CANADA es una empresa que desarrolla asesoramiento y gestión en beneficio de los profesionales latinoamericanos que deseen vivir y asentarse legalmente con residencia permanente en Canadá y trabajar en su mismo campo para el cual están capacitados, el proceso dura entre seis y ocho meses, el gobierno ha implementado como política de estado la migración planificada hacia Canadá en vista de su baja tasa de natalidad y el gran asentamiento de grupos trans nacionales lo cual da una sobre oferta de empleo de al rededor de 250,000 nuevas plazas de empleo a ser cubiertas en mas de 1000 profesiones. La edad está comprendida entre 21 y 49 años

Generalmente la ley canadiense es muy dinámica en sus cambios. Por esa razón hay empresas que ofrecen un servicio personalizado con asistencia para la búsqueda de empleo y residencia, su web site es www.soscanada2000.com o el que está en construcción www.soscanadalatino.com

SEMINARIO DE GENÉRICOS/BIOEQUIVALENCIA Y FARMACOVIGILANCIA

La ASOCIACION DE QUÍMICA Y FARMACIA DEL URUGUAY está organizando este interesante Seminario dirigido a Doctores en Medicina, Doctores en Odontología, Químicos Farmacéuticos y Profesionales de la Salud.

Para mayores informaciones dirigirse a contactenos@aqfu.org.uy
<http://www.aqfu.org.uy>

CONGRESO INTERNACIONAL QUÍMICO FARMACÉUTICO

El COLEGIO DE QUÍMICOS FARMACEUTICOS DEL CHILE está organizando esta actividad, que se llevará a cabo entre el 6-9 de Abril del 2003, en el Edificio Diego Portales en Santiago de Chile. mayores informaciones:

a) Dirigirse a Sra. Grissette Rojas; e-mail:

secretaria@colegiofarmaceutico.cl

b) Página Web: www.colegiofarmaceutico.cl

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

La Revista FARMACIA SUDAMERICANA, invita a los Autores a enviar sus artículos científicos y cualquier material relacionado con la práctica, educación e investigación en el ámbito de las Ciencias y Profesión Farmacéuticas, para considerar su publicación.

FILOSOFIA GENERAL DE LA REVISTA:

FARMACIA SUDAMERICANA privilegiará la publicación de material que revista interés general para los Profesionales Farmacéuticos y el sector biomédico y que tenga cierto carácter de universalidad. Cada artículo, deberá enmarcarse dentro de alguna de las secciones que se detallan a continuación.

SECCIONES:

SECCION CIENTIFICA:

Artículos cuya finalidad fundamental, aunque no exclusiva, es la actualización científica de la Profesión, en materias vinculadas a las Ciencias Farmacéuticas y Biomédicas.

SECCION PROFESIONAL:

Artículos que tienen por finalidad el análisis y estudio del Ejercicio de la Profesión en su presente, pasado y futuro. Asimismo, artículos referentes a aspectos educacionales vinculados con la orientación de la Profesión.

SECCION GREMIAL:

Artículos que tengan que ver con la reivindicación de la Profesión y los problemas que se plantean en su ejercicio.

SECCION CULTURAL:

Artículos de carácter cultural, vinculados a la Profesión y a las Ciencias de la Salud. También se consideran en esta Sección, aquellos que permitan producir un mayor conocimiento y acercamiento de las diferentes culturas del continente.

SECCION SOCIAL:

Artículos que tienen por objeto destacar los eventos que realiza la Profesión Farmacéutica en los diferentes países. En ellos deben darse a conocer los dirigentes, los organismos de funcionamiento, la proyección de la profesión en el medio y su inserción en la sociedad.

FARMACIA SUDAMERICANA considerará para su publicación solo artículos que sean inéditos. El Comité Editorial se reserva el derecho de rechazar aquellos artículos que no se ajusten a la Filosofía General de la Revista y/o contravengan los Principios de Fe. Fa. S. o las Normas establecidas para la publicación. Todas las contribuciones serán sometidas a la consideración de dos revisores antes de su publicación. La revista no se responsabiliza ni se hace solidaria de los conceptos emitidos en los artículos que sean publicados, aunque se reserva el derecho a hacer modificaciones de forma, al texto original.

Los artículos deberán ceñirse a las instrucciones de publicación que aparecen a continuación. Los originales deberán ser enviados al Comité Editor de la Revista, a nombre de Regina Pezoa R., Secretaría Federación Farmacéutica Sudamericana, El Líbano 4380, Macul-Santiago de Chile.

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES:

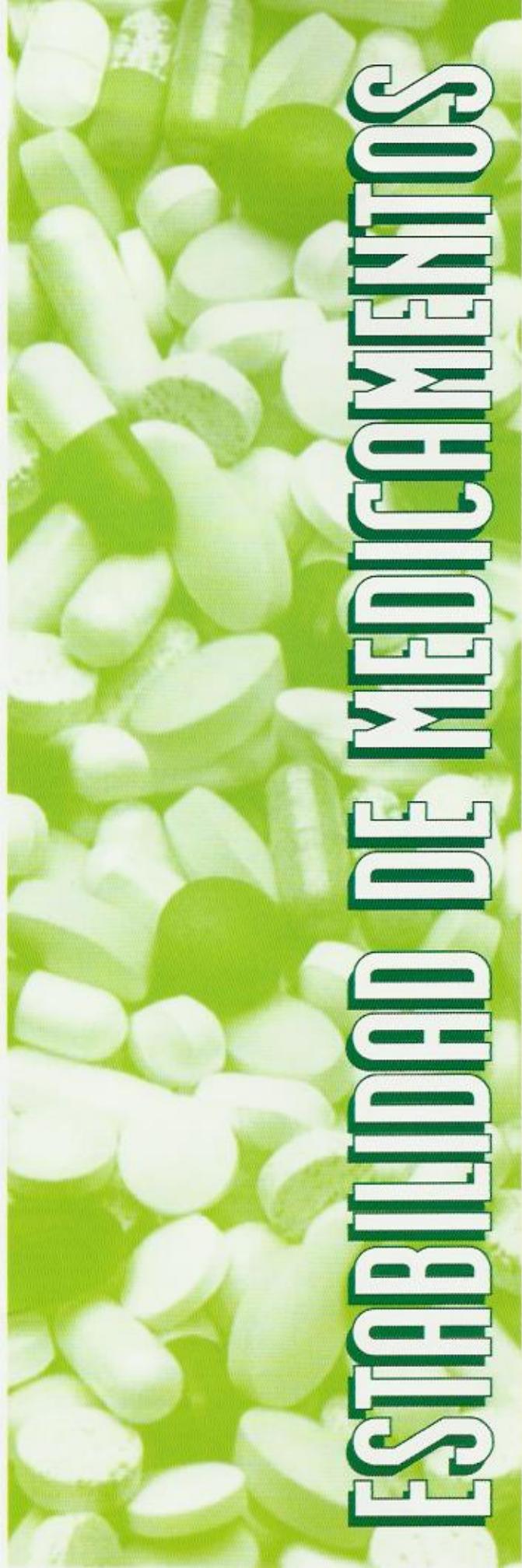
- 1) Los manuscritos, que podrán tener una extensión máxima de 25 páginas podrán enviarse por correo en duplicado, escritos en papel tamaño oficio y a doble espacio, con un margen no inferior a 2,5 cm a ambos lados. También podrán enviarse en un *disquette*, en un *compact disc* o vía correo electrónico a: fefas@vtr.net; rpezoa@vtr.net

NORMAS GENERALES DE PUBLICACIÓN

- 2) Los artículos podrán ser escritos en idioma Español o Portugués.
- 3) La primera página debe incluir el título del trabajo, nombre de/los autores, Institución donde se efectuó el trabajo, dirección postal del autor principal, teléfono, Fax, correo electrónico.
- 4) La segunda página deberá contener únicamente el título del trabajo.
- 5) La tercera página deberá incluir un resumen general del artículo, de alrededor de cien palabras, incluyendo el título del trabajo.
- 6) Las citas bibliográficas, en el caso que las hubiere, deberán consignarse dando a las mismas los números correlativos según el orden en que aparezcan en el texto o bien citar entre paréntesis el apellido y la inicial del nombre del primer autor, junto con el año de la publicación. Ejemplo: (Murray, 2001). Si son dos los Autores, deberán citarse ambos; si son más de dos, deberá señalarse únicamente el autor principal seguido de: «y col.». La bibliografía se acompañará al final del trabajo y deberá ser ordenada numéricamente o en orden alfabético, según sea el caso, bajo el título REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS. Las citas se ceñirán al siguiente modelo:
 - * Fernández G. y col. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* (2001) 50: 137-142
 - * Goodman, L. y Gilman, A. (1998) *Pharmacological Basis of Therapeutics*. Eighth Ed. p.85-93. New York. Mac Millan Publishing Co. Inc.
 - * Mihalic, M. y col. "Piroxicam", en Florey K. (1986). "Analytical Profiles of Drug Substances". Vol 15. Pág. 509. New York, Academic Press.
- 8) Se aceptarán las abreviaturas y símbolos estandarizados que han sido aceptados internacionalmente. Las abreviaciones no comunes deben definirse en el texto, cuando se usan por primera vez.
- 8) Los nombres científicos de microorganismos, especies animales y vegetales, deberán incorporarse en letra cursiva al texto. En relación con los medicamentos se debe preferir el uso del nombre genérico, aunque se permite el uso del nombre comercial de cada producto, siempre que vaya acompañado del símbolo (R).
- 10) Las figuras y tablas deberán enviarse en hojas separadas. Las figuras deberán numerarse con números arábigos y las tablas con números romanos. La publicación de ilustraciones en color deberán ser consultadas con el Editor.
- 11) Los trabajos serán corregidos en caso de contener errores sintácticos u ortográficos. Todos los manuscritos aprobados para su publicación en FARMACIA SUDAMERICANA pasarán a ser propiedad de Fe. Fa. S. De manera que los Autores ceden o transfieren los derechos del Autor, incluyendo los de reproducción parcial o total del artículo.

Además se contempla una **Sección Técnica**, que recibe artículos destinados a dar a conocer nuevas tecnologías (maquinarias, equipos y procesos), nuevos excipientes y reactivos e insumos para el área farmacéutica y biomédica.

La Sección Técnica está abierta a todas las empresas vinculadas con las áreas señaladas. La incorporación de un artículo de esta naturaleza tiene un costo similar al de un aviso publicitario.



ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

CURSO INTERNACIONAL DE ESTABILIDAD DE MEDICAMENTOS

1-4 de Abril del 2003

Santiago de Chile

**Sede
Centro de Extensión Cultural.
Pontificia Universidad Católica
Alameda 390; Santiago-Chile**

ORGANIZAN:

Federación Farmacéutica Sudamericana, FEFAS
Sociedad de Químicos Farmacéuticos
de la Industria de Chile, SOQUIFICH

PROFESORES CONFIRMADOS:

Marival Bermejo, Ph.D., Universidad de Valencia
Gordon Amidon, Ph.D., Universidad de Michigan
Jorge Chávez, Ph.D., Universidad de Chile
Gilberto Gaete, Ph.D., Laboratorios Recalcine S.A.
Regina Pezoa, Ph.D., Federación Farmacéutica
Sudamericana

AUDIENCIA:

El curso está dirigido a profesionales Químico-Farmacéuticos que trabajan en la Industria Farmacéutica, en Organismos Regulatorios, en Centros Asistenciales y en Farmacias Comunitarias. Además de entregar conocimientos actualizados en los aspectos científicos, el curso dará a conocer aspectos regulatorios específicos en esta materia en los países desarrollados.

IDIOMA:

Las clases serán impartidas en español y en inglés. Habrá traducción simultánea

Informaciones: fefas@vtr.net

Ciencia aplicada a la salud

La calidad que ETICOS INTERNACIONAL ofrece, se impone internacionalmente probando su eficacia y seguridad. Es el valor de una empresa que cuida de la salud de la gente.



ETICOS

Internacional



**Laboratorio de
Productos Eticos S.A.**

Pte. Franco 599

Tels: (595 21) 495293 (RA)

Fax: (595 21) 495467

e-mail: eticos@pla.net.py

Asunción - Paraguay

Medicamentos que traspasan fronteras.