

# OFIL

REVISTA DE LA

VOL. 19 - Nº 1- 2009

## Editorial

Uso razonado de los medicamentos

MARCO GARBAYO JL

13

## Originales

Control de calidad de nutriciones parenterales en el servicio farmacéutico de la Fundación Santa Fe de Bogotá

RAMÍREZ GARCÍA G, CASTILLO MUÑOZ ML, GAVIRIA YEPES AM,

ZACIPA CORREDOR Y, BASTO BENITEZ I, LÓPEZ RODRIGUEZ AF

15

La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 2: Tendencias y novedades en parches como sistemas de liberación transdérmica

RODRÍGUEZ BAYÓN AM, TRUJILLO CÁSARES S

23

Uso racional de antibióticos en Atención Primaria: Impacto de la introducción de indicadores de calidad de prescripción

VÁZQUEZ VELA V, ROJAS CORRALES MO, LÓPEZ PALOMINO J,

MARQUEZ FERRANDO M, RAMOS GUERRERO RM

29

Tratamiento de la hemorragia grave con factor VII activado recombinante

ZAPATER GARCÍA A, ORTEGA GARCÍA M, ESPERT ROIG M

34

Novas abordagens no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais

OLIVEIRA AJ, OSTI NM, PARISE FILHO R, CHORILLI M

42

web site: [www.revistadelaofil.org](http://www.revistadelaofil.org)

La Revista de la OFIL está incluida en el Índice Médico Español (IME)

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

La Revista de la OFIL está incluida en el Índice Médico Español (IME)

## **Director**

Ismael Escobar Rodríguez

## **Subdirector**

Pedro Amariles Muñoz

## **Secretario de Dirección**

Francisco Javier Bécares Martínez

## **Comité Editorial**

Joaquín Ochoa Valle. Honduras  
Manuel Machuca González. España  
Martha Nelly Cascavita. Colombia  
José Luis Marco Garbayo. España

## **Comité de Redacción**

J. Ronda Beltrán. ALICANTE  
F. Ancos Gutiérrez. AVILA  
J. Liso Rubio. BADAJOZ  
E. Mariño Hernández. BARCELONA  
J. Ribas Sala. BARCELONA  
L. Santos Miranda. ELVAS  
M<sup>a</sup> José Faus Dader. GRANADA  
T. Bermejo Vicedo. MADRID  
F. Martínez Romero. MADRID  
B. del Castillo García. MADRID  
A. Herreros de Tejada. MADRID  
A. Villar del Fresno. MADRID  
J. M<sup>a</sup>. González de la Riva Lamana. PAMPLONA  
F.M. García Sánchez. SEGOVIA



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

Son sus OBJETIVOS:

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

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

### **Presidenta**

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

### **Vicepresidente**

*Manuel Machuca González  
Farmacia Dr. Manuel Machuca González  
Director Técnico  
Calle Marqués de Pickman, 13. Farmacia  
41005 Sevilla (España)  
Tel/Fax: +34 954 577 644  
Consulta: Tel: +34 954 577 869  
[www.farmacoterapiasocial.es](http://www.farmacoterapiasocial.es)  
[www.manuelmachuca.com](http://www.manuelmachuca.com)*

# ***Ex-Presidentes***

## **† Juan Robayo (Fundador de O.F.I.L.)**

Colombia/EE.UU.

### ***José Aleixo Prates e Silva (1984-1986)***

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

### ***Joaquín Ronda Beltrán (1986-1988)***

Colegio Oficial de Farmacéuticos  
Jorge Juan, 8  
03002 Alicante (España)  
Telf: Colegio tardes (34) 965 209 549  
Fax: Colegio (34) 965 203 652  
E-mail: joaquinronda@redfarma.org

### ***Luz Milagros Gutiérrez (1988-1990)***

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

### ***Antonio Iñesta García (1990-1992)***

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

### ***Teresa Catalina Domecq Jeldres (1992-1994)***

Rosembluth 1014 - Sector 7  
Santiago de Chile (Chile)  
Telf: (562) 777 94 14  
E-mail: catalinadomecq@yahoo.com

### ***Ana María Menéndez (1994-1996)***

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

### ***Alberto Herreros de Tejada (1996-1998)***

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

### **† *Guadalupe Solís Chavarín (1998-2000)***

México

### ***Zully Moreno de Landivar (2000-2002)***

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

### ***Yaritza Castillo (2002-2003)***

Hospital Universitario de Caracas (Venezuela)  
Telf: 58 212 606 7149  
Fax: 58 212 662 8682  
E-mail: yaritzacastillo@hotmail.com

### ***Martha Nelly Cascavita (2003-2006)***

Calle 104 N. 29-60  
Bogotá (Colombia)  
Telf: 57-1-6112361  
Celular: 57-3-3005112361  
E-mail: ofilpresidencia@yahoo.com

### ***Joaquín Ochoa Valle (2006-2008)***

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

# Delegados

## Argentina

**Cristina Corsi**

E-mail: criscorsi@sinectis.com.ar

## Bolivia

**Pendiente de renovación**

## Brasil

**Rodrigo Saar da Costa**

Chefe do Serviço de Farmácia  
Hospital Universitário Clementino  
Fraga Filho

Rua Professor Henrique Roxo, nº 84  
apto 101

Portuguesa, Rio de Janeiro - RJ (Brasil)

Tel: 55 21 2562-2254

Fax: 55 21 2562-2437

E-mail: saarrc@yahoo.com.br

## Colombia

**Oscar Cordoba**

Jefe Departamento de Farmacia  
Hospital Universitario San Ignacio  
Carrera 7 # 40-62 - 1º

Bogotá (Colombia)

Tel: (571) 5946161 Ext 1045

Fax: (571) 5946149

## Costa Rica

**Luis Esteban Hernández**

E-mail: lehs11@gmail.com

## Cuba

**Edita Fernández Manzano**

Instituto de Farmacia y Alimentos  
Universidad de La Habana

San Lázaro y L, Vedado

10400 Ciudad de La Habana (Cuba)

Tel: (537) 879 1184, (537) 8792784

Fax: (537) 273 6811

E-mail: edita.fdez@infomed.sld.cu

Edita.fm@yahoo.es

## Chile

**Teresa Aljaro Merino**

Jefe Unidad Farmacia

Hospital Dr Gustavo Fricke

Alvares

1532 Viña del Mar (Chile)

E-mail: aljaro55@gmail.com

## Ecuador

**Pendiente de renovación**

## España

**Mª Pilar Mas Lombarte**

Director del Servicio de Farmacia  
Fundació Hospital-Asil de Granollers  
Avenida Francisco Ribas s/n

Farmacia

08400 Granollers (España)

Tel: +34 93 842 50 23

Fax: +34 93 842 50 34

E-mail pmas@fhag.es

## Guatemala

**Carolina Guzmán Quiro**

Jefe Departamento de Toxicología  
Facultad de Ciencias Químicas y  
Farmacia

Universidad de San Carlos

de Guatemala

3a calle 6-47 zona 1

01001 Ciudad de Guatemala

(Guatemala)

Tel: (502) 22513560

Celular: (502) 55272292

Fax: (502) 22300776

## Honduras

**Ana Guillermina Castellanos de  
Valladares**

Cátedra de Tecnología Farmacéutica  
Facultad de Química y Farmacia

Delegada OFIL Honduras

2008-2010 Tegucigalpa (Honduras)

Tel: 2326732

E-mail: buenho1945@yahoo.com

## México

**Victor Raziél Castro Ramírez**

Facultad de Química

Universidad Autónoma de Yucatán

Calle 41 N° 421 x 26 y 28

Col. Ex Terrenos del Fénix

C.P. 97150 Mérida Yucatán (México)

Tel: +52 (999) 922-57-11

922-57-16; extensión 129

E-mail: razielc@hotmail.com

razielc@quimica.uady.mx

## Nicaragua

**Pendiente de renovación**

## Panamá

**Pendiente de renovación**

## Paraguay

**Zully Vera**

E-mail: coordcim@qui.una.py

## Perú

**Amelia Villar López**

Universidad Nacional de Trujillo  
Coordinadora de la Sección de  
Farmacología

Pedro Urraca N° 382 - San Andrés

Trujillo (Perú)

Casilla Postal N° 334

Tel: (51)-44-203833

Celular: (51)-976-969588

E-mail: amevil@gmail.com

## Portugal

**Nadina de Jesús Pinto Ribeiro**

## República Dominicana

**Vilma Guerrero**

E-mail: vil05@yahoo.es

## El Salvador

**Francisco Remberto Mixco**

E-mail: franciscomixco@yahoo.com

## Uruguay

**Pendiente de renovación**

## Venezuela

**Pendiente de renovación**

## Director de la Revista

**Ismael Escobar Rodríguez**

Servicio de Farmacia

Hospital Infanta Leonor

Avda. Gran Vía del Este, 80

28031 Madrid (España)

Tel: 34 91 191 84 03

Fax: 34 91 191 80 82

E-mail: ismael.escobar@salud.

madrid.org

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

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

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

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

## Presentación de originales

1. Se enviarán por correo electrónico a través de Internet a las direcciones que se relacionan en el epígrafe "Recepción de originales".
2. El procesador de textos será Microsoft Word (versiones 6.0 o superiores) para el entorno de Windows:
  - a) Fuente: Times New Roman. Tamaño: 12 pts.
  - b) Espaciado interlineal: Doble.
  - c) Extensión máxima del trabajo: 8 páginas numeradas correlativamente.
3. En su primera página deberá constar:
  - a) Título del trabajo.
  - b) Título reducido para la portada de la Revista (máximo diez palabras) en el caso de que sea necesario.
  - c) Nombre y apellidos del autor o autores y correo electrónico del primer firmante.
  - d) Centro de trabajo donde ha sido realizado.
  - e) Cargos del autor o autores en dicho centro de trabajo.
4. En su segunda página debe constar:
  - a) Resumen. Debe ser una representación abreviada del contenido del artículo y debe informar sobre el objetivo, la metodología y los resultados del trabajo descrito.
  - b) Palabras clave en español.
  - c) Summary. Título del trabajo en inglés, y versión del resumen en inglés.
  - d) Key words. Palabras clave en inglés.

## Referencias

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

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

### -Artículos procedentes de revistas

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

b) Si la procedencia del artículo es de la redacción se indicará el nombre del artículo y la revista según el ejemplo siguiente: Trimethoprim-Sulfamethoxazole for urinary tract infections. *Med Lett Drug Ther* 1985; 40:201-203.

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

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

d) Si se trata del editorial de la revista:

<sup>1</sup> Si está firmado por un autor o autores se indicará tal y como se establece en el apartado a), y se hará constar después del título entre paréntesis (editorial). Ejemplos: Vasen HFA, Griffioen G. Peña AS. Familial adenomatous polyposis: The value of central registration (editorial). *J Clin Nutr Gastroenterol* 1988; 3:81-82.

<sup>1</sup> Si no está firmado se indicará el título del editorial y a continuación se hará constar entre paréntesis (editorial). Ejemplo:

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

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

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

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

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

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

### - Referencias procedentes de libros

Los datos se dispondrán en el siguiente orden:

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

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

Observaciones a los puntos anteriores:

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

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

c) Se pondrán las páginas que se deseen citar. Ejemplos:

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

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

### Dibujos, Tablas, Fotografías

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

### Aceptación y publicación

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

## summary

### EDITORIAL

- 13** Reasoned use of drugs  
MARCO GARBAYO JL

### ORIGINALS

- 15** Quality control of parenteral nutrition in the pharmacist service of the Fundación Santa Fe de Bogotá  
RAMÍREZ GARCÍA G, CASTILLO MUÑOZ ML, GAVIRIA YEPES AM, ZACIPA CORREDOR Y, BASTO BENITEZ I, LÓPEZ RODRÍGUEZ AF
- 23** Skin as route of administration of drugs formulated as transdermal patches. Part 2: Trends and developments on patches and Transdermal delivery systems  
RODRÍGUEZ BAYÓN AM, TRUJILLO CÁSARES S
- 29** Rational use of antibiotics in primary care: impact of the introduction quality indicators limitation  
VÁZQUEZ VELA V, ROJAS CORRALES MO, LÓPEZ PALOMINO J, MÁRQUEZ FERRANDO M, RAMOS GUERRERO RM
- 34** Treatment of severe bleeding with recombinant activated factor VII  
ZAPATER GARCÍA A, ORTEGA GARCÍA M, ESPERT ROIG M
- 42** New approaches in the development of antiretroviral drugs  
OLIVEIRA AJ, OSTI NM, PARISE FILHO R, CHORILLI M

## sumario

### EDITORIAL

- 13** Uso razonado de los medicamentos  
MARCO GARBAYO JL

### ORIGINALES

- 15** Control de calidad de nutriciones parenterales en el servicio farmacéutico de la Fundación Santa Fe de Bogotá  
RAMÍREZ GARCÍA G, CASTILLO MUÑOZ ML, GAVIRIA YEPES AM, ZACIPA CORREDOR Y, BASTO BENITEZ I, LÓPEZ RODRÍGUEZ AF
- 23** La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 2: Tendencias y novedades en parches como sistemas de liberación transdérmica  
RODRÍGUEZ BAYÓN AM, TRUJILLO CÁSARES S
- 29** Uso racional de antibióticos en Atención Primaria: Impacto de la introducción de indicadores de calidad de prescripción  
VÁZQUEZ VELA V, ROJAS CORRALES MO, LÓPEZ PALOMINO J, MÁRQUEZ FERRANDO M, RAMOS GUERRERO RM
- 34** Tratamiento de la hemorragia grave con factor VII activado recombinante  
ZAPATER GARCÍA A, ORTEGA GARCÍA M, ESPERT ROIG M
- 42** Novas abordagens no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais  
OLIVEIRA AJ, OSTI NM, PARISE FILHO R, CHORILLI M

**RECEPCIÓN DE ORIGINALES**

***Ismael Escobar Rodríguez***

Servicio de Farmacia  
Hospital Infanta Leonor  
Avda. Gran Vía del Este, nº 40  
28031 Madrid (España)

Teléfono: +34 911 918 403

E-mail: [ismael.escobar@salud.madrid.org](mailto:ismael.escobar@salud.madrid.org)

*Web site:*

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

***Edita:***

O.F.I.L.

Depósito Legal: BA-12/2001

ISSN: 1131-9429

***Diseño y maquetación:***

Concha García García

***Coordinación editorial y preimpresión:***

Ibáñez&Plaza Asociados S.L.

Avda. Reina Victoria, 47 (6º D) - 28003 Madrid (España)

Tel./Fax: +34 915 537 462

E-mail: [ofil@ibanezyplaza.com](mailto:ofil@ibanezyplaza.com)

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

***Impresión:***

Imprenta Narcea

# editorial

## Uso razonado de los medicamentos

**M**e contaron cuando era pequeño que el general de un ejército napoleónico, acorralado por el enemigo, envió a un mensajero con un mensaje dirigido a otro general de su mismo bando. La orden que recibió el mensajero incluía instrucciones precisas sobre el recorrido que debía de seguir hasta la entrega del documento. Apenas hubo salido con el caballo a cumplir la misión se dio cuenta que si seguía exactamente las instrucciones recibidas no tenía ninguna posibilidad de llegar a su destino ya que con absoluta seguridad sería hecho prisionero. En estas circunstancias decidió cambiar de ruta y hábilmente consiguió entregar su misiva.

A la vuelta a su campamento con la satisfacción de la misión cumplida le esperaba como premio el pelotón de fusilamiento. El plan estratégico, del que él no sabía que era parte importante, pasaba por su captura y por la lectura por parte del enemigo del mensaje falso que él llevaba.

Esto me lo contaba mi padre como justificación de las órdenes que me daba sin ningún tipo de explicación.

Pudiera ser que en un ámbito militar este tipo de proceder tenga justificación pero dudo que en el ámbito sanitario alguien le pueda ver alguno.

La prescripción médica de un tratamiento farmacológico va a ser parte de una estrategia terapéutica compleja donde ha de tenerse en cuenta, además de los conocimientos técnicos y científicos, las expectativas del paciente, sus circunstancias socio-culturales, económicas, familiares, etc...

Todos los profesionales que intervienen en la cadena terapéutica deben de conocer, al igual que el paciente, cual es el plan estratégico de ese tratamiento. Qué es lo que se pretende con él, cual es el objetivo táctico. Si no es así nos podemos encontrar con actitudes que aún queriendo ser positivas (como la de nuestro mensajero) van a distorsionar el plan de acción y por tanto el resultado.

DR. JOSE LUIS MARCO GARBAYO  
JEFE DE SERVICIO DE FARMACIA  
HOSPITAL DE REQUENA. VALENCIA (ESPAÑA)

El conocimiento de un plan estratégico terapéutico (estrategia terapéutica) obliga a conocer el diagnóstico, conocer la enfermedad o síndrome de que se trata, pronóstico, tratamientos posibles con sus ventajas e inconvenientes, etc....

Este conocimiento clínico no pretende duplicar ni suplantar aquel del médico especialista, es un conocimiento básico para entender la situación clínica actual, entender el curso previsible de la situación y lo que se espera del plan terapéutico instaurado. En ese contexto las dudas del paciente que acude a su farmacéutico podrán ser aclaradas de forma convergente y la acción de este servirá de refuerzo del plan terapéutico. Una buena preparación clínica permitirá establecer un seguimiento terapéutico eficiente y convergente con el del médico.

Si la ignorancia es la madre del atrevimiento el conocimiento debe ser la madre de la prudencia.

Los médicos especialistas de los hospitales luchan por aumentar la formación en su disciplina de los médicos de familia a los que forman. Lejos de pensar que si los forman bien en cardiología o neumología los van a suplantar como especialistas, lo que consideran es que cuanto más sepan de lo suyo más van a respetar su criterio, sus tratamientos y mejor será el tratamiento global del paciente.

El que forma hace a su aliado.

La formación clínica de los farmacéuticos debe ser adquirida a través de los médicos y en el ámbito clínico asistencial. El diagnóstico diferencial debe ser parte de la formación del farmacéutico clínico, no porque sea de su campo competencial sino porque es la base de la que nace todo proceso terapéutico y es el origen de todo. Un farmacéutico formado clínicamente va a ser el mejor aliado de médicos y pacientes.

Si el farmacéutico se dedica a reforzar una prescripción cuyo plan estratégico no conoce podemos estar, en el mejor de los casos, ante una potenciación basada en la fe, lo que más pronto o más tarde acabará devengando en algún tipo de divergencia.

Por otra parte la tendencia en el mundo desarrollado es a que haya una carencia de profesionales de la medicina y que por lo tanto serán de más difícil acceso. En España la presión asistencial es enorme e inevitablemente han de articularse vías alternativas que alivien la presión sobre el médico. Los farmacéuticos han de implicarse en aspectos clínicos y el sistema debe hacerlos partícipes de la estrategia terapéutica establecida a los pacientes. De otra manera las prescripciones serán "órdenes militares" dirigidas a unos pacientes con derecho a la desobediencia, con derecho a la consulta a otros profesionales de la medicina y con derecho a la consulta a un farmacéutico. Y lo que puede ocurrir en este contexto me recuerda mucho a lo que pasó con un mensaje enviado por un general napoleónico.

# Control de calidad de nutriciones parenterales en el servicio farmacéutico de la Fundación Santa Fe de Bogotá

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:15-22

Ramírez García G\*, Castillo Muñoz ML\*\*, Gaviria Yepes AM\*\*, Zacipa Corredor Y\*\*, Basto Benitez I\*\*\*, López Rodríguez AF\*\*

\*Coordinador de aseguramiento de calidad

\*\*Farmacéutico adjunto

\*\*\*Jefe de Servicio Farmacéutico

Servicio Farmacéutico del Hospital Universitario.  
Fundación Santa Fe de Bogotá, FSFB. Bogotá (Colombia)

## Resumen

**Introducción:** La nutrición parenteral es una mezcla artificial destinada a mantener un estado nutricional satisfactorio que tiene una composición variable ajustada a las necesidades de cada paciente.

**Justificación:** Dada la complejidad de la nutrición parenteral, un proceso que avale su composición es necesario para garantizar que sea segura para el paciente.

**Objetivos:** Determinar un proceso de adecuación de NP y un proceso de control de calidad encaminado a garantizar la composición cuali-cuantitativa de la mezcla, la esterilidad de la misma y sus características fisicoquímicas.

**Materiales y Métodos:** Entre enero y febrero de 2009 se determina un proceso de elaboración de nutrición parenteral desde el punto de vista de aseguramiento de la calidad. Se implementa en marzo, y durante abril y junio se hace la evaluación de la implementación. Se establecen la orden de adecuación, documentación del proceso, despeje de línea, control de proceso, análisis microbiológicos, ensayos gravimétricos y calorimétricos al producto terminado como control de calidad. Se reportan los datos de cada uno de estos controles y se analiza la variabilidad de la prueba gravimétrica.

**Resultados:** Ningún dato de análisis microbiológicos y fisicoquímicos por fuera de especificaciones. La variabilidad en la prueba gravimétrica para adultos es del 0,7% y en neonatos del 1,0%, ningún reporte por contenido o complicaciones asociadas a la nutrición parenteral.

**Discusión y conclusiones:** El proceso ejecutado según estándares permitió que las pruebas fisicoquímicas y microbiológicas se ajusten a especificaciones. Los resultados gravimétricos acercan con mucha precisión al volumen etiquetado con el real

**Palabras Clave:** Nutrición parenteral, gravimetría, proceso, control de calidad, aseguramiento de calidad.

## ***Quality control of parenteral nutrition in the pharmacist service of the Fundación Santa Fe de Bogotá***

### **Summary**

**Introduction:** Parenteral nutrition is an artificial mixture designed to maintain a satisfactory nutritional status that has a variable composition tailored to the needs of each patient.

**Rationale:** Given the complexity of parenteral nutrition, a process that will endorse its composition is necessary to ensure that is safe for the patient.

**Objectives:** To determine the adequacy of NP process and quality control process aimed to ensuring qualitative and quantitative composition of the mixture, its sterility and its physicochemical characteristics.

**Materials and Methods:** Between January and February 2009 a process of development of parenteral nutrition from the viewpoint of quality assurance is determined. It is Implemented in March, and during April and June the evaluation of the implementation is developed. The order of suitability is established, as well as process documentation, clearance line, process control, microbiological tests, gravimetric and calorimetric studies to finished products quality control. We report data from each of these controls and analyze the variability of the gravimetric test.

**Results:** No data of microbiological and physicochemical outside specifications. The variability in the gravimetric test for adults is 0.7% and 1.0% in neonates; no report by content or complications associated with parenteral nutrition.

**Discussion and conclusions:** The process executed according to standards allowed the physicochemical and microbiological testing comply with specifications. The gravimetric approach results very accurately labeled with the actual volume.

**Key Words:** **Parenteral nutrition, gravimetry, process, quality control, quality assurance.**

### **Introducción**

El farmacéutico como miembro del grupo de soporte nutricional (1) tiene dentro de sus responsabilidades garantizar la correcta elaboración de la Nutrición Parenteral (NP), situación que ha sido descrita en las recomendaciones hechas por la Sociedad Americana de Farmacéuticos Hospitalarios (ASHP) y la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) (2,3). En nuestro medio, el decreto 2.200 de 2005 y la resolución 1.403 de 2007 asignan la misma responsabilidad al profesional farmacéutico (4,5).

Estas preparaciones se deben realizar en áreas que cumplan con condiciones técnicas previamente definidas y dentro de cabinas de flujo laminar (4,5). El farmacéutico antes de realizar la preparación, analiza la prescripción en aspectos como la composición de la mezcla, osmolaridad, factor de precipitación, etc. (6). Estos controles previos a la elaboración están orientados a garantizar la estabilidad fisicoquímica de la preparación y la concordancia con la

prescripción médica. Sin embargo, el producto final debe ser sometido a un proceso de verificación frente a especificaciones para certificar la ausencia de características indeseables en el producto que lo hagan no apto para ser administrado al paciente y que podrían asociarlo a problemas de seguridad (4,5,6,7).

Dentro de las complicaciones asociadas a la nutrición parenteral se encuentran hiperglicemia, hipoglicemia, hiponatremia y hipocalcemia (10), condiciones que podrían estar relacionadas con la composición de la NP. Este tipo de situaciones son de difícil control, por lo que es necesario implementar un adecuado proceso de elaboración y un control de calidad al producto final (7) de forma tal que se garantice la composición de la mezcla (6,8).

### **Objetivos**

#### ***1.1 Objetivo general***

Determinar los procesos de adecuación de NP y control de calidad encaminados a garan-

**TABLA 1**  
***Especificaciones para control de calidad fisicoquímico en NP***

| Defecto  | Categoría del defecto |       |       | Destino  |
|--|-----------------------|-------|-------|--|
|  | Crítico               | Mayor | Menor |  |
| <b>Etiquetas envase primario</b>   |                       |       |       |  |
| Ausencia de etiqueta   | x                     |       |       | Desechar el producto   |
| Ausencia fecha de vencimiento  | X                     |       |       | Tomar la información de la orden de producción, elaborar etiquetas y en CPE realizar el reproceso  |
| Ausencia de la vía de administración                                       | X                     |       |       | Tomar la información de la orden de producción, elaborar etiquetas y en CPE realizar el reproceso  |
| Ausencia de dosis o concentración  | X                     |       |       | Si se trata de lote estandarizado, tomar la información de la orden de producción, elaborar etiquetas y en CPE realizar el reproceso. Si se trata de dosis individualizadas, desechar el producto  |
| Ausencia de las condiciones de manejo (Ej.: consérvese bajo refrigeración) |                       | X     |       | Tomar las unidades del producto dentro del empaque y ubicar una etiqueta externa con esta información  |
| La NO concordancia con la orden medica                                     | X                     |       |       | Desechar el producto, realizar nuevas etiquetas, producir de nuevo   |
| Ausencia de nombre del paciente  | X                     |       |       | Si esta presente el nombre de nombre del medicamento y la dosis o concentración, verificar en orden de producción nombre del paciente elaborar etiquetas y en CPE realizar el reproceso. Si no esta presente nombre del medicamento y la dosis o concentración, desechar el producto |
| Ausencia del numero de identificación del paciente                         |                       | X     |       | Verificar en orden de producción nombre del paciente, elaborar etiquetas y en CPE realizar el reproceso  |
| Ausencia del servicio hospitalario   |                       | X     |       | Consultar en la HC el servicio donde esta ubicado el paciente, tomar el medicamento dentro del empaque y ubicar en una etiqueta externa esta información   |
| Impresión defectuosa o no legible  | X                     |       |       | Si se trata de lote estandarizado, tomar la información de la orden de producción, elaborar etiquetas y en CPE realizar el reproceso. Si se trata de dosis individualizadas, desechar el producto  |
| Errores ortográficos en la escritura                                       |                       | X     |       | Corrección de errores en la etiqueta, elaborar etiquetas y en CPE realizar el reproceso  |
| <b>Empaque</b>   |                       |       |       |  |
| Deficiente hermeticidad del cierre   | X                     |       |       | Cambio de empaque  |
| Suciedad exterior  |                       | X     |       | Informar al químico farmacéutico de producción para que en la CPE realice una limpieza del producto con alcohol 70%  |
| Presencia de derrames  | X                     |       |       | Ingresar con el producto a la CPE para si es posible corregir el error, si no es posible se desecha el producto  |

TABLA 1

**Especificaciones para control de calidad fisicoquímico en NP (cont.)**

| Del contenido                                       |   |   |  |  |
|---|---|---|--|--|
| Presencia de cristales en soluciones.               | X |   |  | Desechar el producto   |
| Presencia de aire                                   |   | X |  | Verificación del proceso de producción para evitar suceda nuevamente |
| Sedimentos o precipitaciones en soluciones          | X |   |  | Desechar el producto   |
| Separación de fases                                 | X |   |  | Desechar el producto   |
| Color NO característico                             | X |   |  | Desechar el producto   |
| Color NO homogéneo                                  | X |   |  | Desechar el producto   |
| Turbidez en soluciones                              | X |   |  | Desechar el producto   |
| Presencia de partículas extrañas                    | X |   |  | Desechar el producto   |
| Diferencia entre el peso teórico y el real en la NP | X |   |  | Desechar el producto   |

tizar la composición cuali-cuantitativa de la mezcla, la esterilidad de la misma y sus características fisicoquímicas.

### 1.2 Objetivos específicos

1.2.1 Modificar el proceso actual de adecuación de NP para que incluya los controles del proceso y del producto terminado, así como registros de adecuación.

1.2.2 Definir el control de calidad gravimétrico del producto terminado como ensayo de control de calidad

## Material y métodos

### 1.3 Proceso de NP

En enero de 2009 se observara el proceso de NP y se formulara un diseño del mismo en el que se incluya los controles de proceso y del producto terminado. Este diseño se implementará entre febrero y abril de 2009, tiempo en el cual se harán los ajustes necesarios.

### 1.4 Control de calidad del producto

Durante la implementación se determinaron controles en el proceso y su registro, cronograma de análisis microbiológicos, especificaciones de control de calidad, determinación de un método gravimétrico como ensayo de control del producto terminado y documentos y registro del proceso de elaboración de NP.

### 1.5 Control gravimétrico de producto terminado

Con base en la orden médica el Químico

Farmacéutico calcula el volumen (ml) de cada componente de la NP y lo multiplica por la densidad (g/ml), este dato corresponde al peso teórico de cada componente en la mezcla. El peso teórico de la mezcla será igual a la sumatoria de los pesos individuales de cada componente. A cada NP se le calcula el peso teórico:

Peso del componente Xi: Volumen del componente Xi \* densidad Xi

Ecuación 1:

$$\text{Peso teórico NP: } \sum_{i=1}^n \text{Pesos Xi}$$

Durante la preparación, se toma en el equipo Automix® el peso de la bolsa de NP vacía y se registra en la etiqueta de la NP. Se realiza la mezcla siguiendo el orden de adición determinado para la elaboración de mezclas de NP hasta completar el 100% de los componentes de la misma y se saca el aire residual. Al final y de la misma manera como se tomó el peso de la bolsa de NP, se toma el peso de la mezcla y se registra en la etiqueta de la NP.

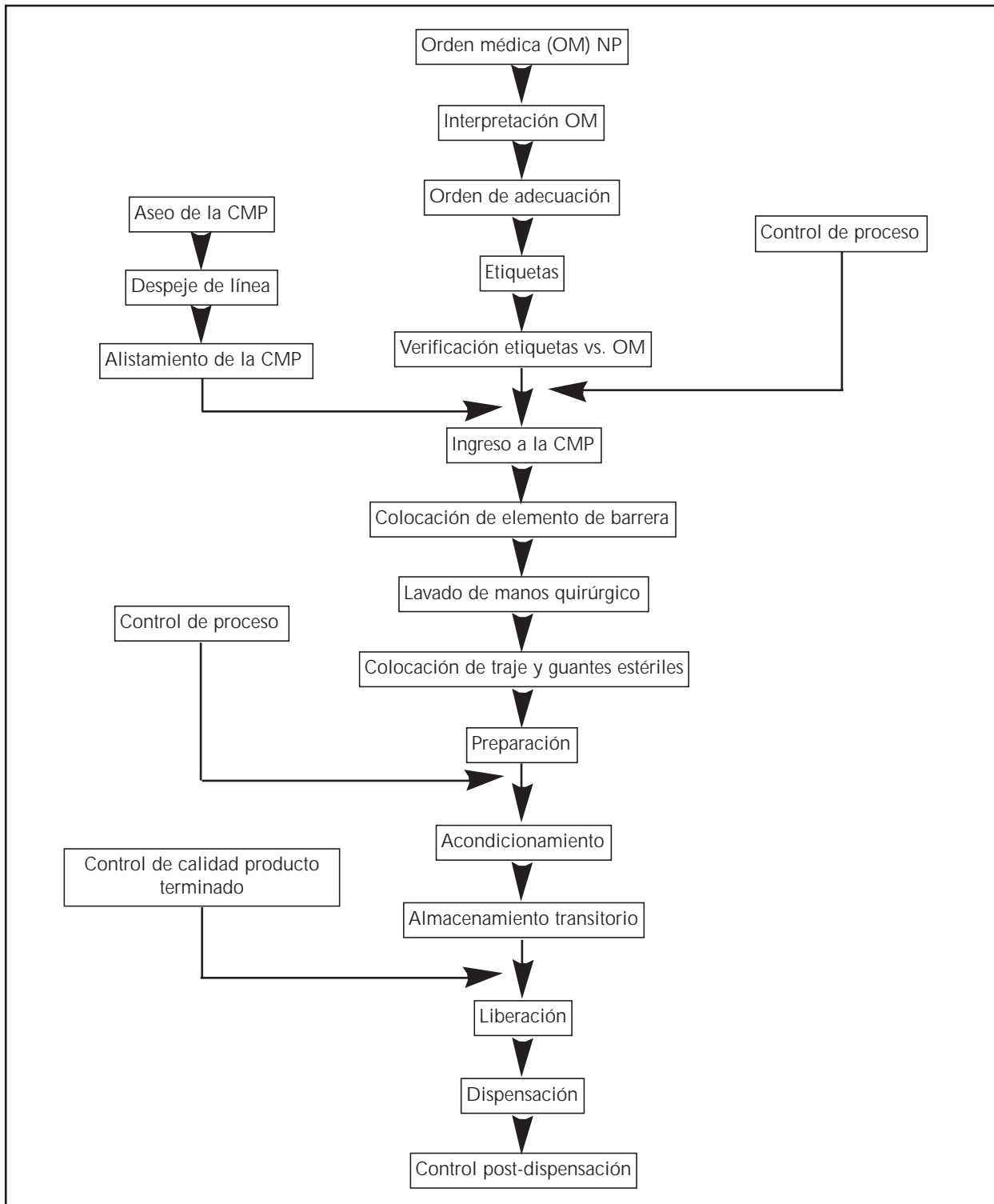
Durante el control de calidad, el Químico Farmacéutico determina con base en el peso teórico, porcentaje de diferencia con respecto a este valor de referencia haciendo uso de la siguiente ecuación:

Ecuación 2:

$$\% = (\text{peso real/peso teórico}) * 100$$

Se determino un porcentaje de aceptación para la NP entre 98% y 102%.

**GRÁFICA 1**  
**Diagrama de flujo del proceso implementado de NP**



**1.6 Análisis de datos**

Los datos se presentan de manera descriptiva: resultados fisicoquímicos, microbiológicos, errores de proceso y gravimétricos expresados

como número de casos, porcentajes, medias, desviaciones estándar y coeficientes de variación. Se adicionan gráficas para ver la distribución de los datos.

**TABLA 2**  
***Especificación calorimétrica y de peso para NP***

| Atributo | Observación                                 | Especificación   |
|----------|---|--|
| Color*   | NP sin lípidos ni vitaminas                 | Solución incolora, transparente y libre de partículas extrañas           |
|          | NP sin lípidos con vitaminas                | Solución amarilla brillante, transparente y libre de partículas extrañas |
|          | NP con lípidos sin vitaminas                | Solución blanca, homogénea y libre de partículas extrañas                |
|          | NP con lípidos con vitaminas                | Solución amarilla opaca, homogénea y libre de partículas extrañas        |
| Peso     | Comparación del peso real frente al teórico | Entre 98% y 102%   |

\* Si la NP es de adultos y está preparada con Travasol podría tener una coloración ligeramente amarilla

**TABLA 3**  
***Especificación para análisis microbiológicos NP***

| Tipo       | Ubicación |                   |         | Técnica         | Frecuencia | Especificación |                  |
|------------|-----------|-------------------|---------|-----------------|------------|----------------|------------------|
| Superficie | Area      | Nutricion         |         | Pared           | Isopo      | Anual          | No más de 25 UFC |
|            | Equipos   | Cabina horizontal | Clase A | Area de trabajo |            | Mensual        | 0 UFC            |
|            |           | Automix           | Clase A | Exterior        |            |                | 0 UFC            |
| Ambiente   | Area      | Nutricion         |         |                 | Impacto    | Anual          | No más de 13 UFC |
|            | Equipos   | CFL horizontal    |         |                 |            | Mensual        | 0 UFC            |
| Personal   | Manos     |                   |         | Isopo           | Semestral  | No más de 50   |                  |
| Producto   | Proceso   | Nutricion         |         |                 | Muestra    | Mensual        | 0 UFC            |

## Resultados

### *1.7 Proceso de NP*

Durante enero de 2009 se realizó la observación del proceso de NP existente en la institución y se planteó un proceso que se describe a continuación mediante diagrama de flujo (gráfica 1).

En este proceso el farmacéutico de control de calidad verifica presencia de partículas, signos de inestabilidad fisicoquímica, fugas, color y el control gravimétrico a la NP. Si los atributos del producto están conformes a las especificaciones se libera para dispensación; caso contrario, es devuelto a la CMP (central de mezclas parenterales) para ser elaborada nuevamente. Todos los registros del control de calidad quedan en la orden de adecuación, el farmacéutico firma la misma y libera el producto.

### *1.8 Control de calidad*

1.8.1 Resultados de análisis microbiológicos: En el periodo de estudio se realizaron los análisis de la tabla 3 en el laboratorio clínico de la institución, no se presentó ningún resultado fuera de especificaciones.

### *1.9 Especificaciones de control de calidad*

#### *1.9.1 Errores de etiquetas:*

En la tabla 4 se presentan los datos correspondientes a los errores encontrados en las etiquetas en el proceso de control de calidad al producto terminado. En todos los casos se hizo el análisis de causas correspondiente y se tomaron medidas a fin de evitar la nueva ocurrencia del hecho.

#### *1.9.2 Problemas de estabilidad fisicoquímica*

En el periodo no se reportó ningún caso de inestabilidad fisicoquímica en las mezclas de nutrición parenteral.

#### *1.9.3 Eventos reportados a la oficina de*

atención confiable:

La oficina de atención confiable de la FSFB recibe los eventos sucedidos en la institución para su análisis y entre ellos los de NP. En el periodo de estudio se reportaron dos eventos, error en el consecutivo del número de bolsa de mezcla a administrar al paciente y error en el cálculo de la velocidad de goteo de administración de NP. En ambos casos se hizo el análisis de causas correspondiente y se tomaron medidas a fin de evitar la nueva ocurrencia del hecho.

#### 1.9.4 Método gravimétrico como prueba de control de calidad

Para efectos de este trabajo se analizaron los datos de las NP elaboradas entre abril y junio de 2009 y se han subdividido en "neonatos" que corresponde a NP de pacientes neonatos y "otros" que incluye pacientes de los servicios de adultos y pediátricos. En el periodo de estudio se realizaron 231 NP tipo neonatos para un promedio de 2,5 NP/día y 907 NP tipo otros para un promedio de 10 /NP día. Se presentaron en neonatos 5 datos por fuera de especificación correspondiente a 2,2% y en otras 9 datos correspondientes al 1,0 %. En total 14 datos para un 1,2% sobre total de preparaciones. En la tabla 5 se presentan los valores de estadísticos descriptivos para los datos de porcentajes de aceptación de las NP. Las graficas 2 y 3 presentan la distribución de los porcentajes de aceptación para las NP neonatales, pediátricas y adultos.

### Discusión y conclusiones

El trabajo implementado en la FSFB busca mejorar desde el punto de vista de aseguramiento y de control de calidad la elaboración de las NP desde el servicio Farmacéutico, garantizando que sean seguras para el paciente. Desde este horizonte, se aborda como proceso la elaboración de NP analizando cada paso del mismo, buscando oportunidades de mejora y con la filosofía que la calidad no se controla, se construye. El primer paso fue redefinir el proceso actual, documentarlo, incluir los recursos necesarios para su implementación y proceder

**TABLA 4**

### *Errores encontrados en las etiquetas*

| Tipo de error encontrado                | Nº de observaciones | %      |
|---|---------------------|--------|
| Errores en los componentes de la mezcla | 8                   | 28,60% |
| Falta de identificación del servicio    | 6                   | 21,40% |
| Falta de unidades de los componentes    | 1                   | 3,60%  |
| Falta del número de bolsa               | 6                   | 21,40% |
| Falta de número de historia clínica     | 6                   | 21,40% |
| Falta de factor de precipitación        | 1                   | 3,60%  |
| <b>Total</b>                            | <b>28</b>           |        |

**TABLA 5**

### *Porcentajes de aceptación de las NP*

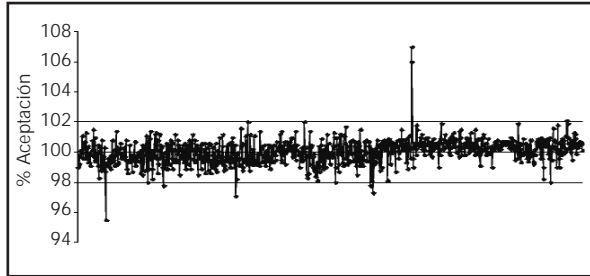
|                           | Otras   | Neonatos |
|---------------------------|---------|----------|
| Media                     | 100,05% | 99,94%   |
| Desviación estándar       | 0,79    | 1,07     |
| Coefficiente de variación | 0,79%   | 1,07%    |

con el desafío del mismo para evaluar su viabilidad. Esto es crítico ya que en un proceso en el que se busca la estandarización y participan 6 personas diferentes, tener un proceso claro, lógico, documentado y conocido garantiza poder alcanzar el objetivo propuesto.

El proceso debe ser controlado, por esta razón se han determinado puntos de control a los cuales se les determina especificaciones para comparar los resultados obtenidos de las mediciones. Los análisis microbiológicos a superficies, áreas, productos etc., el control de las etiquetas antes y después de la elaboración de NP frente a la prescripción médica, el control visual de defectos fisicoquímicos y el control gravimétrico como medida indirecta para determinar que el volumen contenido en la bolsa corresponde al volumen etiquetado, son ejemplos de controles finales para la medición del proceso de elaboración de NP.

Durante el tiempo del estudio no se observó problemas fisicoquímicos en las NP lo que indica que el orden de adición de los componentes y el control del factor de precipitación permitieron prevenir la aparición de estos fenómenos. La téc-

**GRÁFICA 2**  
**Dispersión de los porcentajes de aceptación de NP (adultos y pediatría)**



nica aséptica empleada, los protocolos de aseo de áreas y superficies, así como de los equipos empleados, son los responsables de los resultados negativos en los controles microbiológicos.

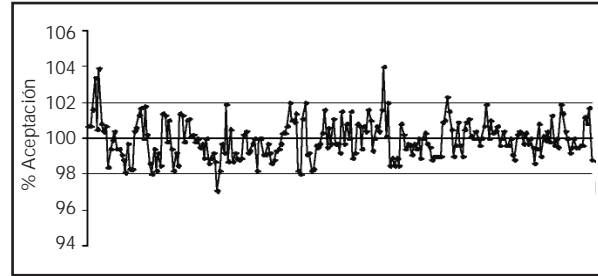
Las NP en la FSFB se ordenan cada día de manera individual para cada paciente con soporte nutricional especial, la composición incluye carbohidratos, aminoácidos, electrolitos, vitaminas K y C, glutamina, fosfato de potasio o glicero-fosfato etc. La prueba gravimétrica no permite conocer la cantidad de cada componente en la mezcla, pero, si el resultado de la misma está fuera de especificaciones indica que algún componente ya sea por defecto o por exceso no se encuentra en la cantidad etiquetada, razón por la cual la NP debe ser repetida. Se observa una mayor concentración de datos alrededor de un valor central en la NP de adultos y pediatría. En la NP de neonatos se observa una mayor dispersión de los datos aunque dentro de los límites establecidos. La razón de este resultado podría deberse al pequeño volumen de una NP para Neonatos en donde una pequeña diferencia en peso es más significativa en porcentaje que para el caso de adultos, lo que lleva a la mayor dispersión observada.

En conclusión, la estandarización, el control del producto en proceso y terminado, el uso de técnica aséptica y el uso de técnicas basadas en Buenas Prácticas de manufactura garantizan que el producto final tenga los atributos de calidad esperables de un medicamento de administración parenteral.

### Bibliografía

1. Delgado N. Díaz J. Fundamentos de Nutrición parenteral. Editorial medica Panamericana. Bogotá, Colombia. 2005.

**GRÁFICA 3**  
**Dispersión de los porcentajes de aceptación de NP (neonatos)**



2. American Society of Hospital Pharmacists. ASPH technical assistance bulletin on quality assurance for pharmacy-prepared sterile products. *Am J Hosp Pharm*, 1993, 50:2386-2398.
3. Safe practices for parenteral nutrition formulations. National advisory group on standards and practice guidelines for parenteral nutrition. *J Parenter Enteral Nutr*, 1998, 22: 49-66.
4. Decreto número 2.200, Por el cual se reglamenta el servicio farmacéutico. Ministerio de la protección social, Colombia. Junio de 2005.
5. Resolución número 1403, Por la cual se determina el Modelo de Gestión del Servicio Farmacéutico, se adopta el Manual de Condiciones Esenciales y Procedimientos. Ministerio de la protección social, Colombia. Mayo de 2007.
6. Cardona D. Recomendaciones para un programa de nutrición artificial. *Farm Hosp* 1996; 20 (3): 157-160.
7. Quintana I, Martínez G, López A., Pérez J, Jiménez V. Control gravimétrico en la nutrición parenteral. *Nutr. Hosp.* 2003;18 (4), 215-221.
8. Miana M, Mena S, Fontanals Y, López E, López C, Codina J. Descripción del proceso de certificación ISO 9001/2000 en el área de nutrición parenteral. *Farm hosp* Vol. 31. 2007, (6), 370-374.
9. Jiménez C, Borrás E, Cervero R. Actuaciones farmacéuticas en pacientes en tratamiento con nutrición parenteral total. *Farm Hosp.* 2004. 28. (5), 349-355.
10. Torrez S, Nery MC, Retama R. Complicaciones de la nutrición parenteral en neonatos. *Revista mexicana de pediatría.* 67 (3), junio de 2000. 107-110.

# La piel como vía de administración de fármacos formulados en parches transdérmicos. Parte 2: Tendencias y novedades en parches como sistemas de liberación transdérmica

Rev. O.F.I.L. 2009, 19:1:23-28

RODRÍGUEZ BAYÓN AM\*, TRUJILLO CÁSAES S\*\*

\*Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense de Madrid  
Grupo de Biotransformaciones. Parque Científico de Madrid. (España)

\*\*Departamento de Tecnología Farmacéutica. Universidad Central de Venezuela.  
Estudiante de Doctorado. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia.  
Universidad Complutense de Madrid (España)

## Resumen

El presente trabajo tiene como objetivo hacer una revisión sobre las novedades y tendencias actuales en Parches, como sistemas de liberación transdérmica.

Las investigaciones que se llevan a cabo en estos sistemas, denominados "Transdermal Therapeutics Systems (TTS)", abordan los siguientes aspectos: formulación en sistemas transdérmicos de activos que, también, son empleados en otras formas farmacéuticas, desarrollo de sistemas transportadores de activos (membranas) y utilización de promotores de la absorción de los fármacos (químicos y físicos).

Tomando en cuenta las características de la piel, y las potenciales aplicaciones que ofrece la misma, se pone de manifiesto que los avances científicos sobre este particular son muchos e involucra la confluencia de diferentes disciplinas.

Palabras Clave: **Parches transdérmicos, membranas, promotores de la absorción transdérmica.**

---

Correspondencia:  
Dra. A.M. Rodríguez Bayón  
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica  
Universidad Complutense de Madrid  
Plaza Ramón y Cajal s/n. Ciudad Universitaria  
Madrid 28040 (España)  
E-mail: amalia@farm.ucm.es

# *Skin as route of administration of drugs formulated as transdermal patches. Part 2: Trends and developments on patches and Transdermal delivery systems*

## **Summary**

The innovations and trends in patches, as transdermal delivery systems, is the goal of this review. Nowadays, the research work on Transdermal Therapeutics Systems (TTS) is focused on the following topics: TTS formulation of drugs that are also formulated under different pharmaceutical dosage forms, development of membranes as drug transporters, and chemical and physical transdermal absorption enhancers. The characteristics of the skin as a route for drug administration has shown a great potential and it involves not only the latest scientific advances in this field but also involves the confluence of different disciplines.

**Key Words:** Transdermal patches, membranes, transdermal absorption enhancers.

## **Introducción**

La administración tópica de medicamentos con el objetivo de conseguir un efecto sistémico de los mismos, es una práctica relativamente reciente. El conocimiento de la piel, y la posibilidad de administrar medicamentos a través de la misma con el objeto de lograr ese efecto sistémico llevó, en los años 70, al desarrollo de los sistemas transdérmicos (Transdermal Therapeutics Systems, TTS) como forma farmacéutica para la administración de medicamentos.

Estos sistemas presentan muchas ventajas pero, como todas las formas farmacéuticas, también presentan inconvenientes (1).

Desde la aprobación, en el año 1970, del primer parche en Estados Unidos, que contenía escopolamina para el tratamiento de vómitos y náuseas (2), muchas han sido las formas registradas (3). Actualmente, este mercado se ha expandido debido a la inclusión de nuevos principios activos bajo esta forma farmacéutica; entre otros, activos para el tratamiento del síndrome de atención deficitaria, enfermedad de Parkinson, Alzheimer, etc.

Por otra parte, la industria farmacéutica ha desarrollado nuevas tecnologías, lo que ha llevado al estudio de cómo integrar los fármacos en estos sistemas de liberación. Eso ha permitido, también, el desarrollo de nuevos excipientes y promotores de la absorción, tanto químicos, como físicos.

Tomando en consideración estas premisas, la presente revisión versará sobre: 1) los nuevos principios activos que se encuentran en el mercado europeo y americano formulados como parches, 2) tendencias en el desarrollo de TTS, 3) desarrollo de nuevos sistemas transportadores, 4) empleo de profármacos y, 5) tecnologías de orden físico que son empleadas para incrementar el paso de principios activos a través de la piel.

## **1. Nuevos principios activos que se encuentran en el mercado europeo y americano**

- Norelgestromina/ethinyl estradiol: parche transdérmico tipo matricial, es un anticonceptivo, aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2002, bajo la forma comercial EVRA® (4).

- Rigotine: Es un agonista dopaminérgico desarrollado para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en sus primeras etapas. Con el nombre de Neupro®, fue aprobado en 2006 por la EMA y, está formulado como un parche matricial (5-11).

- Selegilina: En el 2006, la FDA aprobó la selegilina, bajo la marca comercial Emsam®, para el tratamiento de depresiones. La Selegilina es un inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO). El parche, de tipo matricial (12), presenta como ventaja, frente a la formulación oral, que se puede administrar sin restricciones alimentarias ya que, la formulación oral si se administra conjuntamente con algunos alimentos, puede producir crisis hipertensivas.

- Tartrato de Rivastigmina: aprobado en el 2006, por la FDA, para el tratamiento de demencias asociadas al Parkinson. El mismo activo, inicialmente, ya había sido aprobado para el tratamiento de la demencia causada por la enfermedad de Alzheimer (13).

## 2. Tendencias en el desarrollo de parches transdérmicos

Al revisar, en la literatura, las publicaciones sobre este particular, se pone en evidencia las investigaciones que se llevan a cabo para desarrollar estos TTS. Al respecto, muchos activos que se administran bajo otras formas farmacéuticas son evaluados en forma de parches transdérmicos, por ejemplo: parches de buprenorfina, en pacientes con dolores relacionados con cáncer y otras enfermedades (14). Sistemas transdérmicos, tipo matriciales, de Glipizide (15) para el tratamiento de la Diabetes Mellitus no insulino dependiente. Parches tipo reservorio de Naloxona (16) y parches matriciales de Estrógeno y Progestágeno (17).

## 3. Desarrollo de nuevos sistemas transportadores (excipientes)

Se ha estudiado el uso de adhesivos microestructurados, denominados también adhesivos esponjas, los cuales se caracterizaron primero con pigmentos y, luego, con activos. La tecnología empleada forma microreservorios o canales que, por su forma, tamaño y distribución permitirían controlar la liberación de los activos, de aquí, que presenten como ventaja un incremento en la capacidad de carga del mismo, y el poder separar diferentes activos y excipientes (18).

Muchos fármacos, empleados en parches transdérmicos, se degradan por efecto actínico. Por tanto, su acondicionamiento, y posterior almacenamiento, requieren de materiales que impidan el paso de la luz como, por ejemplo, el aluminio; en consecuencia, se han desarrollado láminas adhesivas con dióxido de titanio ultramicronizado para mantener la transparencia del film pero que sirva, a su vez, como protector contra los rayos UV (19).

También se ha desarrollado una membrana, compuesta por un derivado bacteriano de celulosa y un polímero, para ser utilizada para la cesión controlada, por vía transdérmica, de Propanolol racémico enantioselectivo, como profármaco del propanolol. Se concluye en ese estudio, efectua-

do en piel de ratas, que la membrana desarrollada representa un gran potencial para la formulación de parches con ese profármaco (20).

## 4. Empleo de profármacos

Es otra alternativa que permite incrementar el paso de fármacos a través de la piel. A continuación, se hace una revisión de las publicaciones aparecidas sobre investigaciones realizadas en este área, utilizando como ejemplo la Naltroxona, de la que se han sintetizado distintos profármacos, de los cuales se estudian las características de permeabilidad que presentan. Para ello, primero, se ha realizado la evaluación "in vitro" de un profármaco derivado de la Naltroxona, y se ha observado que, debido al incremento en la permeabilidad que se consigue, se produce un aumento en la velocidad de penetración del fármaco (21).

Por otra parte, se han hecho estudios "in vivo" utilizando animales y tres derivados químicos de la Naltroxona: NTX-3-O-acetato (ACE-NTX), NXT-3-O-propionato (PROP-NTX) y NTX-3-O-hexanoato (HEX-NTX), determinándose los parámetros farmacocinéticos de los tres profármacos después de administrarlos por vía I.V. y transdérmica, obteniéndose, como conclusión, que el (ACE-NTX) y el (PROP-NTX) proporcionan mejores resultados de penetración que la Naltroxona y, por lo tanto, pueden ser candidatos para la liberación, vía transdérmica, de la Naltroxona (22).

En otro estudio, realizado sobre el metabolito 6-β-naltrexol, unido a hidroxibupropionato, como pro-fármaco, se observa que éste tiene un coeficiente de reparto alto y una rápida conversión en la piel; esto se correlaciona con un incremento en la velocidad de cesión del 6-β-naltrexol a través de la piel (23).

## 5. Tecnologías de orden físico empleadas para incrementar el paso de principios activos a través de la piel

Con el objeto de incrementar el paso de los fármacos a través de la piel, y lograr un efecto sistémico, se han utilizado diferentes técnicas; por ejemplo, por medios físicos se ha podido incrementar la absorción de principios activos a través de la piel. Actualmente, en el mercado farmacéutico se encuentran disponibles muchos dispositivos, y otros se están ensayan-

do en estudios clínicos, con el fin de facilitar el paso de los fármacos a través de la piel.

En función de la fuente que produce el incremento en el paso del fármaco a través de la piel, esos métodos físicos se pueden clasificar en: a) aplicación de una corriente eléctrica de diferente intensidad: iontoforesis y electroporación, b) fonoforesis o sonoforesis: empleo de ultrasonidos y, c) láser y calor: corrientes térmicas.

- **Iontoforesis:** consiste en la aplicación de una corriente de baja intensidad a través de dos electrodos (positivo y negativo). Como consecuencia del potencial generado en el polo positivo las moléculas cargadas positivamente son capaces de atravesar la piel y llegar a capilares sanguíneos.

En el mercado farmacéutico se encuentran, ya en etapa de comercialización, los siguientes fármacos con dispositivos que emplean iontoforesis: Dexametasona, IontoPatch™ (24); lidocaina y epinefrina, Lidosite™ (25); fentanilo, IONSYS™ (26). Actualmente, se estudia la liberación transdérmica, con el empleo de iontoforesis, de leuprolide (27) e insulina (28), entre otros.

- **Electroporación:** Esta técnica se fundamenta en la aplicación de corrientes de alta intensidad pero durante poco tiempo. Al aplicar esta corriente, se forman microporos en la piel. Esta alteración temporal de la estructura de la piel, es una alternativa para la administración de activos y así conseguir incrementar su paso a través de la piel.

En la actualidad, existe un dispositivo, sólo para estudios clínicos, denominado Viaderm™ que consiste en una unidad reutilizable, que lleva un micro electrodo que, a su vez, está constituido por cientos de electrodos. El número de electrodos determina el número de poros que se forman. Estos y otros factores determinarán el paso del activo a través de la piel. Una vez formados los canales, la generación de corriente cesa automáticamente; esto se observa por una señal sonora y luminica. La aplicación de este dispositivo no produce dolor, ni lesiones, ya que la profundidad de aplicación y la intensidad de corriente, no estimulan músculos, ni nervios. Una vez formados los poros se aplica el parche transdérmico con la sustancia activa (29).

Este dispositivo ha sido empleado para estudios con antieméticos, hormonas, analgésicos, antidiabéticos y péptidos para el tratamiento de la osteoporosis. En todos estos casos se han obtenido resultados satisfactorios en los estudios fase 1 que se han llevado a cabo (30,31).

Adicionalmente, también se ha utilizado para evaluar la expresión cutánea de plasmidios en piel humana; esto permitió la administración de nanopartículas (100 µm) fluorescentes de DNA, observándose la expresión génica en la epidermis. La utilización de esta técnica supondría una gran ventaja para la administración de vectores para terapia génica a través de la piel (32).

- **Luz láser de baja intensidad:** Altera la estructura de la piel en una magnitud suficiente como para permitir que las moléculas atraviesen la misma.

La compañía Pantec Biosolutions ha registrado el sistema denominado P.L.E.A.S.E.® (Painless Laser Epidermal System), que utiliza láser para la administración transdérmica de fármacos (33).

- **Calor:** La liberación de fármacos por vía transdérmica empleando calor como medio físico para promover la absorción de principios activos a través de la piel ha sido desarrollada por la compañía Altea Therapeutics®; esta compañía tiene registrada la marca PassPort Patch®. Este dispositivo contiene unos microfilamentos que al ser activados por un dispositivo, durante un tiempo muy corto (del orden de milisegundos), genera calor en la superficie de la piel; este aumento temporal de la temperatura produce un reblandecimiento del estrato córneo y la abertura de microporos en la superficie de la piel, lo que permite una mejor absorción del activo (34).

Este sistema se está utilizando en estudios preclínicos de diversas sustancias: Influenza HA, influenza aviar, tétanos, vacunas DNA, eritropoyetina, clorhidrato de apomorfina y citrato de fentanilo y en estudios clínicos (Insulina, α-interferon, hormona paratiroides, antígeno de la Hepatitis B, clorhidrato de apomorfina, y sales de morfina) (35, 36).

- **Ultrasonido o sonoforesis:** Esta forma de energía se ha utilizado en sistemas de liberación transdérmica. La compañía Sontra ha desarrollado un dispositivo llamado Sonoprep®, que emplea ultrasonido, a una frecuencia de 55 kHz; esto produce "burbujas de cavitación" en el tejido que permiten crear microcanales. Ha sido utilizada para la administración de lidocaina (37).

## Conclusiones

Las posibilidades que ofrece la piel para la administración de fármacos, pone de manifies-

to retos de formulación en el desarrollo de nuevos sistemas transportadores y el estudio de factores que mejoren la eficacia o penetración del principio activo a través de la piel en el ámbito revisado (desarrollo de nuevos sistemas transportadores, el uso de profármacos y alternativas de orden físico). Los avances científicos sobre este particular son muchos e involucra la confluencia de diferentes disciplinas.

### Bibliografía

1. Brown M, Gary M, Stuart A, Franklin A. Dermal and Transdermal Drug Delivery Systems: Current and Future Prospects. *Drug Delivery*. 2006; 13:3:17 –187.
2. Electronic orange book. Food and drug administration. Disponible en: [www.fda.gov/cder/ob](http://www.fda.gov/cder/ob).
3. Gordon P. 4 Myths about Transdermal Drug Delivery. *Drug delivery technology*. Disponible en: [www.drugdeliverytech.com](http://www.drugdeliverytech.com).
4. Food and Drug Administration. FDA News. FDA approves Emsam (Seleginine) as first drug patch for Depression. Disponible en: [www.fda.gov/bbs/topics-news/2006/new01326.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/new01326.html).
5. Scheller D, Kehr J. Evidence for dopamine receptor stimulation by Rigotine in freely moving rats using a continuous delivery system. *Parkinsonism Relat disord*. 2005; 11 (Sup 2. PS002-02): 103-104.
6. Stichel C, Scheller D. Rigotine prevents degeneration in an MPTP mouse model of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat disord*. 2005; 11 (Sup2. PS002-04): 103-104.
7. Scheller D, Smith R, Jenner P. Rigotine effectively restores and normalizes locomotor activity and disability in MPTP-related common marmosets. *Parkinsonism Relat disord*. 2005; 11 (Sup 2. PS002-05): 103-104.
8. Ilendl M, Scheller D, Lebsanti W, Schmidt W. Continuous versus discontinuous administration of rigotine in a rat model of dyskinesia. *Parkinsonism Relat disord*. 2005; 11 (Sup 2. PS002-06): 103-104.
9. Bertaina V, Drieu C, Scheller, D. Antidepressant properties of rotigotine in experimental models of depression. *Eur J Pharm*. 2006; 548:106–114.
10. Watts R, Lewitt P, Sommerville K, Borocojendi B. Rigotine transdermal patch in patients with early stage, idiopathic Parkinson's disease: Subgroup analysis of the results of a multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Parkinsonism Relat disord*. 2005; 11 (Sup 2. PS002-01): 103-104.
11. Brawn M, Carwello W, Hostmann, R. Lack of pharmacokinetic interactions between the dopamine agonist rotigotine and levodopa/carbidopa. *Parkinsonism Relat disord*. 2005; 11 (Sup 2. PS002-03): 103-104.
12. Food and Drug Administration. FDA News. FDA approves Emsam (Seleginine) as first drug patch for Depression. Disponible en: [www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/new01326.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/new01326.html)
13. Food and Drug Administration. FDA News. FDA approves the first treatment for dementia of Parkinson s diseases. Disponible en: [www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/new01399.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2006/new01399.html).
14. Sittl R, Griessinger N. Analgesic Efficacy and Tolerability of Transdermal Buprenorphine in Patients with Inadequately Controlled Chronic Pain Related to Cancer and Other Disorders: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin therap* 2003; 25:150-168.
15. Mutalik S, Udupa N, Kumar S, Agarwal S, Subramanian S, Ranjith A. Glipizide matrix transdermal systems for diabetes mellitus: Preparation, in vitro and preclinical studies. *Life Sciences* 2006; 79: 1568–1577.
16. Panchagnula R, Bokaliai R, Sharma P, Khandavilli S. Transdermal delivery of naloxone: skin permeation, pharmacokinetic, irritancy and stability studies. *Int J Pharm*. 2005; 293: 213–223.
17. Pentikis H, Mullin M, Howard M, Boutouyrie B, Rhodes G. Evaluation of the bioavailability and dose Proportionality of three formulations of a Combination estrogen and progestin adhesive-based Matrix transdermal delivery system. *Curr Therapeutic Res*. 1998; 59: 681-691.
18. Choi H, Flanigan P, Tanaka S. Microstructured Adhesives for Modified Release of Transdermal Drug Delivery 3M Co.2006. Disponible en: [http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en\\_WW/D](http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en_WW/D)

- DS/DrugDeliverySystems/resources/publicationsposters/solutions.3m.
19. Wold Ch. Transparent UV Protective Backings containing Nanosized Titanium Dioxide for Transdermal Drug Delivery Applications, 2005. Disponible en : [http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en\\_WW/DDS/DrugDeliverySystems/resources/publicationsposters/solutions.3m](http://solutions.3m.com/wps/portal/3M/en_WW/DDS/DrugDeliverySystems/resources/publicationsposters/solutions.3m).
  20. Bodhibukkana C, Srichana T, Kaewnopparat S, et al. Composite membrane of bacterially-derived cellulose and molecularly imprinted polymer for use as a transdermal enantioselective controlled-release system of racemic propranolol. *J Control Release*. 2006; 113: 43–56
  21. Hammell D, Hamad M, Vaddi H. A duplex "Gemini" prodrug of naltrexone for transdermal delivery. *J Control Release* 2004; 97: 283– 290
  22. Crooks P, Stinchcomb A, Satyanarayana D, Hammell K, Hamad, M. In vivo evaluation of 3-O-alkyl ester transdermal prodrugs of naltrexone in hairless guinea pigs. *J Control Release* 2005;102: 509–520.
  23. Kiptoo P, Hamad M, Crooks P, Stinchcomb A. Enhancement of transdermal delivery of 6-,naltrexol via a codrug linked to hydroxybupropion. *J Control Release* 2006; 113: 137–145.
  24. Iontopatch® Electronic Transdermal Drug Delivery System. II., USA. [2003-Acceso 7 de mayo 2008]. Disponible en: [www.sammomspreston.com/PDF/Iontopatch.pdf](http://www.sammomspreston.com/PDF/Iontopatch.pdf).
  25. Lidosite®. The first FDA approved pre-filled activated anesthetic patch. NJ, USA. [2008-Acceso 7 de mayo 2008]. Disponible en: [www.vyteris.com/home/Our\\_Products/Pipeline.php](http://www.vyteris.com/home/Our_Products/Pipeline.php).
  26. ALZA Corporation Receives FDA Approval for IONSYSTEM (fentanyl iontophoretic transdermal system). Ortho-McNeil-Janssen Pharm. Inc USA. [Actualizado 17 Dic 2007- Acceso 7 Mayo 2008]. Disponible en: [www.ionsys.net/html/pion/press\\_release.jsp](http://www.ionsys.net/html/pion/press_release.jsp)
  27. Kochhar C, Imanidis G. In vitro transdermal iontophoretic delivery of leuprolide under constant current application. *J Control Release* 2004; 98: 25–35.
  28. Pillai O, Panchagnula R. Transdermal delivery of insulin from poloxamer gel: ex vivo and in vivo skin permeation studies in rat using iontophoresis and chemical enhancers. *J Control Release* 2002; 81: 335–345.
  29. RF-Microchannel Technology™. TransPharma Medical™ Ltd. Israel. [Actualizado Julio 2006-Acceso: 7 de mayo 2008]. Disponible en: [www.transpharma-medical.com/viaderm\\_system.html](http://www.transpharma-medical.com/viaderm_system.html).
  30. Levin G, Gerhonowitz A, Saks H, et al. Transdermal delivery of human growth hormone through RF-Microchannels. *Pharm Res* 2005; 22: 1- 6.
  31. Sintov A, Krymberk I, Daniel D, Hannan T, Sohn S, Galit L. Radiofrequency-driven skin microchanneling as a new way for electrically assisted transdermal delivery of hydrophilic drugs. *J Control Release* 2003; 89: 311–320.
  32. Birchall J, Coulman S, Anstey A, Gateley C, Sweetland H, Gershonowitz A, Neville L, Levin G. Cutaneous gene expression of plasmid DNA in excised human skin following delivery via microchannels created by radio frequency ablation. *Int J Pharm* 2006; 312: 15–23.
  33. Damon S. Passport™ Patch: A new transdermal delivery System. GA, USA. [Actualizado 15 sep., 2006-Acceso 7 de mayo 2008]. Disponible en: <http://www.alteatherapeutics.com/print/64882%20CDG.PDF>.
  34. Patel Y. Altea therapeutics transdermal Passport™ system: Freedom from insulin injections for Superior diabetes management. On drug delivery. UK [Revista en internet] [Feb., 2006-Acceso 7 de mayo 2008]; 4-7. Disponible en: [www.ondrugdelivery.com/publicaciones/diabetes.pdf](http://www.ondrugdelivery.com/publicaciones/diabetes.pdf). 2006.
  35. Patel Y, Damon S. PassPort™ Apomorphine HCL Patch: Meeting Unmet Needs in Management of Parkinson's Disease. Altea Therapeutics. On drug delivery. UK [Revista en internet] [2007-Acceso 7 de mayo 2008]; 9-12. Disponible en: [www.ondrugdelivery.com/publications/Transdermal\\_Drug\\_Delivery\\_2007.pdf](http://www.ondrugdelivery.com/publications/Transdermal_Drug_Delivery_2007.pdf).
  36. The P.L.E.A.S.E® - platform. Ruggell, Liechtenstein [2008; Acceso 7 de mayo 2008]. Disponible en: <http://www.pantecbiosolutions.com/>.
  37. The new wave for transdermal Sciences. MA, USA. [Octubre 2005; Acceso 7 de mayo 2008]. Disponible en: <http://sontra.icorpsdev.com/products/>.

# Uso racional de antibióticos en Atención Primaria: Impacto de la introducción de indicadores de calidad de prescripción

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:29-33

Vázquez Vela V\*, Rojas Corrales MO\*\*, López Palomino J\*\*\*, Márquez Ferrando M\*\*\*, Ramos Guerrero RM\*\*\*

\*Residente de 2º año en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz (España)

\*\*Licenciada en Farmacia. Doctora en Medicina y Cirugía. Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz (España)

\*\*\*Especialista en Farmacia Hospitalaria. Distrito de Atención Primaria Bahía de Cádiz-La Janda. Cádiz (España)

## Resumen

Establecer una estrategia de uso racional de los antibacterianos es un objetivo de todas las organizaciones dedicadas a promover la salud. España es uno de los países desarrollados del mundo con mayor consumo de antibióticos por habitante y con más problemas de resistencias bacterianas, siendo la sobreutilización de los antibióticos particularmente relevante en la Atención Primaria (AP) y en el ámbito pediátrico. El objetivo de este estudio es valorar el impacto que ha tenido la introducción en Andalucía de tres indicadores de uso de antibacterianos sobre los perfiles de prescripción en un distrito de AP. Para ello se ha analizado la evolución de la tasa total de prescripción de antibacterianos y los dos indicadores de selección de antibióticos en pediatría desde enero de 2007 a diciembre de 2008. El estudio muestra como la tasa prescripción de antibióticos prácticamente no varía tras la introducción del indicador. Sin embargo, la selección de antibacterianos de primera elección en pediatría aumenta tras la introducción de los indicadores de selección de antibioterapia, a la vez que disminuye el uso de antibacterianos de tercer escalón.

Palabras clave: **Uso racional del medicamento, antibióticos.**

---

Correspondencia:  
Jesús López Palomino  
C/ Luis Mazzantini, 4, 1º A  
11500 El Puerto de Santa María. Cádiz (España)  
E-mail: lomeque@yahoo.es

## ***Rational use of antibiotics in primary care: impact of the introduction quality indicators limitation***

### **Summary**

The establishment of a strategy for the rational use of antibiotics is an objective all health promotion related organizations have in common. Spain is one of the developed countries of the world with the highest rates of antibiotic consumption per capita and the greatest number of bacterial resistance-related problems, with antibiotic overuse being particularly relevant in primary care and paediatrics. The objective of this paper is to evaluate the impact in Andalusia of the introduction of three quality indicators on antibiotic prescription trends in a primary healthcare district. For this purpose we analysed the overall antibiotic prescription rate and two antibiotic selection indicators in primary care paediatrics over the period from January 2007 to December 2008. Our findings indicate that the overall rate of antibacterial dispensing has remained practically unchanged following the introduction of the indicator. However, the dispensing of first-line antibiotics in primary care paediatrics increased after the introduction of the quality indicators, whilst third-line antibiotic use diminished.

Key Words: **Rational drug use, antibiotics.**

### **Introducción**

Todas las organizaciones dedicadas a promover la salud de la población reconocen la gran importancia de impulsar medidas para preservar la eficacia de los antibióticos (1,2). Su uso inadecuado en la comunidad, favorece el desarrollo de resistencias bacterianas y las infecciones se asocian a una mayor morbilidad, mortalidad, demanda y gasto sanitario, así como deterioro de la eficacia del tratamiento en futuros pacientes.

España es uno de los países desarrollados del mundo con mayor consumo de antibióticos por habitante (3), así como con mayor grado de automedicación con los mismos (4,5).

La mayor parte de este consumo se produce en el ámbito extrahospitalario (Atención Primaria, AP), donde las enfermedades infecciosas son causa frecuente de consulta. La prescripción de antibióticos presenta en ocasiones un déficit de racionalidad causado, entre otros motivos, por la presión asistencial o por la presión ejercida por los propios pacientes (6).

De forma más concreta, el abuso y mal uso de los antibióticos es un problema de especial importancia en pediatría (7), debido a cuestio-

nes como que en los primeros años de vida se producen múltiples infecciones respiratorias cuya etiología es fundamentalmente viral y sin embargo, son abordadas con antimicrobianos.

Por todo esto, desarrollar políticas de antibióticos en AP es una actividad reconocida como prioritaria con el fin de conseguir una adecuada utilización de los mismos.

En Andalucía, en el ámbito de la AP, se llevan a cabo múltiples medidas para conseguir un uso adecuado y eficiente de los medicamentos. En esta línea de trabajo, y para el caso de los antibióticos, recientemente se han introducido en el Contrato Programa (documento que contiene las directrices a seguir en los acuerdos de gestión de los distritos de AP con los centros de salud), dentro del apartado de uso racional del medicamento (URM), varios indicadores de calidad de prescripción para evaluar el empleo de los antibióticos.

### **Objetivos**

Análisis del impacto producido sobre el perfil de empleo de los antibióticos en un distrito de AP, tras la introducción de varios indicadores de calidad de prescripción de este grupo farmacológico.

Valoración de la repercusión de esta medida en los hábitos de prescripción de antibióticos en el área pediátrica.

## Material y método

Estudio descriptivo retrospectivo realizado en El Distrito de AP de salud Bahía de Cádiz-La Janda (Cádiz), que da cobertura a una población aproximada de medio millón de habitantes.

Los datos de prescripción de antibacterianos se obtuvieron del programa MicroStrategy® del Servicio Andaluz de Salud (SAS). Para realizar el estudio se analizaron, entre los objetivos de URM del SAS con los distritos de AP, los indicadores de calidad de prescripción de antibacterianos en un periodo de 2 años, el comprendido entre enero de 2007 y diciembre de 2008.

Estos indicadores hacen referencia a la dosis diaria definida (DDD), entendida como la dosis media diaria de mantenimiento expresada en cantidad de principio activo, y calculada a partir de la dosis en mg/kg recomendada para su uso en la indicación principal, por una vía de administración determinada.

Los tres indicadores analizados fueron:

1. Tasa de prescripción de antibacterianos: (DDD de antibacterianos/1.000 tarjetas ajustadas por edad)\*100.

El objetivo de este indicador es cuantificar el empleo de los antibióticos, cuya utilización debe restringirse a los casos en los que estén claramente indicados (valorando beneficio/riesgo, reacciones adversas y desarrollo de resistencias).

2. Selección de antibioterapia empírica en pediatría: (DDD de amoxicilina en monoterapia + ampicilina + cloxacilina + penicilinas frente a Gram +) / DDD antibacterianos\*100.

Este indicador mide el uso relativo de los antibacterianos de primer escalón respecto al total de antibacterianos en la población pediátrica (0-14 años). Se basa en que, en una buena parte de los procesos infecciosos a tratar de forma empírica en AP, deberían emplearse los antibacterianos de primera elección seleccionados en base a las resistencias locales.

3. Uso reservado de antibioterapia de tercer nivel de elección en pediatría: (DDD de macrólidos + cefalosporinas de segundo nivel

parenteral + cefalosporinas de tercer nivel) / DDD antibacterianos\*100.

Este indicador mide el uso relativo de los antibacterianos de tercer escalón en la población pediátrica respecto al total de antibacterianos. Su diseño se basa en que el uso de antibacterianos de tercer escalón, seleccionados en base a las resistencias locales, debe restringirse en el tratamiento empírico de los procesos infecciosos en AP.

A partir de los datos obtenidos de la utilización de antibioterapia empírica de primer escalón y del uso reservado de tercer nivel de elección en pediatría, se deduce mediante la diferencia de la suma de ambos con respecto al 100% del total de utilización de antibacterianos, la magnitud del grupo que engloba al resto de los antibióticos utilizados en pacientes pediátricos y que denominaremos "otros", es decir:

% de utilización del resto de antibióticos en pediatría (grupo "otros") = 100% - (% de utilización de antibacterianos de primer escalón + % utilización de antibacterianos de tercer escalón).

Obsérvese que en este grupo "otros" se encuentra la asociación de amoxicilina+clavulánico, muy utilizada tanto en adultos como en niños.

## Resultados

Como se puede observar en la figura 1, la tasa de prescripción de antibacterianos durante los años 2007 y 2008 presenta un perfil similar, con un fuerte carácter estacional, alcanzando valores más altos de consumo entre los meses de noviembre a febrero, con el valor más alto en el mes de enero, es decir, coincidiendo con el período característico de las infecciones respiratorias. Sin embargo, a pesar de la introducción del indicador de calidad de prescripción, los valores de las tasas mensuales en ambos años son muy similares, no apreciándose apenas diferencia entre los dos años del estudio.

En lo que a la utilización de antibacterianos en el ámbito pediátrico se refiere, los datos de 2008 difieren con respecto a los de 2007. Tal y como muestra la figura 2, tras la introducción de los indicadores en el entorno pediátrico:

FIGURA 1

**Tasa de prescripción de antibacterianos (años 2007 y 2008): (DDD de antibacterianos/1000 tarjetas ajustadas por edad) \* 100**

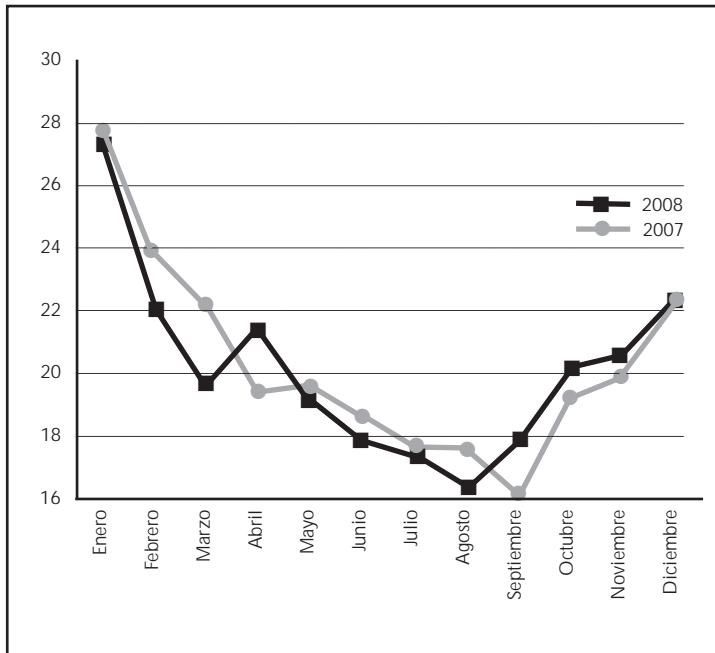
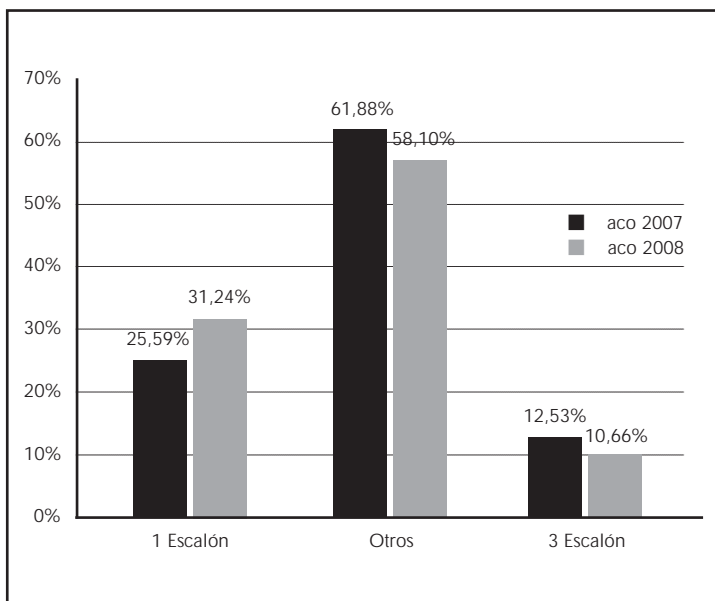


FIGURA 2

**Comparación indicadores de calidad de prescripción en el ámbito de pediatría (2007-2008): selección de antibioterapia empírica de primer escalón, de uso reservado en pediatría o tercer nivel y el resto de antibióticos utilizados (grupo "otros")**



a) Se ha producido, como se pretendía, un aumento de la utilización de antibióticos del primer nivel de elección en pediatría (DDD amoxicilina en monoterapia + ampicilina + cloxacilina + penicilinas frente a Gram+)/DDD antibacterianos\*100) de un 25,59% en 2007 a un 31,24% en 2008.

b) Ha disminuido, como se intentaba, la utilización de antibacterianos de tercer nivel de uso reservado en pediatría (DDD macrólidos + cefalosporinas de segundo nivel parenteral + cefalosporinas de tercer nivel)/DDD antibacterianos\*100), de un 12,53% en 2007 a un 10,66% en 2008.

c) También ha disminuido la prescripción del grupo "otros" que incluye, como se ha indicado, al resto de los antibacterianos en este ámbito de prescripción, de un 61,88% en 2007, a un 58,1 en 2008. Sin embargo, es el grupo que comprende el mayor porcentaje de antibióticos utilizados en el área pediátrica, porque aquí se incluye la asociación amoxicilina+clavulánico.

**Conclusiones**

Los indicadores de calidad de prescripción de antibacterianos introducidos en los últimos años en el marco del Contrato Programa del SAS con los distritos de AP de salud, han resultado ser medidas que han contribuido al impulso de una racionalización en el tipo de antibióticos empleados en el área pediátrica, si bien las tasas de empleo prácticamente no han variado de un año con respecto al otro.

Por tanto, la información remitida desde el Servicio de Farmacia sobre el perfil de prescripción en el área de la antibioterapia, ha modificado los hábitos de prescripción en el área pediátrica, consiguiendo un uso más adecuado de este grupo farmacológico, lo que repercutirá

en un futuro en la prevención y control de problemas relacionados con cepas resistentes.

Sin embargo, un área de mejora importante es la relacionada con el grupo "otros" que como indican los datos, ha resultado ser el más utilizado por los pediatras. La justificación de esta selección mayoritaria de antibacterianos, puede situarse en el contexto de que la mayor parte de la utilización de antibióticos en niños se destina para el tratamiento de infecciones respiratorias de vías superiores. En este tipo de patologías la creencia, en la mayoría de los casos injustificada, de que el inhibidor de las beta-lactamasas garantiza el éxito del tratamiento, hace que la combinación de amoxicilina+clavulánico sea el antibiótico más utilizado.

### **Bibliografía**

1. Documento de consenso sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. Madrid, marzo de 2006. [online 27/4/09] Disponible en: [http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist\\_Documento\\_consenso\\_utilizacion\\_antibioticos\\_en\\_atencion\\_primaria.pdf](http://www.antibioticos.msc.es/PDF/resist_Documento_consenso_utilizacion_antibioticos_en_atencion_primaria.pdf)
2. Campaña para el uso responsable de los antibióticos. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2006 [online 27/4/09] Disponible en: <http://www.antibioticos.msc.es/home.html>
3. Lázaro Bengoa E, Madurga Sanz M, de Abajo Iglesias FJ. Evolución del consumo de antibióticos en España, 1985-2000. *Med Clin (Barc)*. 2002; 118:561-8.
4. Grigoryan L, Haaijer-Ryskamp FM, Burgerhof JG, et al. Self-medication with antimicrobial drugs in Europe. *Emerg Infect Dis* 2006; 12:452-9.
5. González Núñez J, Ripoll Lozano MA, Prieto Prieto J. Automedicación con antibióticos. *Med Clin (Barc)* 1998; 11:182-6.
6. Palop V, Melchor A, Martínez Mir I. Reflexiones sobre la utilización de antibióticos en atención primaria. *Aten Primaria* 2003; 32:42-7.
7. Resi D, Milandri M, Moro ML, Emilia Romagna Study Group On The Use Of Antibiotics In Children. Antibiotic prescriptions in children. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:282-6.

# Tratamiento de la hemorragia grave con factor VII activado recombinante

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:34-41

Zapater García A, Ortega García M, Espert Roig M

\*Licenciada en Farmacia. Servicio de Farmacia del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia (España)

## Resumen

**Objetivo:** Evaluar retrospectivamente la utilización de rFVIIa como uso compasivo en el tratamiento de hemorragias graves con compromiso vital refractarias al tratamiento convencional en pacientes no hemofílicos.

**Método:** Estudio retrospectivo de diciembre 2005 a febrero 2007. Se revisaron las historias clínicas de los pacientes en los que se había utilizado rFVIIa como uso compasivo. Se recogieron datos demográficos, indicación, duración de la intervención quirúrgica, dosis, número de administraciones, pH y temperatura antes del rFVIIa, días de ingreso, consulta a Hematología, cese del sangrado tras su administración, valores antes y después de la administración de rFVIIa de los requerimientos de politransfusión, pruebas de coagulación, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito, y finalmente seguridad, mortalidad y coste.

**Resultados:** 16 pacientes (87,5% hombres), mediana de edad 61 años (35-84). La indicación predominante fue el tratamiento de la hemorragia grave refractaria tras cirugía cardíaca (75%). En 14 casos (87,5%) la hemorragia tuvo lugar durante una intervención quirúrgica. La mediana de dosis acumulada fue de 75 mcg/Kg (14-251). El sangrado tras la administración de rFVIIa cesó en 8 pacientes y la previno en uno, sin embargo, de éstos sólo 4 sobrevivieron. En total fallecieron 10 pacientes (62,5%).

Antes y después de la administración de rFVIIa se encontraron diferencias significativas en los requerimientos transfusionales y en las pruebas de coagulación, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hematológicos.

**Conclusiones:** En nuestra experiencia, rFVIIa disminuye los requerimientos transfusionales y mejora las pruebas de coagulación.

**Palabras Clave:** **FVIIa recombinante, procedimientos quirúrgicos cardiovasculares, hemorragia.**

---

Correspondencia:

Ana Zapater García

Servicio de Farmacia

Consorcio Hospital General Universitario de Valencia

Av/ Tres cruces nº 2

46014 Valencia (España)

E-mail: anzagar80yahoo.es

# *Treatment of severe bleeding with recombinant activated factor VII*

## **Summary**

**Objective:** To evaluate retrospectively the use of rFVIIa as compassionate use in the treatment of severe bleeds with vital commitment refractory to conventional therapy in no hemophilic patients.

**Method:** Retrospective study from December 2005 to February 2007. We reviewed the medical records of patients in whom rFVIIa was used as compassionate use. We collected demographic data, indication, duration of surgery, dose, number of administrations, pH and temperature before rFVIIa, days of hospitalization, consultation with Hematology, cessation of bleeding after their administration, values before and after administration of rFVIIa of politransfusión requirements, coagulation tests, platelet count, hemoglobin and hematocrit, and finally safety, mortality and cost.

**Results:** 16 patients (87.5% men), median age 61 years (35-84). The predominant indication was the treatment of severe refractory bleeding after cardiac surgery (75%). In 14 cases (87.5%) the hemorrhage occurred during surgery. The median cumulative dose was 75 mcg / kg (14-251). Bleeding after administration of rFVIIa stopped in 8 patients and prevented one; however, of these, only 4 survived. In total 10 patients died (62.5%).

Before and after administration of rFVIIa were significant differences in transfusion requirements and coagulation tests; however there were no statistically significant differences in haematological parameters.

**Conclusions:** In our experience, rFVIIa decreases transfusion requirements and improves coagulation tests.

**Key Words:** **Recombinant FVIIa, cardiovascular surgical procedures, hemorrhage.**

## **Introducción**

El Factor VIIa recombinante (rFVIIa) es un fármaco pro hemostático desarrollado bajo la premisa de que la activación de la coagulación in vivo procede predominantemente de la vía factor tisular (FT)/factor VII (1). Su modo de acción es local y no debería condicionar la activación sistémica de la coagulación ni la trombogenicidad (2-5).

El rFVIIa fue aprobado por la FDA en 1999 como terapia alternativa para el tratamiento de los episodios hemorrágicos en pacientes con hemofilia A o B que habían desarrollado anticuerpos a los factores VIII o IX de la coagulación. En el año 2005, esta misma institución aprobó indicaciones adicionales como procedimientos quirúrgicos en este tipo de pacientes y tratamiento de los episodios de sangrado en pacientes con deficiencia del factor VII (6).

En España, las indicaciones aprobadas son el tratamiento de episodios hemorrágicos y la prevención de hemorragias en cirugía o procedimientos invasivos en los pacientes con hemofilia congénita con > 5 UB (Unidades Bethesda) de inhibidores de los factores de coagulación VIII o IX, los pacientes con hemofilia congénita que se espera que tengan una respuesta anamnésica alta a la administración de factor VIII o factor IX, los pacientes con hemofilia adquirida, los pacientes con deficiencia congénita de factor VII y los pacientes con trombostenia de Glanzmann con anticuerpos a GP IIb-IIIa y/o HLA y con rechazo previo o presente a transfusiones de plaquetas (5).

Pero el uso de este fármaco no solo se ha limitado a este ámbito terapéutico, ya que dada su capacidad para promover la hemostasia cada vez esta siendo más frecuente su utilización como uso compasivo para el tratamien-

**TABLA 1**  
**Indicaciones de rFVIIa como uso compasivo**

| Indicaciones  | Número de casos |
|---|-----------------|
| Hemorragia grave refractaria en cirugía cardiaca  | 12              |
| Hemorragia grave refractaria en cirugía abdominal   | 1               |
| Hemorragia grave en toracotomía exploradora tras politraumatismo  | 1               |
| Hemorragia digestiva alta por rotura de varices esofágicas (HDAVE)  | 1               |
| Profilaxis de hemorragia en craneotomía para evacuación del hematoma en hemorragia cerebral tras sobredosificación con acenocumarol | 1               |

to de la hemorragia grave con compromiso vital en pacientes no hemofílicos, consecuencia en muchos casos de la cirugía (en particular de los procedimientos cardiovasculares, el trasplante, las resecciones hepáticas, las intervenciones ortopédicas mayores, etc.), el trauma y el sangrado en situaciones críticas como la hemorragia intracerebral (4).

La hemorragia grave suele requerir poli transfusiones de concentrados de hematíes, plaquetas y plasma fresco congelado y en el caso de la cirugía, reintervenciones. Entre las opciones de tratamiento convencional destacan como fármacos pro hemostáticos, el fibrinógeno, los antifibrinolíticos análogos de la lisina (ácido épsilon-aminocaproico y ácido tranexámico), la desmopresina y la aprotinina (7).

El objetivo de este estudio es evaluar retrospectivamente la utilización de rFVIIa como medicamento de uso compasivo en el tratamiento de hemorragias graves con compromiso vital refractarias al tratamiento convencional en pacientes no hemofílicos.

### Método

Estudio observacional retrospectivo de diciembre de 2005 a febrero de 2007, sobre la utilización de rFVIIa en indicaciones no apro-

badas en un hospital general de 592 camas. Para ello, se revisaron las historias clínicas de los pacientes en los que se había utilizado rFVIIa como uso compasivo. Se recogieron datos demográficos (sexo, edad), indicación, duración de la intervención quirúrgica si la hubo, dosis acumulada, número de administraciones, pH y temperatura antes del rFVIIa, días de ingreso, consulta al servicio de hematología. La efectividad del tratamiento con rFVIIa se midió por el cese del sangrado tras su administración y comparando los requerimientos transfusionales (concentrados de hematíes, plasma fresco y plaquetas), las pruebas de coagulación (cociente internacional normalizado (INR), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), tiempo de protrombina (TP) e Índice de Quick (IQ)) y los parámetros hematológicos (plaquetas, hemoglobina, hematocrito) inmediatamente antes y después de la administración de rFVIIa.

Finalmente se recogieron las reacciones adversas por el tratamiento, la mortalidad hasta el final del estudio y el coste.

Los datos se analizaron con el programa estadístico G-Stat 2.0.1. Las variables cuantitativas se expresaron con la media y la desviación estándar (DE) o la mediana (mínimo y máximo) según si su distribución era normal o no al aplicar la prueba de Shapiro-Wilk. Para comparar los parámetros antes y después de la administración de rFVIIa se aplicó la prueba t-Student (si homogeneidad de varianzas) o de Wilcoxon, ambas para datos pareados. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ .

### Resultados

Se han incluido 16 pacientes (87,5% hombres), con una mediana de edad de 61 años (35-84).

La indicación predominante de rFVIIa como uso compasivo ha sido el tratamiento de la hemorragia grave refractaria tras la cirugía cardiaca (75%) y solo en un caso se utilizó como profilaxis de hemorragia en lugar de tratamiento (Tabla 1).

En los 14 casos (87,5%) en los que la hemorragia tuvo lugar durante una intervención quirúrgica la mediana de duración de la intervención fue de 248 minutos (120-620).

La mediana de dosis acumulada administrada ha sido 75 mcg/Kg (14-251). Se repitió la dosis inicial una vez en un paciente que al final tuvo que ser reintervenido y dos veces más en otro que finalmente falleció.

El pH medio antes de la administración de rFVIIa fue de 7,37 (DE= 0,11). De los 13 pacientes con registro de pH, cuatro estaban moderadamente acidóticos (pH= 7,35-7,2) y uno acidótico (pH= 7,2-7,05). La mediana de temperatura antes de la administración de rFVIIa fue de 36°C (35-39,5), no estando ningún paciente hipotérmico ( $T^a < 35^{\circ}\text{C}$ ) y solo uno con fiebre mayor a 39°C.

La mediana de días de ingreso fue 19 (1-99), siendo la mediana de días desde el ingreso hasta la administración de rFVIIa de 1 (0-50) y desde la administración de rFVIIa hasta el alta o muerte de 13 días (1-69).

Únicamente se consultó al servicio de Hematología antes de la administración de rFVIIa en 4 casos (25%).

El sangrado tras la administración de rFVIIa cesó en 8 pacientes y la previno en uno, sin embargo, de estos solo 4 sobrevivieron.

De los 7 pacientes en los que no cesó el sangrado, 4 de ellos fallecieron antes de las 24h de administrado el fármaco y los otros 3 fueron reintervenidos falleciendo finalmente uno de ellos.

En total fallecieron 10 pacientes (62,5%) por causas ajenas al rFVIIa durante el periodo de estudio.

La mediana de tiempo entre la administración de rFVIIa y la muerte ha sido de 14 días (1-98). No se han documentado reacciones adversas durante el tratamiento con rFVIIa.

Antes y después de la administración de rFVIIa se encontraron diferencias significativas en los requerimientos transfusionales y en las pruebas de coagulación, sin embargo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros hematológicos (Tabla 2).

La mediana del coste del tratamiento por paciente fue de 2.881,7 euros (643,2 euros-9.005,6 euros).

## Discusión

A pesar de las indicaciones aprobadas para el rFVIIa, en los últimos años este fármaco ha

despertado un amplio interés en el tratamiento de hemorragias graves refractarias en pacientes no hemofílicos.

En nuestro estudio la principal indicación de rFVIIa ha sido el tratamiento de la hemorragia grave refractaria tras la cirugía cardíaca (75%). Pero para esta indicación no existen ensayos clínicos que evalúen al rFVIIa y toda la información proviene de estudios observacionales y series de casos. Los estudios de casos y controles son muy heterogéneos en su diseño, lo cual influye en sus diferentes resultados. En dos de ellos (8,9), observan diferencias significativas entre casos y controles, siendo en los casos menor el número de reintervenciones y de requerimientos transfusionales y mayor la mejora de las pruebas de la coagulación. En estos dos estudios las dosis que se emplean son bajas, 1,2 mg (17 mcg/kg) (8) y 2,4 mg (35 mcg/kg) o 4,8 mg (70 mcg/kg) (9), repitiendo esta dosis si continuaba el sangrado.

Sin embargo, en otro estudio de casos-controles (10) con dosis mayores, 60 mcg/kg, con posibilidad de repetir si no cesaba el sangrado, sólo observan diferencias significativas respecto a los controles en la mejora del INR y del TTPA, pero no en los requerimientos transfusionales. Los estudios de series de casos son más abundantes. Seleccionando los más recientes (11-13), incluyendo dos estudios multicéntricos (14,15), sus resultados coinciden en una disminución significativa de los requerimientos transfusionales y mejora del INR y TP tras la administración de rFVIIa, pero difieren en sus resultados respecto al TTPA, recuento de plaquetas, hemoglobina y hematocrito, no encontrando todos los estudios una mejora significativa. En todos ellos la dosis empleada fue alta, entre 90 y 100 mcg/kg. En nuestro estudio se ha empleado una mediana de dosis acumulada de 75 mcg/kg (14-251) y hemos observado una reducción significativa de los requerimientos transfusionales y una mejora de las pruebas de coagulación (INR, TP, TTPA) tras su administración, sin diferencias en los parámetros hematológicos.

El porcentaje de pacientes con cese o disminución del sangrado en los estudios de series de casos (11-15) y casos-controles (8-10) oscila entre el 69% y el 100% y como factores predictivos de buena respuesta a rFVIIa se

TABLA 2

***Diferencias entre los requerimientos transfusionales, las pruebas de coagulación y los parámetros hematológicos antes y después de la administración de rFVIIa***

|  | Antes            | Después       | P        |
|--|------------------|---------------|----------|
| <b>Requerimientos transfusionales (Unidades)</b> |                  |               |          |
| Concentrados de hematíes                         | 5 DE= 3          | 2 DE= 2       | 0,0104*  |
| Plasma   | 2 (1-17)         | 0 (0-5)       | 0,0088*  |
| Plaquetas  | 2 (0-4)          | 0 (0-1)       | 0,0015** |
| <b>Pruebas de coagulación</b>                    |                  |               |          |
| INR  | 1,4 (1,1-5,8)    | 0,9 (0,7-2,5) | 0,0029** |
| TTPA (segundos)                                  | 40,7 (27,7-81,5) | 33,8 (28-62)  | 0,0076** |
| TP (segundos)                                    | 15,9 (12,8-99,6) | 9,6 (7,5-35)  | 0,0046** |
| IQ (%)   | 58,3 DE= 23,2    | 88 DE= 24,8   | 0,0015*  |
| <b>Parámetros hematológicos</b>                  |                  |               |          |
| Plaquetas (10 <sup>3</sup> /μL)                  | 126 DE= 68       | 131 DE= 58    | 0,8491*  |
| Hemoglobina (g/dL)                               | 9,2 DE= 1,8      | 8,9 DE= 1,8   | 0,6675*  |
| Hematocrito (%)                                  | 26,5 DE= 5,3     | 25,7 DE=5,3   | 0,6721*  |

\* T-Student datos pareados

\*\* Prueba Wilcoxon

encuentran el pH, el recuento de plaquetas óptimo (14) y el haber recibido menos de 10 concentrados de hematíes (15) antes de su administración. En nuestro estudio, antes de la administración de rFVIIa y respecto a estudios previos, el porcentaje de pacientes acidóticos ha sido menor (38,5% vs 63% (14) ó 52%) (15), el recuento de plaquetas previo a la administración de rFVIIa ha sido mayor (126 (DE= 68) vs 104 (68-149) (14) ó 118 (92-157,8) (15) y la mediana de concentrados de hematíes transfundidos ha sido menor (5 (DE=3) vs 7 (3-14) (14) ó 6 (3-9) (15)). A pesar de esta situación basal más favorable que en otros estudios, el cese del sangrado tras administrar rFVIIa sólo se ha conseguido en un 56,3% de los pacientes. El porcentaje de respuesta observado en los estudios previos es más alto por varios motivos: 1) incluyen en los respondedores a los pacientes en los que cesa el sangrado o se reduce la pérdida de sangre a

menos de 100 mL/h; en nuestro estudio sólo hemos considerado el cese del sangrado, 2) excepto en un estudio (14), el resto sólo incluye a pacientes sometidos a cirugía cardíaca, habiéndose observado en dicho estudio (14) un mayor porcentaje de respuesta en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca frente al total de pacientes del estudio (84% vs 69%), 3) la heterogenicidad en cuanto a tipo de paciente, comorbilidades, dosis y momento de administración entre estudios. En nuestro estudio el cese del sangrado se produce en 8 de los 12 pacientes procedentes de cirugía cardíaca (67%), valor algo más próximo al obtenido en otros trabajos.

Otro aspecto importante de la utilización de rFVIIa es su seguridad, especialmente el riesgo tromboembólico. In vitro se ha visto que en pacientes no hemofílicos,

rFVIIa induce una mayor generación de trombina, por lo que se podría sugerir que rFVIIa es más trombogénico en pacientes no hemofílicos y en situaciones que predisponen a trombosis como embarazo, cirugía, enfermedad hepática, insuficiencia cardíaca congestiva o enfermedad coronaria (16). Además, tras la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea se produce una sobreexpresión de factor tisular en tejidos dañados y sistémicamente, lo que aumenta el riesgo de formación de trombos tras la administración de rFVIIa (9). Los efectos adversos tromboembólicos suponen el 39% del total de efectos adversos causados por rFVIIa en indicaciones aprobadas y no aprobadas, llegando a ser la causa de la muerte hasta en un 72% de los fallecimientos (16). Sin embargo, los estudios de casos y controles no han encontrado una asociación entre efectos tromboembólicos y la administración de rFVIIa, aunque sí una mayor morbilidad en los

tratados con rFVIIa (8,9). Pero el poder asociar esta mayor morbilidad al rFVIIa no es fácil, ya que el propio estado patológico del paciente puede influir también negativamente en la morbilidad, por ello Karkouti et al ampliaron su estudio con más pacientes (17) y encontraron que la asociación de efectos adversos en el postoperatorio con el rFVIIa, se debía más a factores de confusión, como el mayor número de transfusiones de concentrados de hemáties y la mayor duración de la circulación extracorpórea, que al propio tratamiento. En nuestro estudio no se ha comunicado ningún efecto adverso tromboembólico, aunque esto puede ser debido al escaso número de pacientes.

La mortalidad es otro parámetro estudiado con una gran variabilidad de resultados, desde el 0 al 38% (8-15). En todos estos estudios se describe la mortalidad durante el ingreso o a los 28 días de administrar rFVIIa y sólo en uno (10) se estudia la mortalidad a los 6 meses, aumentando en este periodo hasta un 46%. En los dos estudios multicéntricos publicados con 293 (15) y 694 (14) pacientes, la mortalidad descrita a los 28 días de la administración de rFVIIa es de 17 y 32%, respectivamente, siendo menor en el estudio que sólo incluye pacientes de cirugía cardíaca (15). El pH y el nivel de plaquetas óptimo antes de la administración de rFVIIa también son factores predictivos de una menor mortalidad (14). En nuestro estudio la mortalidad ha sido muy alta, 62,5%, aunque en el grupo de pacientes sometidos a cirugía cardíaca el porcentaje disminuye a un 50%.

La dosis óptima de rFVIIa en hemorragias refractarias tras cirugía cardíaca no está clara al no existir ensayos clínicos controlados en esta indicación. En los estudios de casos y controles las dosis empleadas han sido más bajas, entre 17 y 70 mcg/kg (8-10), que en los estudios de series de casos y multicéntricos, entre 90-100 mcg/kg (11-15). Basándose en los resultados de ensayos clínicos en otras indicaciones, donde encuentran que los efectos adversos tromboembólicos se correlacionan con la dosis administrada (18), y en los datos sobre efectos adversos comunicados tras la comercialización de rFVIIa (16), se recomienda en cirugía cardíaca una dosis de 2,4-4,8 mg (35-70 mcg/kg), administrando una nueva dosis de 2,4 mg si continua el sangrado trans-

curridas dos horas y se ha descartado una causa quirúrgica del sangrado (19).

Aunque en nuestro estudio la hemorragia refractaria por cirugía cardíaca ha sido la principal indicación de uso compasivo de rFVIIa, ha habido otras cuatro indicaciones, para dos de las cuales hay ensayos clínicos publicados. El uso de rFVIIa en pacientes politraumatizados está documentado en series de casos, estudios retrospectivos y un estudio prospectivo de fase II que concluye que rFVIIa, a dosis altas 300-400 mcg/kg, reduce los requerimientos transfusionales de productos sanguíneos con una tendencia a menor mortalidad, complicaciones críticas y menor estancia en UCI con ventilación mecánica (20). En la HDAVE, también hay publicado un ensayo clínico multicéntrico frente a placebo (21). Las dosis empleadas de rFVIIa fueron muy altas, 8 dosis de 100 mcg/kg en 30 horas, observándose una reducción del fallo de hemostasia primaria y una tendencia, aunque no significativa, a menor recidiva temprana en los pacientes con peor función hepática (grados B y C de Child-Pugh). No se asoció a una mayor prevalencia de complicaciones trombóticas. Según estos resultados el efecto hemostático se prolonga más allá del efecto corrector de los parámetros sistémicos de la coagulación, por lo que un esquema posológico más racional y coste-efectivo sería administrar una primera dosis tras el diagnóstico de la HDAVE seguida de 2 dosis durante las siguientes 48-72 horas o bien sólo repetir la dosis si se produce una recidiva hemorrágica temprana (22). Aún así el papel terapéutico de rFVIIa como primera línea de tratamiento en HDAVE no está claro. En la hemorragia abdominal por resección intestinal y en la profilaxis de la hemorragia en craneotomía para evacuación del hematoma en hemorragia cerebral tras sobredosificación con acenocumarol no hay estudios.

Un aspecto limitante del uso de rFVIIa es su elevado coste. Hasta el momento sólo se ha publicado una evaluación farmacoeconómica con rFVIIa (23). El estudio desarrolla un modelo hipotético del efecto potencial de la administración de 7,2 mg (unos 100 mcg/kg) de rFVIIa en 5 grupos de pacientes estratificados por el número de transfusiones recibidas: la administración de rFVIIa es coste-efectiva tras la trans-

fusión de 14 concentrados de hematíes porque permite conservar componentes sanguíneos y reduce la estancia en UCI. Por lo tanto la administración temprana de rFVIIa es más coste-efectiva, siendo el punto de corte la transfusión de 14 concentrados de hematíes (23).

En conclusión, en nuestro estudio el tratamiento con rFVIIa de hemorragias refractarias en pacientes no hemofílicos ha conseguido disminuir significativamente los requerimientos transfusionales con una mejora de las pruebas de coagulación tras su administración. Pero este estudio tiene varias limitaciones. Por un lado, se trata de un estudio retrospectivo, por tanto, no existe un grupo control, ni una asignación aleatoria del tratamiento por lo que no se puede llegar a conclusiones definitivas. En segundo lugar, la heterogenicidad en las dosis empleadas y en el contexto del sangrado, tanto en el tipo de paciente, aunque un 75% de los pacientes eran de cirugía cardiaca, como en los requerimientos transfusionales previos a la administración de rFVIIa. Aspectos como el tipo de paciente, dosis, momento de administración y coste-efectividad de rFVIIa en indicaciones no aprobadas siguen sin estar claros, por lo que se hace imprescindible la protocolización de su utilización basada en la evidencia disponible con la participación del Servicio de Hematología. En ausencia de ensayos clínicos aleatorizados y multicéntricos, este estudio observacional proporciona información del uso clínico de rFVIIa en hemorragias refractarias graves en pacientes no hemofílicos y proporciona información útil para el diseño de estudios prospectivos que confirmen la eficacia y seguridad de rFVIIa en indicaciones no aprobadas.

### Bibliografía

- Hedner U. Recombinant activated factor VII as a universal haemostatic agent. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9(S): 147-52.
- Quintana M, Cabestrero D, García A. Coagulación y hemorragia en el paciente crítico. Parte II. Factor pronóstico y tratamiento. *Med Intensiva* 2003; 27 (10): 676-85.
- Hoffman M, Monroe DM, Roberts HR. Activated factor VII activates factors IX and X in the surface of activated platelets: thoughts on the mechanism of action of high dose activated factor VII. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998; 9: S61-5.
- Allen GA, Hoffman M, Roberts HR, Monroe DM 3rd. Recombinant activated factor VII: its mechanism of action and role in the control of hemorrhage. *Can J Anaesth* 2002; 49: S7-14.
- Ficha Técnica rFVIIa.
- Quintana M, Sánchez M, García A. Factor VII activado recombinante. *Med Intensiva* 2007; 31(6): 326-30.
- Mannuccio P, Levi M. Prevention and Treatment of Major Blood Loss. *N Engl J Med* 2007; 356: 2301-11.
- Romagnoli S, Bevilacqua S, Gelsomino S, Pradella S, Guilli L, Rostagno C, Gensini GF, Sorbara C. Small-dose recombinant activated factor VII (Novoseven®) in cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1320-6.
- Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Yau TM, McCluskey SA, Ghannam M, Sutton D, Van Rensburg A, Karski J. Recombinant factor VIIa for intractable blood loss after cardiac surgery: a propensity score-matched case-control analysis. *Transfusion* 2005; 45: 26-34.
- Von Heymann C, Redlich U, Jain U, Kastrup M, Schroder T, Sander M et al. Recombinant activated factor VII for refractory bleeding after cardiac surgery- a retrospective analysis of safety and efficacy. *Crit Care Med* 2005; 33(10): 2241-6.
- McCall P, Story DA, Karalapillai D. Audit of factor VIIa for bleeding resistant to conventional therapy following complex cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006; 53(9): 926-33.
- Bishop CV, Renwick WEP, Hogan C, Haeusler M, Tuckfield A, Tatoulis J. Recombinant activated factor VII: treating postoperative hemorrhage in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 875-9.
- Filsoufi F, Castillo JG, Rahmanian PB, Scurlock C, Fischer G, Adams DH. Effective management of refractory postcardiotomy bleeding with the use of recombinant activated factor VII. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1779-83.
- Isbister J, Phillips L, Dunkley S, Jankelowitz G, McNeil J, Cameron P. Recombinant activated factor VII in criti-

- cal bleeding: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Register. *Int Med J* 2008; 38: 156-165.
15. Dunkley S, Phillips L, McCall P, Brereton J, Lindeman R, Jankelowitz G, Cameron P. Recombinant activated factor VII in cardiac surgery: experience from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 836-44.
  16. O'Connell KA, Wood JJ, Wise RP, Lozier JN, Braun MM. Thromboembolic adverse events after use of recombinant human coagulation factor VIIa. *JAMA* 2006; 295(3): 293-8.
  17. Karkouti K, Yau TM, Riazi S, Dattilo KM, Wasowicz M, Meineri M, McCluskey SA, Wijeyesundera DN. Determinants of complications with recombinant factor VIIa for refractory blood loss in cardiac surgery. *Can J Anesth* 2006; 53(8): 802-9.
  18. Mayer SA, Brun NC, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer MN et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2005; 352: 777-85.
  19. Johnson SJ, Ross MB, Moores KG. Dosing factor VIIa (recombinant) in nonhemophilic patients with bleeding after cardiac surgery. *Am J Health-Syst Pharm* 2007; 64: 1808-12.
  20. Mohr AM, Holcomb JB, Dutton RP, Duranteau J. Recombinant activated factor VIIa and hemostasis in critical care: a focus on trauma. *Crit Care* 2005; 9(suppl 5): S37-S42.
  21. Bosch J, Thabut D, Bendtsen F, D'Amico G, Albillos A, González-Abraldes J et al. Recombinant factor VIIa for upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis: a randomized, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004; 127: 1123-30.
  22. Jiménez-Sáenz M, Romero-Castro R. El factor VII recombinante en el tratamiento de la hemorragia aguda por varices esofágicas. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28(6): 333-6.
  23. Loudon B, Smith MP. Recombinant factor VIIa as an adjunctive therapy for patients requiring large volume transfusion: a pharmacoeconomic evaluation. *Intern Med J* 2005; 35: 463-7.

# Novas abordagens no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais

Rev. O.F.I.L. 2009, 19;1:42-56

OLIVEIRA AJ, OSTI NM, PARISE FILHO R, CHORILLI M  
Curso de Farmácia, Faculdade de Americana (Brasil)

## Resumo

O desenvolvimento de fármacos que atuam contra o HIV começou logo após a descoberta do vírus. Os fármacos antirretrovirais disponíveis até o presente momento podem ser classificados em cinco classes: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos, inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos, inibidores de protease e inibidores de entrada (inibidores de fusão e antagonista do co-receptor CCR5). Este artigo apresenta as estruturas principais usadas como alvos no ciclo de vida viral, as opções disponíveis de tratamento e os mecanismos usados durante o processo de replicação viral que podem ser explorados como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos antirretrovirais.

Palavras-chave: **HIV, fármacos antirretrovirais, inibidores.**

## *New approaches in the development of antiretroviral drugs*

### **Summary**

"New approaches in development of antiretroviral drugs". The development of drugs against HIV began soon after the discovery of the virus. The antiretroviral drugs available so far can be classified into five classes: nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitor, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, protease inhibitors, integrase inhibitors and entry inhibitors (fusion inhibitors and antagonists of CCR5 co-receptor). This paper shows the main structures used as targets in the viral life cycle, the available options of treatment and the mechanisms used during the process of viral replication which can be explored as targets for development of new antiretroviral drugs.

Key Words: **HIV, antiretroviral drugs, inhibitors.**

---

Correspondencia:  
Marlus Chorilli  
Rua Joaquim Boer, nº 733,  
13477-360, Americana – SP, Brasil  
E-mail: marluschorilli@yahoo.com.br

## Introdução

Os primeiros casos de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foram identificados no início da década de 1980. (1,33) Na ocasião, o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi isolado por cientistas do laboratório Pasteur na França, sendo denominado na época de vírus linfotrópico de células T humanas do tipo III (HTLV-III) ou vírus associado à linfadenopatia (LAV) (10,32).

As partículas virais do HIV apresentam uma estrutura esférica com cerca de 110 nm de diâmetro e são revestidas por um envelope de natureza lipídica, onde se encontra inserida a glicoproteína gp41 que está ligada, não covalentemente, à glicoproteína gp120 (5,8,19). Entretanto, alguns vírus podem adquirir moléculas que fazem parte da membrana celular do hospedeiro durante o processo de brotamento (8).

Internamente o envelope é revestido pela proteína da matriz (MA) (1). Dentro do capsídeo viral (CA) encontram-se o material genômico que é composto por duas cópias idênticas de RNA envoltas pelas proteínas do nucleocapsídeo (NC), as enzimas transcriptase reversa (TR), integrase (IN) e protease (PR) e ainda as proteínas acessórias Nef, Vif, Vpr e Vpu (no caso do HIV-1) ou Vpx (no HIV-2) (1,5). A estrutura simplificada do HIV é demonstrada na Figura 1.

O genoma do HIV tem aproximadamente 9.8 Kb e contém dois genes (Gag e Env) que codificam três proteínas estruturais (MA, CA e gp160), um gene (Pol) que codifica três proteínas com funções enzimáticas (TR, PR e IN), dois genes (Tat e Rev) que codificam duas proteínas regulatórias e quatro genes (Nef, Vif, Vpr e Vpu/Vpx) que codificam quatro proteínas acessórias (1,29).

Nas extremidades 5' e 3' do genoma viral existem seqüências repetidas, longas repetições terminais (LTR), que são importantes não só na integração do genoma do HIV, como também na regulação da expressão do mesmo Figura 2 (1,29).

O HIV infecta várias células do sistema imune, como os linfócitos TCD4, os macrófagos e as células dendríticas, (1,21) causando a destruição destas e levando ao desenvolvimento da AIDS (21). Entretanto, a infecção dos

macrófagos e dos linfócitos TCD4 é considerada a mais importante para a progressão da infecção (1).

O aparecimento de estirpes de HIV resistentes em pacientes em tratamento é atribuído a erros durante a replicação viral. Aproximadamente, 10 bilhões de partículas virais são produzidas todo dia e pelo menos uma nova mutação pode ser introduzida em cada novo genoma viral (15,16,23).

Com mais de 40 milhões de pessoas vivas infectadas pelo HIV atualmente e a probabilidade que a infecção pelo HIV, em um futuro próximo, se torne uma das mais comuns doenças infecciosas crônicas do planeta, este trabalho tem como objetivo realizar uma revisão sobre as novas abordagens no desenvolvimento de fármacos antirretrovirais, incluindo os recentes avanços na terapia antirretroviral, resultados de testes clínicos e o desenvolvimento de resistência a estes fármacos.

## Ciclo do vida do HIV

O HIV é um retrovírus que se replica através da integração do DNA viral de dupla hélice transcrito a partir de uma fita simples de RNA (10). Entretanto, diversas etapas do ciclo de vida do HIV podem ser utilizadas como potenciais alvos para fármacos antirretrovirais (16). A Figura 3 demonstra de forma simplificada o ciclo de vida do HIV e os principais pontos de intervenção terapêutica até o momento (10,16). Etapas importantes no ciclo de vida viral incluem o processo de entrada viral, a replicação do genoma viral, a integração do DNA pró-viral ao genoma da célula infectada e o processo proteolítico das poliproteínas virais (10).

O mecanismo de entrada do HIV-1 é um processo composto por muitas interações com a célula-alvo (10,20). A primeira etapa no processo de entrada do HIV é iniciada através da ligação da gp120 ao receptor CD4 da célula-alvo (7,8,21). Esta ligação induz mudanças nas propriedades bioquímicas do complexo gp120-gp41, que ativa uma cascata de modificações estruturais no complexo, (8,38) resultando na maior exposição da região V3, levando à aproximação entre o envelope e a membrana celular, facilitando a ligação ao correceptor (5,7,8,21,24).

FIGURA 1

## Estrutura do vírus da imunodeficiência humana (HIV)

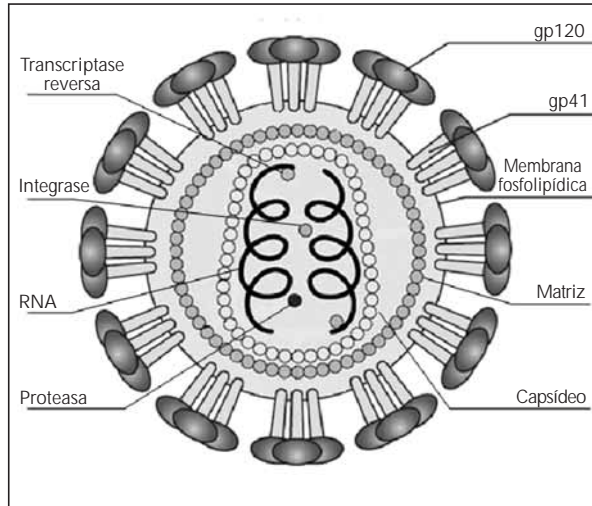
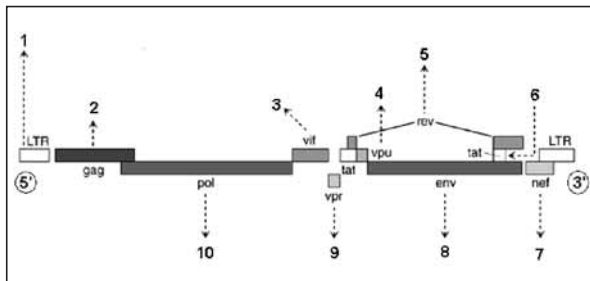


FIGURA 2

## RNA viral e genes de proteínas estruturais, funcionais enzimáticas e regulatórias



1. Sítio de ligação para fatores de transcrição; 2. Proteínas da matriz e nucleocapsídeo; 3. Aumento da infectividade; 4. Facilita a liberação do vírus; 5. Promove a inclusão nuclear dos RNAs virais incompletamente processados ou não processados; 6. Promove o alongamento dos transcritos virais; 7. Regula negativamente a expressão do receptor CD4; 8. Gene responsável pela síntese das proteínas do envelope (gp120 e gp41); 9. Promove o transporte nuclear do DNA viral; 10. Gene responsável pela síntese de enzimas (transcriptase reversa, protease e integrase)

Estudos sobre as interações vírus-célula permitiram descobrir os dois principais correceptores utilizados pelo HIV durante o processo de entrada na célula, sendo eles os correceptores CCR5 e CXCR4 (10,12,21). Após estes estudos foi criado um novo sistema de classificação viral com base na capacidade de estirpes

do HIV utilizarem seletivamente CCR5, CXCR4 ou os dois correceptores ao mesmo tempo, sendo chamados de vírus R5, vírus X4 ou vírus R5X4, respectivamente (24).

Para completar o processo de entrada do HIV na célula-alvo é necessário que ocorra a fusão entre o envelope e a membrana celular, sendo a glicoproteína gp41 a principal responsável por este processo (5,10).

As interações entre gp120, receptor CD4 e correceptor promovem a dissociação da gp41 da gp120, promovendo alterações conformacionais na gp41 e a aproximação dela à membrana celular (8,37). Estas alterações resultam na exposição e inserção do peptídeo de fusão (PF) na membrana celular (Figura 2) e, posteriormente, no emparelhamento das regiões HR1 e HR2 da gp41, (5,8,19,37) gerando assim uma conformação retrátil da gp41, o que torna a gp41 fusogênica, realizando então o contato entre o envelope viral e a membrana celular, o que desestabiliza a membrana celular e forma um poro de fusão, por onde ocorre a entrada do capsídeo viral na célula (5,7). Após a fusão, o capsídeo viral se abre liberando no citoplasma seu conteúdo, o RNA genômico e enzimas virais, necessários a outros processos como a transcrição reversa (TR) (1). A TR é responsável pelo processo de transcrição reversa que consiste na síntese de uma cópia de DNA de fita dupla a partir de uma única fita de RNA viral, catalisando as reações de polimerização de DNA dependente de RNA e de DNA, e também pela clivagem da porção RNA do híbrido RNA-DNA, formado durante o processo (29,31).

A TR apresenta baixa fidelidade durante o processo de transcrição, estimando-se que durante cada ciclo de replicação do HIV, 10 erros de transcrição sejam cometidos por esta enzima. Tais erros são os responsáveis pelo grande número de estirpes resistentes aos anti-retrovirais disponíveis e pela dificuldade de desenvolvimento de uma resposta imunológica eficiente ao vírus (31).

Após a síntese da dupla fita de DNA ocorre o processo de integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira que é constituído por duas etapas catalisadas pela IN (11,17).

Na primeira etapa, denominada 3' transformação, dois nucleotídeos (timidina) são removidos de cada extremidade 3' do DNA viral.

Na próxima etapa, denominada transferência de DNA, algumas reações de esterificação integram as extremidades do DNA viral ao DNA da célula hospedeira (11,17,39).

Após o DNA viral ser integrado ao DNA da célula hospedeira, ele comporta-se como um gene celular residente e é chamado de pró-vírus (29).

A expressão gênica do HIV é regulada por proteínas da célula hospedeira e adicionalmente por proteínas virais. O RNA viral transcrito é expresso a partir de um promotor de transcrição localizado na extremidade 5' LTR (longas repetições terminais) e a proteína acessória Tat ("Trans-acting Transcription Transactivator") que é responsável pelo aumento considerável da velocidade de alongamento dos transcritos virais (1,29).

O conjunto de RNAm transcrito é então transportado para o citoplasma, onde será traduzido e constituirá uma nova partícula viral (29).

A tradução citoplasmática dos RNAm virais fornece as proteínas Vif, Vpr, Nef, além das poliproteínas gag e gagpol que serão processadas posteriormente em MA, CA, NC, p6, PR, RT e IN (29,31). As proteínas gp120 e gp41, presentes na membrana externa do HIV-1, são formadas a partir da poliproteína Env que, por sua vez é coexpressa com os receptores CD4 (29).

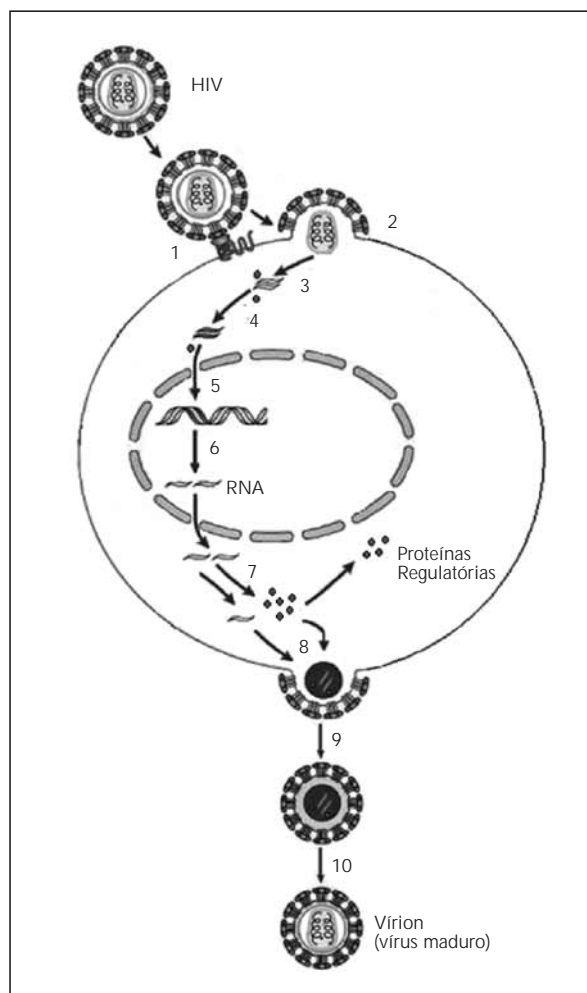
Os receptores CD4 que foram coexpressos com a poliproteína Env sofrem degradação por ação da proteína Vpu. Isto se faz necessário para o transporte da Env até a membrana celular (29).

As modificações das poliproteínas pró-virais gag, gag-pol e env, recém sintetizadas, envolvem a miristolilação das duas primeiras e a glicosilação da env (29,31). A adição de ácido mirístico fornece um domínio hidrofóbico necessário à interação com a membrana celular, facilitando a montagem do vírus (29,31). Um fator relevante no ciclo de replicação do HIV é a atividade das poliproteínas formadas antes mesmo de sofrerem processamento proteolítico (31). A porção p17 da gag promove a agregação da gag e da gag-pol no citoplasma, enquanto a porção p7 (NC) liga-se e carrega o RNA, iniciando assim a montagem do vírus (29,31).

Os vírions são inicialmente montados próximo à membrana celular na forma de partículas imaturas, compostas por um envelope glicopro-

FIGURA 3

### Esquema simplificado do ciclo de vida do HIV



1. Ligação viral; 2. Fusão vírus-célula; 3. Abertura do núcleo capsídeo; 4. Transcrição reversa; 5. Integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira; 6. Transcrição; 7. Tradução; 8. Montagem do vírus; 9. Liberação; 10. Maturação

téico, RNA genômico e poliproteínas virais, formando uma espécie de broto na superfície da membrana da célula hospedeira (9,31).

Quando as partículas virais saem da célula levam consigo parte das proteínas e fosfolípidios que compõem a membrana celular da célula hospedeira, passando então a constituir o envelope viral. Estas novas partículas virais encontram-se ainda imaturas, ou seja, as proteínas gag e gagpol encontram-se ligadas formando uma poliproteína afuncional, por isso o HIV ainda não pode infectar outras células hospedeiras (9,29,31).

**TABELA 1**  
**Antirretrovirais aprovados nos Estados Unidos (2008)**

| Nome   | Aprovação (USA) | Nome                 | Aprovação (USA) |
|--|-----------------|----------------------|-----------------|
| Inibidores de TR análogos de nucleosídeos e nucleotídeos |                 |                      |                 |
| Zidovudina   | 1987            | Lamivudina           | 1998            |
| Didanosina   | 1991            | Abacavir             | 1999            |
| Zalcitabina  | 1992            | Tenofovir            | 2001            |
| Estavadina   | 1995            | Emtricitabina        | 2003            |
| Inibidores de TR não nucleosídeos                        |                 |                      |                 |
| Nevirapina   | 1996            | Delavirdina          | 1999            |
| Efavirenz  | 1998            | Etravirina           | 2008            |
| Inibidores de protease                                   |                 |                      |                 |
| Saquinavir   | 1995            | Lopinavir+ Ritonavir | 2000            |
| Indinavir  | 1996            | Atazanavir           | 2003            |
| Ritonavir  | 1996            | Fosamprenavir        | 2003            |
| Nelfinavir   | 1997            | Tipranavir           | 2005            |
| Amprenavir   | 1999            | Darunavir            | 2006            |
| Inibidores de entrada                                    |                 |                      |                 |
| Enfuvirtide  | 2003            | Maraviroc            | 2007            |
| Inibidores de integrase                                  |                 |                      |                 |
| Raltegravir  | 2007            | -                    | -               |

Fonte: U. S. FDA. (36)

Na última etapa do ciclo viral, chamada maturação, a protease viral quebra a poliproteína viral gagpol originando as demais enzimas do HIV e também as proteínas do capsídeo viral (p24) (29).

O processamento das poliproteínas virais completa o ciclo de replicação do HIV. Os vírus maduros (vírions) são então capazes de infectar uma nova célula (9,29).

### Fármacos antirretrovirais e resistência

Nos últimos anos, houve um considerável progresso na quimioterapia para o tratamento da AIDS. Além dos já conhecidos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (IsTRN), inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos (IsTRNt), inibidores da transcriptase reversa não-nucleosídeos (IsTRNN), inibidores de protease (IP) e inibido-

res de fusão (IF), dois inibidores com novos mecanismos estão disponíveis para o tratamento da infecção pelo HIV: o inibidor de integrase, raltegravir, e o antagonista de correceptor CCR5, maraviroc (Tabela 1) (16).

Apesar desses avanços, a eficácia do tratamento da AIDS é limitada pelo surgimento de estirpes do HIV-1 resistentes aos medicamentos disponíveis, à elevada toxicidade dos mesmos e a uma baixa resposta terapêutica de alguns pacientes (4,16,29). Todos estes problemas relacionados à terapia atual tornam necessário o desenvolvimento de novas classes de fármacos antirretrovirais (17).

Os principais objetivos no momento são o desenvolvimento de fármacos com atividade contra estirpes selvagens e mutantes sem terapia eficaz até o momento, que possuam alta biodisponibilidade oral e meia-vida de eliminação longa, permitindo que o tratamento oral seja realizado uma vez ao dia e em baixas doses, que apresentem mínimos efeitos adversos e, que sejam de fácil síntese e formulação (10).

Existem inúmeras etapas do ciclo de replicação do HIV que podem ser utilizadas como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos antirretrovirais (AR) (16). Apesar disso, os ARs aprovados até o momento inibem apenas quatro componentes/etapas do ciclo viral: a entrada viral (CCR5 e gp41), a TR, a IN e a PR (11,16).

A entrada viral representa atualmente um dos mais atraentes alvos na busca de novos fármacos para o tratamento da infecção pelo HIV (7). Graças aos avanços no conhecimento sobre as bases moleculares dos mecanismos envolvidos no processo de entrada, tornou-se possível dividir o processo em várias etapas e o desenvolvimento de moléculas com capacidade de bloquear cada um deles (7). Entretanto, há um número ilimitado de novos mecanismos inibitórios disponíveis para cada uma das proteínas virais (16,22). Portanto, novos fármacos para o bloqueio de etapas do ciclo viral que ainda não possuam inibidores podem ser desenvolvidos. Alguns destes candidatos a fármacos encontram-se em fase avançada de desenvolvimento clínico e poderão, em breve, estarem disponíveis para o tratamento de pacientes que já tenham sido tratados com outros ARs e estejam infectados por estirpes resistentes (16).

## Inibidores de entrada na célula hospedeira

A estratégia de atuar contra o HIV através do bloqueio da entrada na célula hospedeira tornou-se uma atrativa alternativa terapêutica, devido ao crescente desenvolvimento de resistência do HIV aos ARs disponíveis (7,8).

Os inibidores de entrada são uma nova família de antirretrovirais atualmente representada por apenas dois fármacos, o maraviroc (primeiro antagonista de correceptor CCR5) (10) e o enfuvirtide, (7) mas muitos outros compostos estão em fase de desenvolvimento clínico e certamente farão parte do arsenal terapêutico nos próximos meses ou anos (7,27).

## Inibidores de fusão

Os inibidores de fusão encontram-se classificados dentro da família dos inibidores de entrada que atuam fora da célula hospedeira e seu mecanismo de ação se baseia na inibição da fusão do envelope do HIV através da gp41, à membrana da célula hospedeira (8).

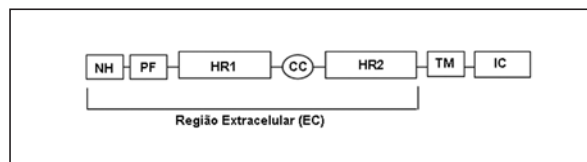
A glicoproteína gp41 é constituída por uma região extracelular (EC), uma região transmembranar (TM) e uma região intracitoplasmática (IC) e está presente na forma de trímeros (7). Na região extracelular existe uma região hidrofóbica N-terminal rica em glicinas, o peptídeo de fusão, e duas regiões alfa-hélice, HR1 e HR2, ligadas por cisteínas (Figura 4) (7,8).

As regiões HR1 e HR2 da gp 41 apresentam padrões repetidos de sete aminoácidos e encontram-se associadas em trímeros formando uma estrutura termoestável superespiralada em hélice sêxtupla (5,8,21). Tanto o peptídeo de fusão como as alfa-hélices HR1 e HR2 são fundamentais para a fusão do vírus com a membrana citoplasmática da célula-alvo (21). A região intracitoplasmática tem um papel determinante na ligação do envelope à proteína MA, necessária para a formação de novos vírus (5,8,21).

As propriedades antirretrovirais de peptídeos sintetizados com base nas seqüências de aminoácidos das subunidades HR1 e HR2 da gp41 foram inicialmente reconhecidas no início da década de 1990 (8). O DP106, que mimetiza um fragmento da seqüência de aminoácidos da subunidade HR1, foi o primeiro

FIGURA 4

## Representação esquemática da gp41 e suas três regiões (EC, TM e IC)



inibidor peptídico descrito para a gp41 (8). Em 1993, a potência in vitro de outro inibidor peptídico, o PD-108, sintetizado a partir de uma seqüência de 36 aminoácidos (643 a 678) da subunidade HR2 foi relatada. Esta molécula é atualmente conhecida como T-20 ou enfuvirtide (Figura 5), que foi o primeiro membro desta classe a ser aprovado (7,8,10).

A ligação do enfuvirtide à região HR1 bloqueia a formação da estrutura de 6 hélices, que é crítica para o processo de fusão (Figura 6) (8).

A eficácia clínica e a segurança do enfuvirtide foram demonstradas em testes clínicos, onde se notou os benefícios virológicos e imunológicos da adição de enfuvirtide à terapia antirretroviral em pacientes previamente tratados com outros ARs. Enfuvirtide foi aprovado pelo FDA para o tratamento da infecção pelo HIV em 2003 (7,8).

Devido à sua natureza peptídica, ao contrário de todos os outros antirretrovirais para o HIV, enfuvirtide tem de ser injetado por via subcutânea duas vezes ao dia e é geralmente utilizado em regimes combinados. Apesar disso, o uso de enfuvirtide pode ser extremamente benéfico no tratamento de pacientes com opções limitadas (10).

O T-1249 representa uma segunda geração de inibidores de fusão. Esta molécula é um peptídeo de 39 aminoácidos sintetizados, como enfuvirtide, com base na seqüência da subunidade HR2. No entanto, se liga a outra região da HR1. Curiosamente, o T-1249 apresentou atividade contra estirpes de HIV-1 resistentes ao enfuvirtide, bem como contra estirpes de HIV-2, porém, o desenvolvimento clínico deste fármaco foi descontinuado em janeiro 2004 (7).

As mutações no gene que codifica a gp41 capazes de reduzir a susceptibilidade ao enfuvirtide, foram identificadas como as posições 36

FIGURA 5  
*Molécula T-20 ou enfurvirtide*

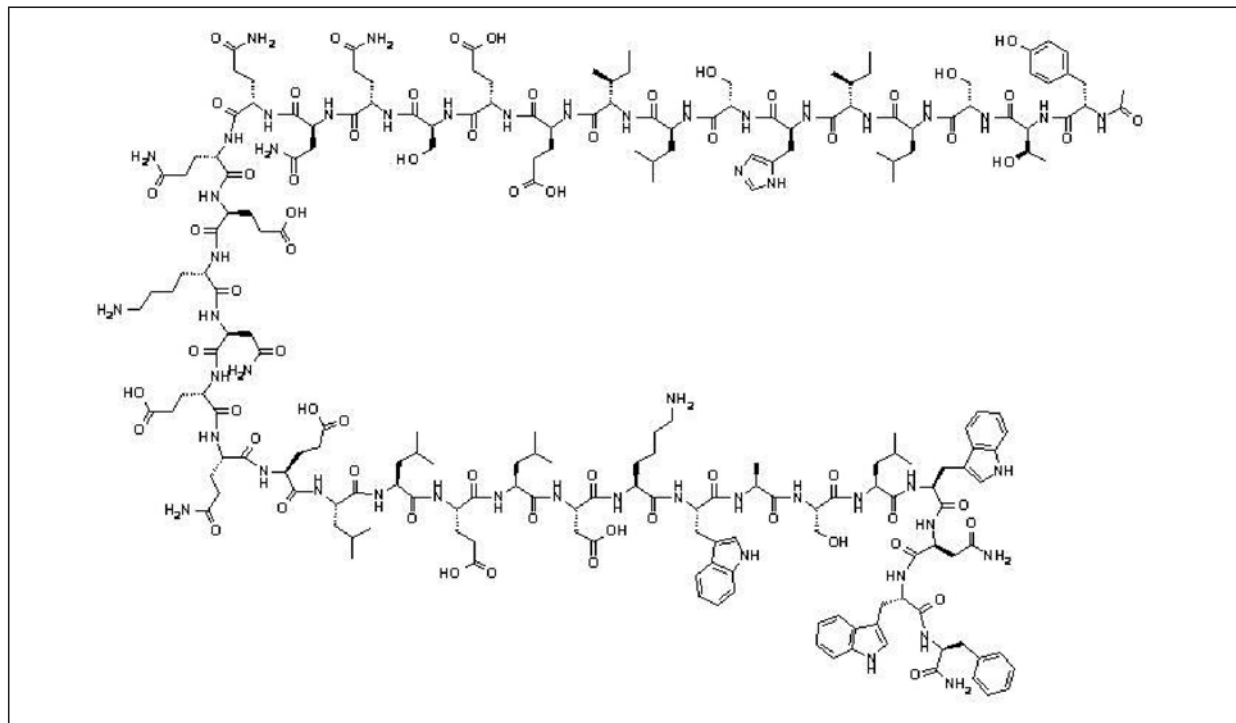
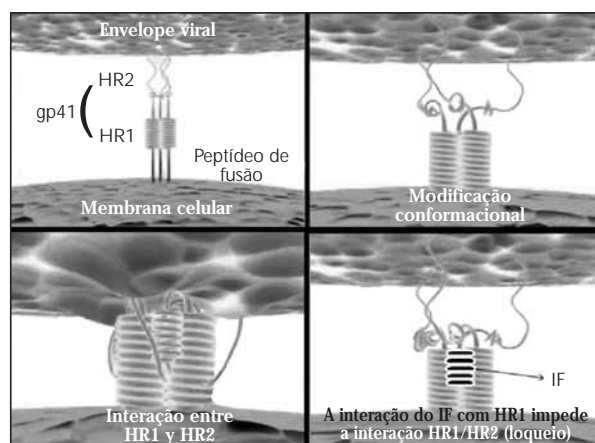


FIGURA 6  
*Mecanismo de ação dos inibidores de fusão (enfurvirtide)*



a 45 da região HR1 (GIVQQQNLL), (4,7,8) sendo que as mais importantes são a Q40H, a N43D e a V38A, reduzindo a sensibilidade em, respectivamente, 21, 18 e 16 vezes (8).

### Antagonistas de correceptor

Os receptores de quimiocina pertencem à família dos receptores acoplados à proteína-G (GPCR) caracterizados por sete regiões helicoidais transmembranares (7-TM) e estão presentes, basicamente, nas células do sistema imunológico (28). As quimiocinas são um grupo de citocinas que têm atividade quimiotática para leucócitos e são divididas em quatro subfamílias: CXC, CC, C e CX3C (24,34).

Como citado anteriormente, alguns destes receptores de quimiocina atuam como correceptores para o HIV, como os receptores CCR2 (HIV-1 tat), CCR3 (HIV-1 tat), CCR5 (HIV-1 gp120) e CXCR4 (HIV-1 gp120), e pelo menos dois deles, CCR5 e CXCR4, desempenham papel muito importante na infecção e evolução da doença (2,7,21).

Todos os esforços destinados a definir a estrutura tridimensional dos correceptores para o HIV, até agora, foram dificultados pelo difícil processo de cristalização das moléculas pertencentes a esta família (24).

Uma das grandes vantagens da utilização dos correceptores como alvos para o desenvolvimento de fármacos ARs é que eles são estruturas celulares altamente conservadas, portanto, não passíveis de grandes mutações. Além disso, não existe nenhuma evidência de estirpes de HIV que sejam capazes de realizar o processo de entrada celular sem a interação com os correceptores de membrana, o que sugere que a utilização dos correceptores pelo HIV é obrigatória. Finalmente, os correceptores para o HIV pertencem à super família dos receptores acoplados à proteína G, que inclui vários fármacos bem sucedidos no tratamento de outras patologias (24).

Na fase inicial da doença, o HIV infecta células após sua ligação ao correceptor CCR5, mas como a infecção progride, o vírus pode mudar para outro correceptor, o CXCR4 (25). Esta mudança na fase tardia da infecção se deve a um aumento na produção das quimiocinas RANTES e MIP, por diversos fatores, inclusive infecções oportunistas, levando a um impedimento dos correceptores CCR5, favorecendo a replicação de estirpes X4 e R5X4 (24,37).

Dentre estes dois correceptores, o correceptor CCR5 tem atraído considerável interesse como alvo para o desenvolvimento de novos ARs, devido a portadores da mutação CCR5-Delta32, que consiste em uma deleção de 32 pares de bases do genoma viral através da introdução de um stop-códon prematuro, que acabam por codificar uma proteína afuncional, apresentarem um elevado grau de resistência à infecção pelo HIV-1, sem nenhuma consequência significativa (12,20,24). Além disso, o correceptor CCR5 é o correceptor utilizado pela maioria das estirpes do HIV-1 durante a fase inicial da infecção (13). Devido a estes fatores era previsível que antagonistas de CCR5 pudessem ter atividade antirretroviral sem a existência de grandes efeitos adversos (10,20).

A maioria dos antagonistas de CCR5 são pequenas moléculas que bloqueiam a interação entre a gp120 e o correceptor CCR5 (7,14). Essas moléculas mimetizam as quimiocinas, que são os ligantes naturais do correceptor, inibindo seu efeito (7).

O TAK-779 (Figura 7) foi a primeira molécula não-peptídica que bloqueou a replicação in vitro de vírus R5, interferindo em sua interação

com o CCR5. (37) O sítio de ação deste antagonista de CCR5 está localizado em uma cavidade formada pelas regiões transmembranares TM1, TM2, TM3 e TM7 do correceptor (37). O TAK-779 possui baixa biodisponibilidade oral e sua evolução clínica foi interrompida devido a reações no local de aplicação (5,37). Entretanto, novos estudos baseados no TAK-779 levaram à identificação do TAK-220 (Figura 7) (7). Este composto bloqueia o processo de entrada de vírus R5 de forma muito eficaz, além de possuir boa biodisponibilidade por via oral (7). Atualmente ele se encontra em testes clínicos de Fase II (5,7).

Na busca por um antagonista de CCR5, diversos pesquisadores chegaram a compostos de uma mesma categoria química, contendo o mesmo grupo farmacofórico, o fenilpropilpiperidino (Figura 8a) (22).

O primeiro antagonista de CCR5 a ser aprovado para o tratamento de pacientes infectados por vírus HIV-1 R5 em combinação com outros agentes antirretrovirais foi o maraviroc (Figura 8b) (20). Sua aprovação ocorreu no ano de 2007 nos Estados Unidos e Europa (20,36).

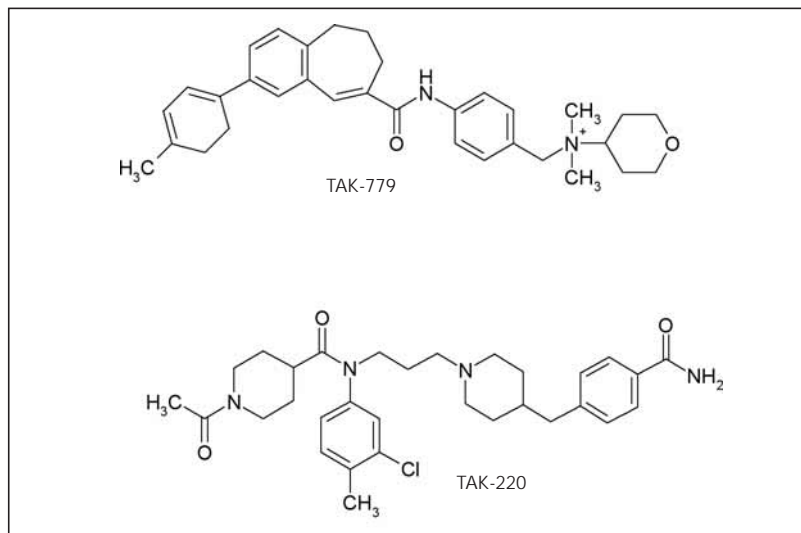
O maraviroc é o produto final de um programa de *high-throughput screening* e química medicinal, (14,20) que otimizou as propriedades farmacocinéticas e farmacológicas do composto primário, o UK-107,543 (Figura 8c) (14).

O maraviroc tem um sítio de ligação diferente do sítio do TAK-779, uma cavidade formada pelas regiões TM2, TM3, TM6 e TM7 do CCR5 e tem atividade antirretroviral em concentrações nanomolares, ocupando física e funcionalmente o correceptor por um longo período, o que pode explicar a grande demora da recuperação da replicação viral em pacientes em que o tratamento com maraviroc foi descontinuado (5).

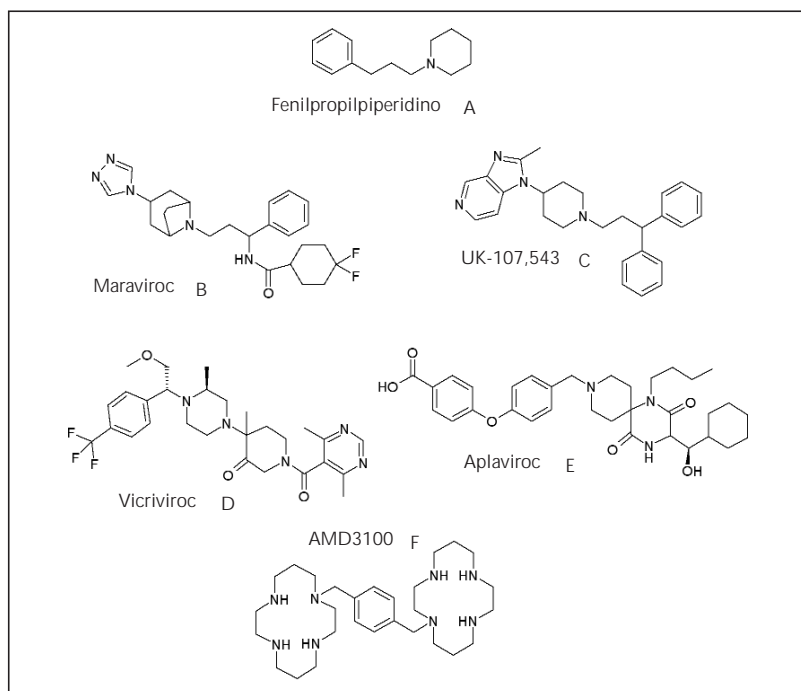
Todavia, o maraviroc inibe a interação dos ligantes endógenos do CCR5, como o MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , e a RANTES, além de bloquear a transdução de sinal que ocorre após a ligação das quimiocinas. Também, estando ligado ao CCR5 não provoca a liberação de cálcio intracelular, comportando-se, portanto como um antagonista funcional do CCR5 (5).

Outros antagonistas de CCR5, como o vicriviroc (Figura 8d) e o aplaviroc (Figura 8e) foram desenvolvidos (5). O vicriviroc encon-

**FIGURA 7**  
**TAK-779 e TAK-220**



**FIGURA 8**



(a) Grupo farmacofórico fenilpropilpiperidino; (b) Estrutura química do maraviroc; (c) composto primário UK-107,543; (d) Estrutura química do vicriviroc; (e) Estrutura química do aplaviroc; (f) AMD3100

tra-se em testes clínicos de fase III (5,16), porém, o desenvolvimento do aplaviroc foi interrompido em 2005, depois da constatação da elevação das enzimas hepáticas e da bilirrubina total em um dos pacientes que fazia parte

dos testes clínicos (7,10,24).

O vicriviroc é biodisponível por via oral e apresenta atividade antirretroviral contra um largo espectro de isolados de HIV-1 com tropismo para o CCR5, além de possuir atividade contra estirpes resistentes ao maraviroc. Em contrapartida, estirpes resistentes ao vicriviroc demonstram resistência cruzada com diversas quimiocinas e derivados, muito provavelmente porque compartilham do mesmo local de interação com o correceptor CCR5 (7,10).

Estirpes de HIV-1 que usam exclusivamente CXCR4 não são sensíveis aos inibidores de CCR5. Entretanto, a infecção somente por vírus X4 é rara, sendo que, normalmente, pacientes em estado avançado da infecção apresentam estirpes com duplo tropismo (R5X4) ou uma mistura de estirpes (R5 e X4). Estudos in vivo ainda precisam ser realizados para avaliar a eficácia em pacientes infectados com estas variantes (10).

Durante os testes clínicos do maraviroc, o correceptor utilizado pelo vírus foi determinado por testes laboratoriais. Infelizmente, aproximadamente metade dos pacientes em fase tardia da infecção apresentou estirpes virais que podiam usar um correceptor alternativo, o CXCR4. Porém, após a cessação do tratamento com maraviroc, a predominância da população viral tornou-se R5 novamente na

maioria dos pacientes, sugerindo uma desvantagem de fitness viral do vírus X4 (20).

Uma vantagem interessante é que as estirpes resistentes aos antagonistas de CCR5 não demonstram resistência cruzada com os inibi-

dores de TR, inibidores de protease e outros inibidores de entrada, como o enfuvirtide (7).

O uso de antagonistas de correceptor CXCR4 na fase tardia da infecção pelo HIV deve ser observado cuidadosamente, pois vírus que usam o correceptor CXCR4 muitas vezes podem ignorar a utilização do CXCR4 para o processo de entrada, utilizando outros correceptores (24).

As duas principais estratégias utilizadas para o descobrimento de inibidores de correceptores são o *high-throughput screening* de grandes bibliotecas moleculares e o desenvolvimento racional baseado na estrutura das quimiocinas supressoras do HIV (24).

O desenvolvimento clínico de pequenas moléculas antagonistas de CXCR4 teve início com o desenvolvimento do AMD3100 (Figura 8f), que demonstrava excelente biodisponibilidade, porém devido à limitada eficácia o seu desenvolvimento foi interrompido (7,24). Entretanto, o AMD3100 demonstrou atividade promissora para a mobilização de células estaminais hematopoiéticas em pacientes com neoplasias hematológicas, sendo aprovado pelo FDA em dezembro de 2008, sob o nome de plerixafor, para uso em combinação com fatores de estimulação de granulócitos para patologias como linfoma de HodgKin (10,12,13).

Estudos subseqüentes identificaram derivados do AMD3100 que mostram potente atividade antiviral. Um desses compostos AMD070 demonstra boa biodisponibilidade oral e parece ser bem tolerado, encontrando-se em estudos de fase II (7,16).

O KRH—2731 é outro antagonista de CXCR4 (7). Ele liga-se às regiões extracelulares EL2 e EL3 do correceptor CXCR4 (7). Os estudos *in vitro* confirmaram a sua potente atividade antirretroviral contra estirpes X4 e R5X4, que parece ser 10 vezes superior à potência do AMD070, além de demonstrar boa biodisponibilidade oral (29). No momento, o AMD070 está sendo avaliado em estudos de Fase II (7,35).

O correceptor CXCR4 tem recebido menos atenção dos pesquisadores, embora a mudança do tropismo de CCR5 para CXCR4 ocorra, espontaneamente, em aproximadamente 50% dos pacientes infectados pelo HIV (10).

A resistência aos antagonistas do CXCR4 ainda não foi tão bem esclarecida quanto à dos antagonistas do CCR5. As mutações na região V3 da gp120 parecem ser as principais respon-

sáveis pela perda de suscetibilidade a estas moléculas (5).

Inversamente ao que se verifica com os antagonistas do CCR5, pesquisas demonstraram que os vírus X4 escapam à pressão seletiva exercida pelos antagonistas do CXCR4, alterando o tropismo viral para R5 (5).

Para o futuro haverá a necessidade de combinações de inibidores CCR5 e CXCR4 para enfrentar as populações mistas do HIV (R5 + X4) e com duplo tropismo (R5X4) (10,35).

### Inibidores de integrase

A enzima integrase (IN) do HIV é um importante alvo para o desenvolvimento de novos antirretrovirais, pois possui a vantagem de não apresentar qualquer homólogo celular, o que possibilita o desenvolvimento de antirretrovirais com melhor perfil de efeitos adversos (5).

A IN é composta por três regiões estruturais funcionalmente distintas (central catalítica, C-terminal e tríade catalítica DDE), sendo que as três são necessárias para cada etapa do processo de integração do DNA viral (10,17).

A descoberta de que os dicetoácidos inibiam seletivamente o processo de transferência do DNA viral realizada pela IN, prevenindo a integração e inibindo a replicação viral, transformou a IN em um alvo para o desenvolvimento de ARs (11).

Uma das primeiras moléculas derivadas dos dicetoácidos a ser descrita, foi o 5CITEP (Figura 9a) (10,11). A busca pela elucidação do grupo farmacofórico e do mecanismo de ação dos dicetoácidos, após 15 anos de pesquisas para o descobrimento de um inibidor de IN, levaram à identificação do raltegravir (Figura 9b), conhecido também como MK-0518, que foi aprovado pelo FDA em outubro de 2007 para o tratamento da infecção pelo HIV, tornando-se o primeiro inibidor de IN (10,11,36).

A grande vantagem do desenvolvimento de inibidores de IN é que esta enzima possui regiões muito conservadas e a maior desvantagem é que a substituição de apenas um ou dois aminoácidos da IN pode conferir um alto grau de resistência (16).

Dados clínicos indicam que o raltegravir é muito bem tolerado, o que pode facilitar a aderência dos pacientes ao tratamento (11).

Um novo inibidor de IN, o elvitegravir (Figura 9c), encontra-se atualmente na fase II dos testes clínicos. Os primeiros testes com este fármaco indicaram que uma monoterapia de 10 dias, com doses de 400 ou 800 mg, duas vezes ao dia ou uma terapia combinada de 50 mg uma vez ao dia com ritonavir pode reduzir a carga viral satisfatoriamente em pacientes sem experiência prévia de tratamento e pacientes já tratados, apresentando um perfil de efeitos adversos semelhante ao perfil obtido pelo placebo (10).

Dados preliminares sugerem que o desenvolvimento de resistência ao raltegravir pode acontecer e que estirpes resistentes ao raltegravir também são resistentes ao elvitegravir, que é o único outro inibidor de IN em estágio avançado de desenvolvimento. Não existem dados, até o momento, sobre resistência cruzada com outras classes de ARs (11).

### **Inibidores de maturação e proteínas regulatórias do HIV**

A proteína CA-SP1 é a precursora do capsídeo viral e faz parte da poliproteína gagpol (10). O composto PA-457, conhecido como bevirimat (Figura 10a), tem sido descrito como um inibidor de maturação, uma vez que bloqueia a última etapa do ciclo de vida viral, que envolve a conversão do precursor capsídeo p25 (CA-SP1) para o capsídeo maduro p24 (CA), inibindo a clivagem da CA-SP1. Os vírions expostos ao bevirimat possuem um capsídeo com morfologia alterada e não são infecciosos (10,25).

O bevirimat é extraído da planta chinesa *Syzygium claviflorum* e atualmente encontra-se em testes clínicos de fase II (10,16).

Este fármaco foi avaliado quanto à sua segurança e perfil farmacocinético em voluntários saudáveis, sendo que repetidas doses parecem ser bem toleradas (16). Ele é bem absorvido após administração oral e sua meia-vida é incrivelmente longa (60-80 horas), o que pode facilitar a adesão ao tratamento, sendo administrado apenas duas vezes na semana. O bevirimat pode ser glucoronidado, facilitando seu metabolismo e eliminação (16).

Foram relatadas algumas mutações no sítio de clivagem da CA-SP1 relacionadas à resis-

tência ao bevirimat: três alterações na CA (H226Y, L231F e L231M) e três na SP1 (A1V, A3T e A3V) (10).

O HIV codifica várias proteínas regulatórias cujas funções vão desde a transativação transcricional do genoma viral até o antagonismo dos mecanismos de defesa da célula hospedeira (3,16). Estas proteínas, codificadas pelo vírus, representam uma oportunidade para o desenvolvimento de ARs, porém elas não conseguiram atrair tanto interesse quanto as outras estruturas mencionadas anteriormente, pois embora estas proteínas regulatórias existam para maximizar a eficiência da replicação do HIV, elas parecem não serem essenciais para a reprodução viral (11). A Vif é uma destas proteínas regulatórias virais (26).

A replicação do HIV-1 depende da atividade da Vif somente em células hospedeiras que expressam A3G5, que é uma enzima da família APOBEC3G (26).

Um composto chamado RN-18 (Figura 10b) é capaz de inibir a replicação do HIV-1 em células que expressam A3G5, mas não nas células que não expressam esta enzima, o que sugere que este composto é um antagonista da Vif (26).

Além da Vif, outros possíveis alvos para o desenvolvimento de ARs seriam as proteínas Tat, Rev, Nef, Vpr e Vpu (1,5,29).

Um dos compostos capaz de interferir com o processo de transativação da Tat é a benzodiazepina Ro 5-3335. Estes compostos, chamados de antagonistas de Tat, não interferem diretamente na proteína viral Tat, mas em outros fatores celulares que estão envolvidos no processo de transativação (29).

### **Fatores de dependência para o HIV (HDFS)**

O HIV explora várias proteínas da célula hospedeira durante o processo de infecção. Um estudo realizado por Brass et al. (2008) identificou mais de 250 fatores de dependência para o HIV (HDFS). Estas proteínas participam de uma ampla gama de funções celulares e têm papel importante no ciclo de vida do HIV (6).

Qualquer uma destas proteínas pode tornar-se um alvo para antirretrovirais, uma vez que a maioria dos processos celulares que são essen-

ciais para o vírus também é essencial para a célula hospedeira. Entretanto, existem estratégias promissoras para aumentar as defesas naturais da célula hospedeira a partir destas proteínas (26).

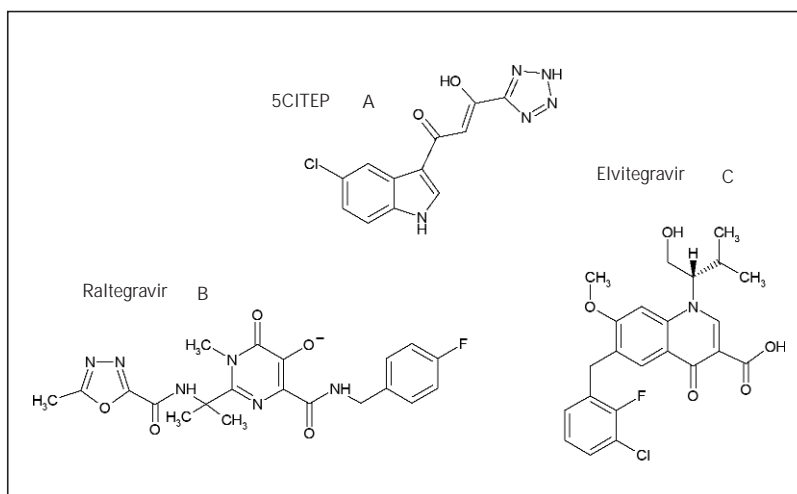
A APOBEC3G é uma enzima celular da família citidina desaminase, que quando incorporada ao vírus é capaz de inativar o RNA ou DNA viral. Portanto estratégias farmacológicas que aumentem a expressão da APOBEC podem proteger as células contra a infecção. Além disso, a redistribuição de receptores CD4, dos correceptores CCR5 e CXCR4 e o rearranjo do citoesqueleto são potenciais alvos para intervenção terapêutica, pois estes processos são necessários para a entrada e saída eficientes do vírus (26).

A terapia com citocinas continua a ser de interesse para alguns pesquisadores. A terapia intermitente com interleucina 2 (IL2) certamente aumenta o número de linfócitos T CD4, mas não tem impacto nenhum sobre a carga viral. Devido ao alto custo da terapia, à toxicidade e à necessidade de administração parenteral, é pouco provável que a IL2 tenha uma boa relação custo/benefício para a maioria dos pacientes (16).

A quinase induzida por célula T (ITK) pertence à família tirosina quinase que desempenha um papel fundamental na integração de vias importantes para a replicação do HIV (30).

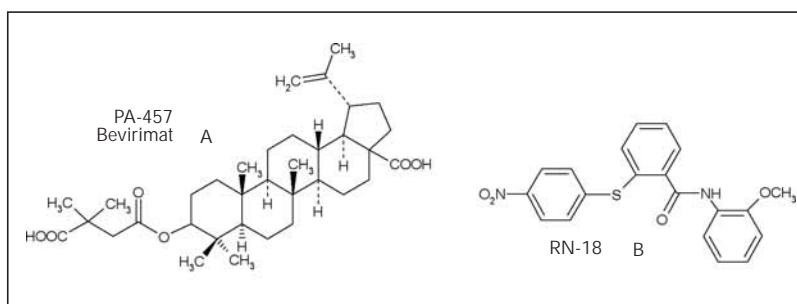
A capacidade que a ITK tem de reorganizar o citoesqueleto por meio da sinalização ao TCR e aos receptores de quimiocina sugere que a ITK pode ser parte de um fator crítico na regulamentação da infecção pelo HIV nas células T e replicação. Resultados de um estudo sugerem que a inibição da ITK bloqueia a replicação do HIV através da intervenção em inúmeras etapas do ciclo de vida viral (30).

FIGURA 9



(a) Molécula derivada dos dicetoácidos 5CITEP; (b) Estrutura química do raltegravir; (c) Estrutura química do elvitegravir

FIGURA 10



(a) Estrutura química do bevirimat; (b) RN-18

A cicloflina também tem se demonstrado um importante alvo para o desenvolvimento de ARs, mas poucos são os estudos até o momento (10).

### Terapia combinada e co-formulações

Todos os esquemas terapêuticos atuais incluem um mínimo de três antirretrovirais; geralmente o início dos tratamentos consiste de um ISTRNN ou inibidor de HIV protease combinado com dois ISTRN ou ISTRNt. Esta combinação de ARs, conhecida como terapia antirretroviral altamente ativa (TARV), tem proporcionado uma sobrevida muito maior aos pacientes infectados pelo HIV, tornando a infecção pelo HIV uma doença gerenciável (11,20,27).

A TARV teve início em 1996, causando grande impacto no número de óbitos relacio-

TABELA 2

***Co-formulações para o tratamento da infecção pelo HIV***

| Fármaco       | Classe | Comprimido/dia | Adm     | Co-formulação | Comprimido/dia | Adm     |
|---------------|--------|----------------|---------|---------------|----------------|---------|
| Tenofovir     | ITRN   | 1              | 1 x dia | Truvada       | 1              | 1 x dia |
| Emtricitabina | ITRN   | 1              | 1 x dia | Atripla       | 1              | 1 x dia |
| Efavirenz     | ITRNN  | 1              | 1 x dia | -             | -              | -       |
| Abacavir      | ITRN   | 2              | 1 x dia | Epzicon       | 1              | 1 x dia |
| Lamivudina    | ITRN   | 1              | 1 x dia | Trizivir      | 2              | 2 x dia |
| Zidovudina    | ITRN   | 2              | 2 x dia | Combivir      | 2              | 2 x dia |

Fonte: Oversteegen et al. (27)

nados ao HIV (4,26). No entanto, a terapia inicial exigida, contando muitas vezes com um regime de 20 comprimidos ao dia, dificultava a aderência. Em consequência o esforço para possibilitar um número menor de comprimidos e um número menor de doses ao dia tornou-se o foco principal de desenvolvimento para muitas companhias farmacêuticas (Tabela 2) (27).

Foi lançado em 1997 o Combivir (lamivudina/zidovudina), o primeiro combinado de dose fixa de dois ISTRN (27,36). Com um único comprimido tomado duas vezes ao dia, Combivir se tornou rapidamente um dos principais componentes da TARV. Posteriormente, mais duas combinações de ISTRN foram lançadas, Trizivir (lamivudina, zidovudina e abacavir) e Epzicom (lamivudina/abacavir) em 2000 e 2004, respectivamente (16,27).

Uma quarta combinação de ISTRN, o Truvada (tenofovir/emtricitabina), foi lançada em 2004 nos Estados Unidos, e em 2005 na Europa. O Truvada foi também o antirretroviral mais vendido no mundo no ano de 2006, com vendas de aproximadamente 1,2 bilhões de dólares (27,36).

A co-formulação de inibidores de protease, lopinavir/ritonavir (solução e cápsulas) recebeu aprovação pelo FDA em 2000 (36). A co-formulação de lopinavir/ritonavir em comprimido recebeu aprovação pelo FDA em 2005 (18) e em 2008, recebeu aprovação para uso em recém-nascidos. A co-formulação lopinavir/ritonavir é a primeira e única co-formulação de IP disponível até o momento (36).

A primeira co-formulação antirretroviral multiclassem de dose fixa aprovada pelo FDA foi o

Atripla, lançado em 2006 nos Estados Unidos, o qual contém um ITRNN (efavirenz), um ITRN (emtricitabina) e um ITRNt (tenofovir), é mais eficaz que a dupla combinação de ISTRN e tem simplificado a fase inicial da terapia contra o HIV. Atripla tem, portanto, chance de tornar-se a principal escolha para o tratamento primário de pacientes infectados pelo HIV (27,36).

No momento existem diversas oportunidades para criar combinações multiclasses, como por exemplo, um produto que combine os componentes de um IP com os demais ARs utilizados na TARV (16,27). Além disso, o antagonista de correceptor CCR5 (maraviroc) e o inibidor de integrase (raltegravir), que foram aprovados recentemente para o tratamento de pacientes com resistência a outros ARs, poderiam ser combinados com os demais ARs existentes para criar novas combinações multiclasses (27).

As co-formulações têm melhorado muito a aderência de pacientes à terapia antirretroviral, mas como elas ainda necessitam serem combinadas com outras classes de fármacos ARs, a fim de maximizar a eficácia da TARV, o número de doses diárias ainda é um complicador aos pacientes (10,18).

### Considerações finais

Hoje, 25 anos após a aprovação do primeiro antirretroviral para o HIV, o número de ARs aprovados pelo FDA subiu para 25; novas classes surgiram e muitas combinações terapêuticas entre estes antirretrovirais foram desenvolvidas.

A combinação de antirretrovirais têm mudado a história natural da infecção pelo HIV, resultando em melhorias relacionadas à morbidade e mortalidade induzidas pela infecção. No entanto, apesar da disponibilidade dos 25 antirretrovirais aprovados para o tratamento da infecção pelo HIV, a atual combinação de ARs apresenta diversas limitações, como a dificuldade de aderência ao tratamento, a toxicidade e a resistência, levando aproximadamente 60% dos pacientes à falência do tratamento antirretroviral.

Com o advento dos inibidores de integrase (raltegravir e elvitegravir), os inibidores CCR5 (maraviroc e vicriviroc) e o novo ISTRNN, etravirina, o impacto na evolução da infecção pelo HIV para os próximos anos pode ser comparável ao grande marco do início da TARV em 1996, quando os efeitos milagrosos da terapia combinada foram observados pela primeira vez.

Apesar de todo este avanço terapêutico, que permitiu o aumento da expectativa de vida de pacientes infectados pelo HIV, ainda estamos distantes de alcançar a cura, pois vírus residentes em linfócitos TCD4 de "memória" não podem ser eliminados pela terapia atual e podem voltar a se replicar quando a terapia antirretroviral é descontinuada. Assim, o desenvolvimento contínuo de fármacos que sejam ativos contra estirpes virais resistentes, que facilitem a administração e que melhorem o perfil de tolerabilidade se faz necessário, bem como o descobrimento de novos fármacos que inibam outras etapas do ciclo de vida do HIV.

## Bibliografia

1. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Imunologia celular e molecular*. 6.ed. Rio de Janeiro: Revinter, Rio de Janeiro, 2003.
2. Alexander SPH, Mathie A, Peters JA. Guide to receptors and channels (GRAC). *Br J Pharmacol* 2008; 153: 1.
3. Anderson JL, Hope TJ. HIV accessory proteins and surviving the host cell. *Current HIV/AIDS Reports* 2004; 1(1): 47-53.
4. D'Aquila RT, International AIDS Society-USA, Schapiro JM, Brun-Vézinet F, Clotet B, Conway B, Demeter LM, Grant RM, Johnson VA, Kuritzkes DR, Loveday C, Shafer RW, Richman DD. Drug resistance mutations in HIV-1. *Top HIV Med*. 2002; 10(5): 21-25.
5. Borrego P, Marcelino JM, Rocha C, Doroana M, Antunes F, Maltez, F, Gomes P, Novo C, Barroso H, Taveira N. The role of the humoral immune response in the molecular evolution of the envelope C2, V3 and C3 regions in chronically HIV-2 infected patients. *Retrovirology* 2008; 5: 78.
6. Brass AL, Dykxhoorn DM, Benita Y, Yan N, Engelman A, Xavier RJ. Identification of host proteins required for HIV infection through a functional genomic screen. *Science* 2008; 319: 921-926.
7. Briz V, Poveda E, Soriano V. HIV entry inhibitors: mechanisms of action and resistance pathways. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57(4): 619-27.
8. Bottaro EG. Enfuvirtide: the first step for a new strategy of antiretroviral therapy. *Medicina (B Aires)* 2007; 67(2):195-205.
9. Card JJ, Amarillas A, Conner A, Akers DD, Solomon J, DiClemente RJ. *The complete HIV/AIDS teaching kit*. New York: Springer Publishing Company, 2007.
10. De Clercq E. The design of drugs for HIV and HCV. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(12): 1001-18.
11. Petersen ML, Van der Laan MJ, Napravnik S, Eron JJ, Morone RD, Deeks SG. Long-term consequences of the delay between virologic failure of highly active antiretroviral therapy and regimen modification. *AIDS* 2008; 22(16): 2097-2106.
12. Díaz FJ, Vega JA, Patiño PJ, Bedoya G, Nagles J, Villegas C, Vesga R, Rugeles MT. Frequency of CCR5 delta-32 mutation in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and HIV-exposed seronegative individuals and in general population of Medellín, Colombia. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2000; 95(2): 237-242.
13. Hughes B. Tapping into combination pills for HIV. *Nat. Rev. Drug Discov* 2009; 8(6): 439-40.
14. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Macartney M, Mori J, Rickett G, Smith-Burchnell C, Napier C, Webster R, Armour D, Price D, Stammen B, Wood A, Perros M. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-human immunodeficiency virus type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(11): 4721-32.
15. Couto-Fernandez JC, Silva-de-Jesus C, Veloso VG, Rachid M, Gracie RSG,

- Chequer-Fernandez SL, Oliveira SM, Arakaki-Sanchez A, Chequer PJN, Morgado MG. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) genotyping in Rio de Janeiro, Brazil: assessing subtype and drug-resistance associated mutations in HIV-1 infected individuals failing highly active antiretroviral therapy *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2005; 100(1): 73-78.
16. Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(12): 959-66.
  17. Goldgur Y, Craigie R, Cohen GH, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, Sugimoto H, Endo T, Murai H, Davies DR. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: a platform for antiviral drug design. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96(23): 13040-3.
  18. Hicks C, King MS, Gulick RM, White AC Jr, Eron JJ Jr, Kessler HA, Benson C, King KR, Murphy RL, Brun SC. Long-term safety and durable antiretroviral activity of lopinavir/ritonavir in treatment-naive patients: 4 year follow-up study. *AIDS* 2004; 18(5): 775-9.
  19. Kamath S, Wong TC. Membrane structure of the human immunodeficiency virus gp41 fusion domain by molecular dynamics simulation. *Biophys. J.* 2002; 83(1): 135-43.
  20. Kuritzkes DR. HIV-1 subtype as a determinant of disease progression. *J Infect Dis* 2008; 197(5): 638-639.
  21. Kwong PD, Wyatt R, Robinson J, Sweet RW, Sodroski J, Hendrickson WA. Structure of an HIV gp120 envelope glycoprotein in complex with the CD4 receptor and a neutralizing human antibody. *Nature* 1998; 393(6686):648-59.
  22. Leeson PD, Springthorpe B. The influence of drug-like concepts on decision-making in medicinal chemistry. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(11): 881-90.
  23. Libman H, Makadon H. HIV. 3th. ed. Philadelphia: ACP Press, 2007.
  24. Lusso P. HHV-6 and the immune system: mechanisms of immunomodulation and viral escape. *J Clin Virol* 2006; 37(Suppl.1): S4-10.
  25. Mitchell P. Price controls seen as key to Europe's drug innovations lag. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(4): 257-258.
  26. Nathans R, Cao H, Sharova N, Ali A, Sharkey M, Stranska R, Stevenson M, Rana TM. Small-molecule inhibition of HIV-1 *Vif*. *Nat Biotechnol* 2008; 26(10): 1187-92.
  27. Oversteegen L, Rovini H, Belsey MJ. Respiratory drug market dynamics. *Nat Rev Drug Discov* 2007; 6(9): 695-696.
  28. Paterlini MG. Structure modeling of the chemokine receptor CCR5: implications for ligand binding and selectivity. *Biophys J* 2002; 83(6): 3012-31.
  29. Peçanha EP, Antunes OAC, Tanuri A. Estratégias farmacológicas para a terapia anti-AIDS. *Química Nova* 2002; 25: 1108-1116.
  30. Readinger JA, Schiralli GM, Jiang JK, Thomas CJ, August A, Henderson AJ, Schwartzberg PL. Selective targeting of ITK blocks multiple steps of HIV replication. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(18):6684-9.
  31. Singer M, Berg P. Exploring Genetic Mechanisms. California: University Science Books, 1997.
  32. Sneader W. Drug discovery: a history. England: John Wiley and Sons, 2005.
  33. Souza MVN. Fármacos inibidores de fusão: uma nova estratégia no combate à replicação do vírus HIV. *Acta Farm Bonaerense* 2005; 24(2): 291-2999.
  34. Takami S, Minami M, Katayama T, Nagata I, Namura S, Satoh M. TAK-779, a nonpeptide CC chemokine receptor antagonist, protects the brain against focal cerebral ischemia in mice. *J Cereb Blood Flow Metab* 2002; 22(7): 780-4.
  35. Thebault S. Progress in virus research. New York: Nova Science Publishers, 2006.
  36. U.S. Food and Drug Administration. Disponível em: <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>. Acesso em: 12 abr. 2009.
  37. Yusa K, Maeda Y, Fujioka A, Monde K, Harada S. Isolation of TAK-779-resistant HIV-1 from an R5 HIV-1 GP120 V3 loop library. *J Biol Chem* 2005; 280(34): 30083-90.
  38. Wang JH, Meijers R, Xiong Y, Liu JH, Sakihama T, Zhang R, Joachimiak A, Reinherz EL. Crystal structure of the human CD4 N-terminal two-domain fragment complexed to a class II MHC molecule. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98(19): 10799-804.
  39. Wang JY, Ling H, Yang W, Craigie R. Structure of a two-domain fragment of HIV-1 integrase: implications for domain organization in the intact protein. *EMBO J.* 2001; 20(24): 7333-43.