



<http://www.biblioteca.fcm.unc.edu.ar> - rdu@fcm.unc.edu.ar



Programas de salud para pacientes diabéticos: calidad en la gestión del suministro esenciales

Sonia A. N. Uema.

Tesis - Doctor en Medicina y Cirugía - Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas

Aprobada: 16 de Diciembre de 2013

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>
Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Programas de salud para pacientes diabéticos: calidad en la gestión del suministro esenciales por Sonia A. N. Uema se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**PROGRAMAS DE SALUD PARA PACIENTES DIABÉTICOS:
CALIDAD EN LA GESTIÓN DEL SUMINISTRO DE
MEDICAMENTOS ESENCIALES**

Trabajo de Tesis para optar al
Título de Doctor en Ciencias de la Salud

Sonia A. N. Uema

CÓRDOBA
REPÚBLICA ARGENTINA
2013

Comisión de Seguimiento de Tesis

Directora:

Dra. María Eugenia Olivera

Integrantes:

Dra. Aída Segura

Dra. Nancy Solá

Tribunal de Tesis

Integrantes:

Dra. Aída Segura

Dr. Jorge Agüero

Dra. Nilda Brizuela

**A mi familia,
a mis amigos y
a la comunidad de Alta Gracia.**

PRÓLOGO

Lo único malo es carecer de ideales y esclavizarse a las contingencias de la vida práctica inmediata, renunciando a la posibilidad de la perfección moral.

La rutina, síntesis de todos los renunciamentos, es el hábito de renunciar a pensar.

José Ingenieros, en "El hombre mediocre" (1913)

Los trabajos de investigación en ámbitos asistenciales públicos presentan un doble desafío: por un lado, investigar desde una realidad local concreta y difundir los resultados; por otro, romper con la rutina y la vorágine del quehacer cotidiano en los servicios de salud. Es la imagen del árbol que tapa el bosque y que sólo conocen o intuyen los que están inmersos en su interior.

Visibilizar los problemas y las necesidades de salud de las comunidades es un deber profesional y ciudadano, más allá de las acciones y respuestas de las políticas sanitarias públicas, cualquiera sea su jurisdicción.

La idea de tomar programas de salud con una temática concreta, en esta ocasión Diabetes Mellitus, surgió como el "botón de muestra" del modo en que funcionan nuestros sistemas de salud públicos y a la espera de resultados positivos, al tratarse de políticas gubernamentales públicamente reconocidas.

El abordaje desde la perspectiva de los servicios de farmacia responde a la identidad profesional de quien suscribe, no con una visión acotada sino, por el contrario, intentando mostrar e integrar el uso de un indicador tan sensible y provocativo como son los medicamentos esenciales en el contexto de la atención sanitaria.

El manuscrito de la tesis se presenta dividido en 2 áreas a lo largo de todos los capítulos: acceso a medicamentos esenciales (área 1) y calidad de los productos (área 2). El área 1, está enfocada hacia la calidad de procesos de gestión del suministro de medicamentos esenciales, abarcando sistemas de información, uso racional del medicamento, farmacoepidemiología y adherencia al tratamiento. Mientras que el área 2, se centra en la calidad e intercambiabilidad de los medicamentos, a partir de los ensayos de disolución de las muestras analizadas.

El índice general brinda una guía para facilitar la lectura sobre aspectos más específicos de interés del lector, permitiéndole atravesar en torno a una idea eje todo el manuscrito.

Sonia Uema

AGRADECIMIENTOS

Los agradecimientos de este trabajo de investigación (tan amplio y abierto) comprenden a un importante número de personas e instituciones, a saber:

- *Facultad de Ciencias Médicas UNC, por permitir la incursión en el ámbito asistencial en el marco de una tesis de doctorado.*
- *Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas UNC, por facilitar los medios necesarios para el desarrollo del trabajo de investigación y a todos los compañeros de trabajo de esta dependencia.*
- *Directora de tesis, Comisión de Seguimiento y Tribunal de Tesis, por su dedicación personal en el acompañamiento y/o revisión de esta tesis doctoral.*
- *Secretaría de Ciencia y Tecnología UNC, por la financiación a través de subsidios de investigación durante todo el periodo de la tesis.*
- *Secretaría de Extensión Universitaria UNC, por la financiación a través de becas compartidas para actividades relacionadas al presente trabajo (periodo 2008).*
- *Programa Córdoba Diabetes (PROCORDIA) del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, por su apoyo y colaboración desde el nivel central.*
- *Hospital Arturo Umberto Illia de Alta Gracia (Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba), por su apoyo al proyecto.*
- *Ex-Dirección de Salud Pública (actualmente Secretaría de Salud) de la Municipalidad de Alta Gracia, por su apoyo al proyecto.*
- *Becarias de extensión, por su entusiasta participación en la primera etapa de este trabajo.*
- *Laboratorio Denver Farma SA, por la donación de un patrón secundario de clorhidrato de metformina para realizar los estudios de disolución.*
- *Farm. Liliana Bessone y Roxana Badesso y personal de los Servicios de Farmacia del Hospital y del Dispensario central (Alta Gracia), quienes desinteresadamente ofrecieron su colaboración y participaron activamente en este proyecto, desde su concepción.*
- *Mgter. Carolina Romañuk, por su invaluable colaboración en los ensayos de disolución.*

En la actualidad y gracias a la interconexión global, lo que no está escrito, ni se muestra, ni se comenta, pues simplemente ¡no existe!.. Por eso, a todos ellos, les debo mi gratitud en esta tesis, que es también una aventura y un desafío personal, para confrontar hechos cotidianos con la mirada de un investigador en salud.

A todos los nombrados y a quienes lean estas páginas, ¡muchísimas gracias!

Sonia Uema

***“LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS
OPINIONES DE ESTA TESIS”***

ÍNDICE GENERAL

Abreviaturas y siglas.....	viii
Índice de Figuras y Tablas	ix
RESUMEN	xi
SUMMARY	xii
CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN	1
La diabetes en el mundo	2
ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES	3
La diabetes en Argentina	3
Cobertura de salud en Argentina	3
Cadena terapéutica de medicamentos: programas de salud y acceso a medicamentos	5
Uso racional de medicamentos e información promocional de la industria	6
Estudios de utilización de medicamentos: consumo y farmacoepidemiología	7
Adherencia al tratamiento: farmacoterapia	7
Análisis de costos en salud	8
ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS.....	9
Bioequivalencia y Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	9
Los medicamentos evaluados.....	11
OBJETIVOS.....	12
CAPÍTULO 2: MATERIALES Y MÉTODOS	14
ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES	14
Programas de salud para Diabetes Mellitus	14
Sistemas de información.....	14
Tipos de estudios y variables	15
Marco legal y uso racional de medicamentos	18
Evaluación económica.....	18
ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS.....	20
Los medicamentos evaluados.....	20
Estudios experimentales	21
Variables.....	23
CAPÍTULO 3: RESULTADOS	26
ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES	26
Sistemas de información: bases de datos	26
Cadena terapéutica de los medicamentos: programas de salud y acceso a medicamentos.....	28
Uso racional de los medicamentos	32
Estudios de utilización de medicamentos: consumo y adherencia.....	37
Evaluación económica: un abordaje cualitativo a un análisis de costos	43
ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS.....	46
Los medicamentos evaluados.....	46
Estudios de disolución para establecer equivalencia farmacéutica.....	48
Estudios de disolución para establecer bioequivalencia y/o semejanza entre formulaciones.....	48
Cálculo y comparación de la Eficiencia de Disolución	50
Comparación cualitativa de excipientes.....	50
CAPÍTULO 4: DISCUSIÓN	51

ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES	51
Sistemas de información: bases de datos	51
Cadena terapéutica de los medicamentos: programas de salud y acceso a medicamentos.....	53
Uso racional de los medicamentos	56
Estudios de utilización de medicamentos: consumo y adherencia.....	60
Evaluación económica: un abordaje cualitativo a un análisis de costos	64
ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS.....	66
Los medicamentos evaluados.....	66
Estudios de disolución: equivalencia farmacéutica, bioequivalencia y eficiencia de disolución.....	67
Comparación cualitativa de excipientes.....	67
Bioequivalencia y requisitos normativos	68
CONCLUSIONES	70
CAPÍTULO 5: BIBLIOGRAFÍA	75
ANEXOS Y APÉNDICE.....	89
ANEXO I: ENCABEZADOS DE TABLAS PARA LA CONFECCIÓN DE LAS BASES DE DATOS.....	90
ANEXO II: OBJETIVOS Y ACTIVIDADES DE LOS TALLERES SOBRE URM	93
APÉNDICE: publicaciones y comunicaciones	94

Abreviaturas y siglas

ADO: antidiabéticos orales.

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (Argentina).

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Brasil).

APS: Atención Primaria de la Salud.

Clasificación/código ATC (por sus siglas en inglés): clasificación/código anátomo-terapéutica/o-química/o.

CIH-MET: Clorhidrato de Metformina.

DDD: dosis diaria definida.

DDD 100 est-día (ó *DDD 100 camas-día*): número DDD por 100 estancias o camas por día.

DDD 100 ptesP-día: número de DDD por 100 ptesP por día.

DHD: número DDD por 1000 habitantes por día.

DDP (ó PDD por sus siglas en inglés): dosis diaria prescripta.

DM: Diabetes Mellitus.

DSP: Dirección de Salud Pública (Municipalidad de Alta Gracia).

ED: eficiencia de disolución.

EUM: estudios de utilización de medicamentos.

HAUI: Hospital Arturo Umberto Illia (Alta Gracia).

IDF: Federación Internacional de Diabetes (por sus siglas en inglés).

IFA: ingredientes farmacéuticos activos.

LME: Listado de Medicamentos Esenciales.

M: medicamento (M1, M2, M3).

PMO: Programa Médico Obligatorio.

PNGCAM: Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica.

PROAPS: Programa de Reforma de la Atención Primaria de la Salud (Ministerio de Salud de la Nación).

PROCORDIA: Programa Córdoba Diabetes.

PRONADIA: Programa Nacional de Diabetes.

ptesP: pacientes bajo programa.

R: medicamento de referencia.

RL: medicamento de referencia local.

RR: medicamento de referencia regional.

RAM: reacciones adversas a medicamentos.

SCB: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

SF: Servicios de Farmacia.

UNC: Universidad Nacional de Córdoba.

URM: uso racional de medicamentos.

USP: United States Pharmacopeia (Estados Unidos).

Índice de Figuras y Tablas

Figura 1: Implicancias a nivel molecular y social del uso de medicamentos.....	1
Tabla 1: Medicamentos, código ATC y DDD correspondientes.....	17
Tabla 2: Detalle de las formulaciones evaluadas de CIH-MET 500 mg en comprimidos recubiertos.	20
Tabla 3: Criterios de aceptación para la evaluación del desempeño de la disolución de comprimidos de liberación inmediata según USP.....	24
Figura 2: Distribución geográfica de los pacientes del área programática. Base de Datos de PROCORDIA 2007.....	26
Figura 3: Distribución de los pacientes bajo programa de acuerdo a la base de datos de origen.....	27
Tabla 4: Frecuencias absolutas de ptesP por base de datos y grupos etarios.....	27
Tabla 5: Medidas resumen de EDAD en función del tipo de DM.....	27
Figura 4: Distribución de pacientes por grupos etarios.....	28
Figura 5: Distribución de pacientes según el tipo de DM.....	28
Tabla 6: Cadena terapéutica de los medicamentos adaptada a programas de salud para pacientes diabéticos.....	29
Figura 6: Estructura organizacional y coordinación Provincia de Córdoba – Nación respecto de programas de atención a pacientes diabéticos y en el marco del Programa Nacional de Garantía de la Atención Médica.....	30
Tabla 7: Síntesis de aspectos discutidos sobre URM en los dispensarios.....	33
Tabla 8: Situaciones identificadas en establecimientos asistenciales de uso irracional de medicamentos para cada fase de utilización.	34
Tabla 9: Comparación de las características generales de la documentación promocional analizada en ambos grupos.....	36
Tabla 10: Cumplimiento global de la normativa por ítems en cada grupo.....	37
Tabla 11: Consumo global de antidiabéticos en Alta Gracia de ptesP (subsector público) durante 12 meses.....	37
Tabla 12: Consumo de medicamentos antidiabéticos convertido en DDP.....	38
Figura 7: Uso de antidiabéticos orales por ptesP con DM tipo 2 en ambos efectores.....	38
Tabla 13: Consumo de medicamentos de ptesP en el HAU1.....	39
Figura 8: Uso de medicamentos antidiabéticos por ptesP del HAU1.....	39
Tabla 14: Consumo de medicamentos de ptesP en la DSP.....	40
Figura 9: Porcentaje de frecuencia de dispensaciones mensuales por pteP en 12 meses.....	41
Tabla 15: Medidas resumen de cantidad de dispensaciones mensuales/pteP en función del tipo de DM.....	41
Figura 10: Porcentaje de frecuencia de dispensaciones mensuales por pteP en el HAU1 por tipo de DM, con exclusión de ptesP sin dispensación en 12 meses.....	42
Figura 11: Porcentaje de frecuencia de dispensaciones mensuales por pteP de los casos superpuestos en ambas bases de datos.....	42
Tabla 16: Resultados del estudio de disolución a los 45 min. de las formulaciones de CIH-MET 500 mg provistas por el Programa de la DSP, según USP.....	48
Figura 12: Comparación de perfiles de disolución a pH=6,8.....	49
Figura 13: Comparación de perfiles de disolución a pH=4,5.....	49
Figura 14: Comparación de perfiles de disolución a pH=1,2.....	49

Tabla 17: Comparación del porcentaje de Eficiencia de Disolución entre las formulaciones analizadas a t=15 min.....	50
Tabla 18: Comparación del porcentaje de Eficiencia de Disolución entre las formulaciones analizadas a t=30 min.....	50
Tabla 19: Comparación cualitativa de excipientes entre las formulaciones analizadas.....	50

RESUMEN

El objetivo general de esta tesis fue evaluar la calidad de productos y procesos asociados al suministro de medicamentos en programas de salud para pacientes diabéticos, desde 2 perspectivas: del acceso a medicamentos esenciales de la población (área 1) y de la calidad biofarmacéutica de los medicamentos y su intercambiabilidad (área 2).

Los programas de salud y los efectores analizados fueron los del subsector público de la ciudad de Alta Gracia (Córdoba):

- *Programa Córdoba Diabetes (PROCORDIA*, provincial), en el Hospital Arturo Umberto Illia.
- *Programa de Detección de Diabetes Tipo 2* de la Dirección de Salud Pública y *Remediar* (PROAPS, nacional), en la red de 12 Dispensarios, dependientes de la Municipalidad de Alta Gracia.

Se trabajó en coordinación con los servicios de farmacia de ambos establecimientos asistenciales. Se consolidaron las bases de datos de pacientes con Diabetes Mellitus (DM) en cada efector y se generó una unificada del subsector público.

La prevalencia calculada de DM fue de 3,1%, con más del 80% correspondiente al tipo 2 y uno de cada cuatro pacientes era mayor de 65 años.

Se realizaron estudios de utilización de medicamentos de consumo basados en el sistema de clasificación ATC y la DDD como unidad técnica de medida (expresada como número de DDD por 1000 habitantes/día ó DHD). Los consumos globales fueron de 3,37 DHD de insulina y 11,99 DHD de antidiabéticos orales (ADO). Entre los ADO, se utilizaron en mayor proporción Metformina en combinación con Sulfonilureas, seguida por Sulfonilureas y Metformina, sin asociar. Se calculó la adherencia global porcentual a partir del registro de dispensaciones mensuales por paciente, observándose una baja adherencia promedio entre los pacientes con DM tipo 2 (< 50%) en comparación con los tipo 1 y tipo 2 insulino-requirentes (> 70%).

Aunque coexisten diferentes programas públicos para DM, con diversas fuentes de financiación, la cobertura pública de medicamentos antidiabéticos, se estimó por debajo del 30% en el periodo analizado. Se observó la carencia de políticas institucionales y protocolos específicos para promover el uso racional de los medicamentos. Se clasificaron los costos involucrados en la atención de pacientes diabéticos bajo programa y se desarrolló un análisis de minimización de costos cualitativo entre dos modelos de gestión de programas de salud. Complementariamente, se discutió el concepto de uso racional de medicamentos y se analizó material promocional impreso de medicamentos de "venta bajo receta".

Se revisó la bibliografía específica de referencia para analizar la clase biofarmacéutica de Glibenclamida y Metformina, siendo estas II/IV y III, respectivamente. Se evaluaron muestras de comprimidos con 500 mg de Clorhidrato de Metformina, M1, M2 y M3 utilizados en los programas municipales, a través de ensayos de disolución y comparación de excipientes declarados.

Todas las formulaciones de Metformina analizadas se consideran equivalentes farmacéuticos. Dos de los medicamentos (M2 y M3) pueden considerarse bioequivalentes a la referencia local, mientras que se requieren estudios *in vivo* para establecer la bioequivalencia de las otras formulaciones. No pueden adoptarse los ensayos de disolución, para determinar bioequivalencia entre medicamentos con Metformina, sin contar con un respaldo legal-normativo avalado por la autoridad sanitaria en su implementación.

La bioequivalencia de medicamentos que contengan Glibenclamida debe demostrarse con estudios *in vivo*, debido a sus características intrínsecas.

Ante la necesidad de cambios de marcas y la falta de evidencia de equivalencia terapéutica, se aconseja un seguimiento farmacoterapéutico y clínico del paciente, para valorar la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Diabetes Mellitus (DM); Planes y Programas de Salud; Servicio de Farmacia en Hospital; Farmacoepidemiología; Cumplimiento de la Medicación; Medicamentos Similares.

* Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS), BIREME-OPS-OMS. Disponible en: <http://decs.bvs.br/E/decsweb2013.htm>

SUMMARY

HEALTH PROGRAMS FOR DIABETIC PATIENTS: QUALITY IN THE MANAGEMENT OF ESSENTIAL MEDICINES SUPPLY

The general objective of this thesis was to evaluate the quality of products and processes associated to drug supply in health programs for diabetic patients from 2 perspectives: one of essential medicines' access for population (area 1), and the other of biopharmaceutical quality of drugs and their interchangeability (area 2)

The health programs and the facilities analyzed were from the public subsector in Alta Gracia city (Córdoba):

- *Programa Córdoba Diabetes (PROCORDIA, provincial)*, at the Arturo Umberto Illia Hospital.
- *Programa de Detección de Diabetes Tipo 2* of the Dirección de Salud Pública and *Remediar* (PROAPS, national), into the net of 12 health centers depending to the Municipality of Alta Gracia.

This work was coordinated with the pharmacy services of both health care facilities. Databases of patients with Diabetes Mellitus (DM) were consolidated on each center, and a unified one of the public health subsector was generated.

The calculated prevalence of DM was about 3.1%, with more than 80% corresponding to type 2, and one of four patients was older than 65 years.

Drug utilization studies of consumption, based on the ATC classification system and the DDD as technical unit of measurement (expressed as number of DDD per 1000 inhabitants/day or DHD), were carried out. The global consumptions were 3.37 DHD for insulin and 11.99 DHD for oral antidiabetic drugs. Between the last ones, Metformin in combination with Sulfonylureas were utilized in the mayor proportion, followed by Sulfonylureas and Metformin, alone each one. The global adherence percentage was calculated from monthly dispensing records by patients. A low average adherence was observed among type 2 DM patients (< 50%) in comparison with type 1 and type 2 insulin-requirer ones (>70%).

Although different public programs for DM coexist, with various financing funds, the public coverage of antidiabetic drugs during the analyzed period was estimated fewer than 30%. The absence of institutional policies and specific protocols to promote the rational use of medicines was observed. The involved costs to attend diabetic patients under program were classified, and a qualitative minimization cost analysis between two health programs management models was developed. Complementarily, the rational use of medicine's concept was discussed, and prescription drugs print promotional materials were analyzed.

For analyzing the biopharmaceutical class of Glibenclamide and Metformin, specific referencing bibliography was reviewed. As a result, they are class II/IV and III respectively. Samples of Metformin Hydrochloride 500 mg tablets utilized in the municipal program (M1, M2 and M3) were evaluated by dissolution tests and declared excipients comparison.

All the Metformin formulations analyzed were considered pharmaceutical equivalents. Two of the medicaments (M2 and M3) should be considered bioequivalent to the local reference, while *in vivo* studies are required to establish the bioequivalence of the other formulations. Dissolution tests can not be adopted to determine bioequivalence between formulations containing Metformin without a legal framework endorsed by the health authority in its implementation.

The bioequivalence of formulations containing Glibenclamide must be demonstrated by *in vivo* studies because of its intrinsic characteristics.

Facing the need of trademark changes and the lack of therapeutic equivalence evidence, a pharmacotherapy and clinic follow-up of the patient is recommended to assess the treatment response.

Key words: Diabetes Mellitus; Health Programs and Plans; Pharmacy Service, Hospital; Medication Adherence; Pharmacoepidemiology; Similar Drugs.

Capítulo 1: INTRODUCCIÓN

La calidad de la farmacoterapia que se ofrece a una población depende, entre otros factores, de la disponibilidad de medicamentos eficaces y seguros, de adecuada calidad, que sean accesibles a toda la sociedad (1-3).

La promoción del *uso racional de medicamentos* (URM) (2-5) es una problemática que abarca consideraciones que van desde la escala molecular a la escala individual y social de quienes reciben la medicación (ver Figura 1). Así, la gestión de procesos vinculados a selección, distribución, prescripción y uso gravita en la farmacoterapia que recibe una población (2,6,7). En consecuencia, las deficiencias en los criterios de calidad que se aplican en la práctica, tanto para los productos (medicamentos) como para

los procesos de atención (servicios profesionales), son factores importantes que impactan sobre la calidad total del suministro de la farmacoterapia que recibe la población (1,2,6-9).

Como consecuencia de las políticas económicas neoliberales vividas en el país, se implementaron diversos programas y políticas de salud con provisión de medicamentos (10,11), como una estrategia para alcanzar la equidad en el acceso a los servicios de salud desde el Estado (12,13), ya sea a través de nuevos programas o ampliando los alcances de otros preexistentes.

En este contexto, los *Servicios de Farmacia* (SF) son un área estratégica para la obtención de información dado que allí confluyen los procesos de prescripción y dispensación de medicamentos. Esta circunstancia permite una visión panorámica del funcionamiento de los sistemas de salud desde sus establecimientos asistenciales y, particularmente, respecto al uso de los medicamentos como herramienta terapéutica (2,7,9,14,15).

En el marco del proyecto de doctorado *Evaluación de la Calidad de Productos y Procesos Asociados a Programas de Salud con Provisión de Medicamentos*, se partió del objetivo general de evaluar la calidad de productos y procesos asociados al suministro de



Figura 1: Implicancias a nivel molecular y social del uso de medicamentos

medicamentos en programas de salud, desde 2 perspectivas o áreas referidas, por un lado, al acceso a medicamentos esenciales (área 1) y, por otro, a la calidad de los mismos (área 2).

El área 1, se enfocó hacia la calidad de procesos de gestión del suministro de medicamentos esenciales; mientras que el área 2, en la calidad e intercambiabilidad de los medicamentos.

Dada la amplitud del planteo, así como de la mención del sector salud argentino, el mismo se centró en los programas de salud para pacientes diabéticos, en una localidad cordobesa y desde el subsector público, más específicamente.

La diabetes en el mundo

Según la OMS, 347 millones de personas tienen diabetes en el mundo (16). La prevalencia estimada de diabetes, a nivel mundial y para todos los grupos etarios, fue de 2,8% en 2000 y se proyecta a 4,4% en 2030 (17). De acuerdo a la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés), en 2009 la prevalencia en personas entre 20 y 79 años fue de 6,6%, elevándose a 8,3% en 2011 (18,19); mientras que las proyecciones calculadas a 2030, en 2009 y 2011, variaron entre 7,8% y 9,9%, respectivamente (18,19).

Se estima que más del 80% de las muertes atribuibles a esta enfermedad ocurren en países de bajos y medianos ingresos (16). Entre las enfermedades no transmisibles, la diabetes se encuentra entre las 4 causas principales de mortalidad (20). En el año 2000, el exceso global de mortalidad atribuible a diabetes se calculó equivalente al 5,2% de todas las causas de mortalidad, aunque se evidenció un menor porcentaje en países emergentes respecto de países desarrollados. En el grupo etario comprendido entre los 35 y 64 años, 6-27% de las muertes fueron atribuibles a diabetes (21). Para la IDF, en 2010 las muertes atribuibles a *Diabetes Mellitus* (DM) en adultos entre 20 y 79 años se estimó en 6,8% (18).

Tras la designación del 14 de noviembre como Día Mundial de la Diabetes (Naciones Unidas, 2006) y el nuevo impulso dado a la prevención y el control de enfermedades no transmisibles (Asamblea Mundial de la Salud, 2008), la Organización Panamericana de la Salud resolvió instar a sus países miembros a que promuevan servicios de salud en el marco de la Atención Primaria de la Salud y aseguren los recursos para prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes y sus complicaciones prevenibles o controlables (22).

ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES

La DM es una enfermedad crónica que engloba a un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre (hiperglucemia) que puede estar producida por: una deficiente secreción de insulina, una resistencia a la acción de la misma, o ambas situaciones (23,24).

La finalidad del diagnóstico y el tratamiento de la DM, es prevenir las complicaciones agudas y reducir su riesgo ya que, a largo plazo, más del 70% de pacientes diabéticos fallecen por complicaciones cardiovasculares (24,25). Los objetivos del tratamiento a largo plazo son: prolongar la vida, reducir los síntomas y prevenir complicaciones tales como ceguera, insuficiencia renal, cardiopatía y amputación de extremidades (23,25,26). En este sentido, la DM es responsable del 48% de las amputaciones no traumáticas, el 15% de los infartos de miocardio y entre un 13-40% de las hemodiálisis (25,26).

El logro de estos objetivos se consigue a través del autocontrol cuidadoso de los niveles de glucemia, educación, ejercicio, cuidado de los pies, planeamiento de las comidas, control del peso y uso de medicamentos (25,26).

La diabetes en Argentina

En Argentina, en la población mayor de 20 años, se estima una prevalencia de DM del 6,9%-7,0% (25,27), mientras que para DM tipo 2 se ha estimado en 5-7% (26). En la Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo la prevalencia autorreportada fue de 8,5% en una muestra donde se entrevistó a mayores de 18 años, aunque en la submuestra con mediciones de glucemia la cifra se elevó a 11,9% (28,29). Una proyección de la prevalencia de DM en Argentina para 2020, estimó un valor de 8,6% (30).

Se ha descrito que, de los diabéticos, 30% no se trata, 60% está insuficientemente tratado y 70% ya tiene complicaciones crónicas (25,26). De la población argentina, el 66% es mayor de 20 años, mientras que en Córdoba (población aproximada 3,4 millones de habitantes) el porcentaje es del 69% (31). A partir de información estadística sobre defunciones en 2009, los porcentajes de muertes atribuibles a DM del total de muertes fueron 2,5% a nivel nacional y 2,8% en la provincia de Córdoba; mientras que, en la franja etaria de 35-64 años, los valores fueron 2,9% y 3,8%, respectivamente (31).

Cobertura de salud en Argentina

Según datos oficiales de 2001, el subsector de salud pública en Argentina atiende, en promedio, al 48,1% de la población, siendo del orden del 45,8% en la provincia de Córdoba (32-34). Este subsector es el que corresponde a la población sin cobertura de Obra Social ni plan médico o medicina prepaga. Según el Censo Provincial 2008, la población de Córdoba sin cobertura salud fue del 34,0% (35). El subsector de la seguridad social (Obras Sociales y

mutuales) se responsabiliza por la salud de los trabajadores y sus familias, además de los jubilados y pensionados, quedando un escaso porcentaje (menor al 10%) en manos privadas. Sin embargo, la proporción de gastos en salud muestra que el subsector privado se lleva el mayor porcentaje (46%), seguido por la seguridad social (29%) y, finalmente, la salud pública (25%) (36).

Si analizamos el gasto público consolidado de salud, como porcentaje del Producto Interno Bruto, el mismo fue de 5,07%, 5,26% y 6,21% en 2007, 2008 y 2009, respectivamente. Este indicador se compone de los siguientes gastos (excluyendo el privado): atención pública de la salud, Obras Sociales e Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJyP) (32-34).

En materia de salud, las provincias argentinas son autónomas y la nación cumple con el rol de coordinación de acciones y estrategias requeridas, sea por razones legales y normativas, o bien ante situaciones especiales (37-39).

En la provincia de Córdoba, el sistema de salud está organizado por Niveles de Atención de complejidad creciente de los efectores, de I a III (baja, mediana y alta complejidad). En el ámbito público, todos los niveles tienen a su cargo diversos programas de salud, incluyendo la provisión de medicamentos (40,41).

Considerando a la salud como un bien social y al estado provincial como garante del derecho a la salud de todos sus habitantes, la determinación de una cobertura básica universal y la organización de programas y actividades sanitarias se tornan obligatorias (40,42).

Desde fines de 1995, el sistema público de salud se descentralizó, quedando el primer nivel de atención a cargo de los gobiernos locales (municipalidades y comunas), complementado con redes de derivación de complejidad creciente, bajo responsabilidad de la provincia (40-44). La conformación del Sistema Integrado Provincial de Atención de la Salud plantea el cumplimiento del criterio de población bajo responsabilidad nominada, que comprende a todos los habitantes de la Provincia de Córdoba (Argentina) (40,42).

La problemática derivada de la diabetes y sus complicaciones se abarca en normativas que afectan a los sectores público, de la seguridad social y privado (42,45,46). Por lo tanto, existen diferentes fuentes de financiación para programas que tratan esta enfermedad y vías de acceso a medicamentos antidiabéticos, incluso dentro del propio subsector público, considerando sus distintas jurisdicciones (nacional, provincial y municipal o comunal) (40,43,44,47). Sin embargo, se desconoce la cobertura real de los pacientes diabéticos que allí se atienden.

Cadena terapéutica de medicamentos: programas de salud y acceso a medicamentos

La utilización de medicamentos, entendida como un proceso que inicia con la detección de un problema de salud y culmina con un tratamiento farmacológico, da lugar a la denominada cadena terapéutica del medicamento (48,49). La evaluación de programas de salud, como subconjuntos de la población atendida por el sistema sanitario, es una estrategia para investigar y poner a punto metodologías de trabajo extrapolables a otros grupos de pacientes, patologías o áreas (41).

El registro sistemático del suministro de medicamentos, en alguna o todas sus etapas, permite que estos puedan utilizarse como indicadores para la evaluación y el seguimiento de programas de salud (50-53). La recuperación y el análisis crítico de esa información hace posible valorar los costos asociados y caracterizar modelos de gestión (53-56), permitiendo planificar la reorganización del sistema en torno a la gestión farmacoterapéutica eficiente de programas de salud (3,51,57).

Teniendo en cuenta esta realidad y para realizar un diagnóstico de situación en un ámbito concreto, se analizaron los programas con provisión de medicamentos para pacientes diabéticos, desde los SF de los efectores públicos de la ciudad de Alta Gracia, Córdoba (Argentina). Alta Gracia está ubicada a 36 km de la ciudad de Córdoba (capital provincial) y su población es de 46.858 habitantes, según el Censo Provincial 2008 (35). Allí conviven, dentro del sistema público de salud, los niveles de atención I y III, dependientes de la Municipalidad de Alta Gracia y del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, respectivamente (40,41).

Se trabajó en coordinación con los efectores públicos de la localidad de Alta Gracia:

- ✓ Hospital Arturo Umberto Illia (HAUI), dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Nivel de atención III.
- ✓ Red de 12 Dispensarios, dependientes de la Dirección de Salud Pública (DSP) de la Municipalidad de Alta Gracia. Nivel de atención I.

El HAUI es Referente de Área (Región Sanitaria VIII) y 2do Nivel de Referencia para los efectores de los niveles I y II del Departamento Santa María, principalmente (40). Debe coordinar y controlar la implementación de programas de salud en cuanto a la distribución y a la organización de los recursos, incluyendo la dispensación de medicamentos y/u otros productos sanitarios desde el SF a los efectores correspondientes (dispensarios o centros asistenciales dependientes de municipios y comunas del área) o, directamente, a los pacientes (40-43,47).

Considerando la población de Alta Gracia, de 46.858 habitantes en total y 30.581 con 20 años o más según el Censo Provincial 2008 (35), se pueden estimar cifras conservadoras sobre la cantidad de pacientes con DM en la ciudad:

- 1.312 pacientes, de acuerdo a la prevalencia mundial estimada de 2,8% en el año 2000 (17).
- 2.141 pacientes mayores de 20 años, según los datos de prevalencia de Argentina, del orden de 7,0% (25,27).

Sin embargo, al plantear el análisis desde el subsector público del sistema de salud, se requeriría un ajuste en cuanto a la población, ya que debería basarse en las poblaciones nominales a cargo de cada efector (42). Además, en el marco de la referencia y la contra-referencia entre ambos niveles de atención, cabe esperar un solapamiento de ambas poblaciones, dependiendo de las prestaciones ofrecidas (47).

Uso racional de medicamentos e información promocional de la industria

Otro aspecto fundamental ya mencionado es el URM. En 1985, la OMS lo definió como aquella situación en la que “los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor costo posible para ellos y para la comunidad” (4). Más recientemente, se replantea y explicita el URM como el “uso terapéuticamente justificado y costo-eficaz de los medicamentos entre los profesionales de la salud y los consumidores” (2).

El uso incorrecto de medicamentos propicia, como algunas de las consecuencias más destacadas: la resistencia a los antimicrobianos, los errores de medicación, la aparición de reacciones adversas a medicamentos (RAM), el desperdicio de recursos limitados en salud y la pérdida de confianza del paciente (2,4,5). Entre los factores que contribuyen al uso incorrecto o irracional de los medicamentos, se encuentran: la falta de conocimientos e información, la dificultad en el acceso a medicamentos, la promoción de los mismos por parte de la industria farmacéutica, la sobrecarga de trabajo del equipo de salud y la falta de coordinación en la implementación de políticas farmacéuticas (2,4,5,36).

El URM, conceptualmente hablando, involucra al equipo de salud, a los pacientes y a la comunidad, asumiendo la multicausalidad de su uso irracional y la diversidad de estrategias necesarias para promover una correcta utilización de este recurso terapéutico (2,4,5,36,58,59). Si bien las medidas formativas son más lentas en evidenciarse con resultados concretos, son las más duraderas y se aconsejan tanto en los cursos de grado, como en la formación continua de los profesionales, una vez en ejercicio (4,6,36,58,59).

La OMS define la prescripción razonada como la recomendación del medicamento adecuado, a la dosis y duración adecuadas, a un coste razonable, y con información para el paciente y planificación del seguimiento (59). Esta definición, que mantiene la lógica del URM e intenta promoverlo desde un enfoque orientado a los prescriptores, retoma la necesidad de información y formación independiente, seleccionando medicamentos de primera elección y

tendiendo a su uso eficiente (4,6,36,58,59). Actualmente, la información promocional por parte de las compañías farmacéuticas es la responsable, dentro de los establecimientos asistenciales, de la actualización profesional en materia de farmacoterapia, sesgando la autonomía del sistema de salud a la hora de tomar decisiones (59).

Debido a ello, el abordaje del URM y de la promoción de medicamentos, como una de sus amenazas continuas, se realizó de un modo más general y abarcador; es decir, no limitado a la población de pacientes diabéticos ni a los programas de salud.

Estudios de utilización de medicamentos: consumo y farmacoepidemiología

Los *estudios de utilización de medicamentos* (EUM) permiten obtener información con el fin de mejorar y satisfacer la demanda real en materia de uso de medicamentos en la atención de salud, desde lo particular, con proyección al sistema en su conjunto (36,60-64). Los EUM se enmarcan dentro de la farmacoepidemiología, donde se aplican los métodos epidemiológicos para el estudio de los efectos y usos de los fármacos en la población general o en grupos de poblaciones (pacientes) (50,60-64).

Para realizar EUM de consumo, se ha generalizado el uso de la *dosis diaria definida* (DDD) como unidad técnica de medida internacionalmente aceptada, que permite realizar comparaciones válidas entre diferentes estudios. La DDD corresponde a la dosis de mantenimiento de un fármaco en su indicación principal en adultos y puede emplearse con poblaciones de pacientes tanto internados como ambulatorios (50,56,60,61,65-67).

En los EUM de consumo también se puede asociar la cantidad de medicamento dispensada con la dosis realmente prescrita. Para ello se utiliza la *dosis diaria prescrita* (DDP ó PDD por sus siglas en inglés) (50,60-62,64).

Adherencia al tratamiento: farmacoterapia

A pesar de la amplia cobertura para las personas con diabetes, uno de los factores más importantes en el logro de los objetivos terapéuticos es la adherencia al tratamiento, entendida como un acuerdo mutuo y una responsabilidad compartida entre el paciente y sus prestadores sanitarios (8,65,68). La adherencia implica al paciente diabético de un modo activo, colaborador y flexible en el autocuidado y en el manejo del proceso salud-enfermedad (68-70).

La adherencia al tratamiento farmacológico es sólo uno de los aspectos a considerar, entre otros, tales como: control de glucemia, actividad física regular, alimentación, cuidado de los pies y otras prácticas de autocuidado (68). Entre los métodos para valorar la adherencia o el cumplimiento farmacoterapéutico, propiamente, se encuentran los directos y los indirectos. Los primeros detectan la cantidad del fármaco, un metabolito o un marcador en algún fluido biológico (sangre, orina o saliva) (65,68,71). Los indirectos, en cambio, se basan en opiniones o estimaciones subjetivas de los profesionales sanitarios, de los propios pacientes o de sus

familiares, por lo que tienden a sobrestimar la adherencia (65,68). En definitiva, los métodos directos para medir la adherencia son más objetivos y específicos, pero también más sofisticados y costosos; mientras que los indirectos son más sencillos y accesibles, además de subjetivos o menos objetivos (65,68,71,72).

Pese a sus desventajas, en la práctica clínica los métodos indirectos son los más comúnmente empleados por su simpleza, accesibilidad y bajo costo; entre ellos se mencionan: el control de asistencia a citas programadas; la valoración del logro de objetivos terapéuticos, de la aparición de efectos adversos o secundarios y/o del conocimiento del paciente sobre su enfermedad; el recuento de comprimidos; el retiro de la medicación; la autovaloración del cumplimiento; y la opinión del profesional tratante (65,68,71,72).

Análisis de costos en salud

La economía de la salud analiza los aspectos económicos de la atención sanitaria mediante métodos y teorías económicas y de ciencias de la salud (57). En este contexto, hablar de evaluación económica implica evaluar el impacto de diferentes opciones o alternativas sobre el bienestar de la sociedad (55).

Existen diferentes tipos de evaluación económica, dependiendo de los aspectos analizados y la existencia de alternativas: estudios de descripción, análisis parciales y evaluaciones económicas comparativas de los costos o recursos en función de los resultados, beneficios o efectos en salud (55,57).

La Farmacoeconomía describe y analiza los costos y las consecuencias o los resultados o el impacto de la farmacoterapia para los individuos (pacientes), los sistemas de salud y la sociedad (57). En el campo sanitario, cada vez adquiere mayor importancia el análisis de los aspectos económicos, particularmente el creciente gasto en medicamentos, debido a los escasos recursos y la obligación de mayor eficiencia (55).

Dado que la disponibilidad de recursos siempre es limitada y, consecuentemente, insuficiente para atender a todas las necesidades sanitarias, se vuelve imperioso elegir qué recursos utilizar en función de las estrategias o políticas a implementar. No se pretende simplemente gastar menos, sino hacer el mejor uso de los recursos económicos (55,57).

En salud pública, independientemente de la jurisdicción, la coordinación entre niveles resulta esencial para garantizar el impacto, la eficacia y la eficiencia de las políticas gubernamentales (53).

ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

El interés de esta área se vincula con el intercambio constante de marcas comerciales en los tratamientos de patologías crónicas, ya sea por parte de los programas o de los propios pacientes, en un intento por mantener la continuidad de la farmacoterapia. La programación de las adquisiciones en los SF, que puede ser por compras, donación o gestión de los programas, es una actividad compleja y requiere un seguimiento persistente (6,73,74). En este contexto, la prioridad es evitar, en lo posible, la ruptura de stock en farmacia, en primera instancia. Si esto no fuese posible, lo siguiente es sugerir al paciente la adquisición por su cuenta de medicamentos similares (equivalentes farmacéuticos) (75,76). En ambas situaciones, pasan a un segundo plano las implicancias de los cambios de marcas comerciales.

Por este motivo, al abordar el área 2 del proyecto, caben aclarar algunas definiciones vinculadas a la calidad de los medicamentos, particularmente en lo referido a equivalencia entre medicamentos.

Bioequivalencia y Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

Un medicamento intercambiable es aquel que se considera terapéuticamente equivalente frente a un producto de referencia o comparador preestablecido; en tal sentido, dos medicamentos son equivalentes terapéuticos si, administrados en la misma dosis molar, sus efectos en cuanto a eficacia y seguridad resultan esencialmente los mismos administrados por la misma vía (75-77). Se trata de alternativas o equivalentes farmacéuticos cuya bioequivalencia ha sido demostrada a través de estudios apropiados, ya sean *in vivo* o *in vitro* (75-77).

Entre los estudios *in vivo* se encuentran los farmacocinéticos, los farmacodinámicos y los ensayos clínicos; mientras que, entre los estudios *in vitro*, se destacan los estudios o tests de disolución (77). Los ensayos de bioequivalencia *in vivo* han sido aceptados como el método estándar para garantizar la eficacia de medicamentos genéricos en todo el mundo durante los últimos años.

Entre los modelos que han sido propuestos como “nuevos criterios para garantizar la calidad” mediante estudios *in vitro*, se encuentran el *Sistema de Clasificación Biofarmacéutica* ó SCB (basado en permeabilidad intestinal y solubilidad) y el de disposición de fármacos (basado en extensión del metabolismo y solubilidad), y modificaciones del primero que integran al modelo cinético la vida media plasmática y la constante de velocidad de eliminación. Estos modelos permiten racionalizar el nivel de equivalencia que debe demostrar un dado medicamento (78-80) como así también predecir la dirección en que impactarán las modificaciones en las propiedades fisicoquímicas de un fármaco, su formulación y los estudios de disolución que permitirían la exención de los estudios de bioequivalencia *in vivo* (bioexenciones).

La disolución se inició como un tema de investigación en el área de la fisicoquímica y llegó convertirse en una parte esencial para el control de calidad en la industria farmacéutica, siendo los estudios de disolución una herramienta muy útil tanto en distintas etapas del desarrollo de fármacos como en la determinación de bioequivalencia (81).

El SCB fue propuesto en 1995 y consiste en un marco científico que categoriza los fármacos o *ingredientes farmacéuticos activos* (IFA), formulados como formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata, en 4 grupos de acuerdo a sus propiedades de solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal (77,81-83): alta solubilidad/alta permeabilidad (Clase I), baja solubilidad/alta permeabilidad (Clase II), alta solubilidad/baja permeabilidad (Clase III) y baja solubilidad/baja permeabilidad (Clase IV).

- Criterio de alta solubilidad para un IFA (83): cuando la relación dosis/solubilidad es menor o igual a 250 mL a 37 °C, en el rango de pH comprendido entre 1,2-6,8 y utilizando la dosis más alta en el *Listado de Medicamentos Esenciales* (LME) de la OMS.
- Criterio de alta permeabilidad para un IFA (83): cuando es absorbido en un 85% o más.

En conjunto, el SCB y los estudios de disolución *in vitro* se han utilizado para plantear la bioexención (o exención de estudios *in vivo*) de algunos fármacos con formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata (81-85). Si bien, en la práctica, los ensayos *in vivo* continúan siendo de elección para demostrar bioequivalencia (77,84,85), al revisar en profundidad esta presunción en algunas situaciones, se observa que los estudios *in vitro* ofrecen ciertas ventajas y pueden llegar a ser mejores que los estudios farmacocinéticos convencionales en humanos (86). La afirmación precedente se justifica en función de: una importante reducción de costos, una valoración más directa del desempeño del fármaco y los beneficios que ofrece en cuanto a consideraciones éticas (86). Otros casos donde no se requieren estudios *in vivo* para demostrar equivalencia están descriptos en normativas (87) y documentos de referencia (75,77), e involucran a algunas formas farmacéuticas parenterales, soluciones orales, gases y productos óticos, oftálmicos, tópicos y por inhalación o aerosoles.

Originalmente, con el SCB sólo se admitía la bioexención, para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata, de los fármacos Clase I; posteriormente la OMS flexibilizó los criterios de solubilidad y permeabilidad a la par de revisar y ampliar los criterios de elegibilidad, bajo determinadas circunstancias, a las Clases II y III (83). Consecuentemente:

- En la Clase I, todos los fármacos son potenciales candidatos a bioexención.
- En la Clase II, se consideran elegibles aquellos fármacos que se comporten como ácidos débiles, poco solubles en agua pero con buena (alta) solubilidad a pH=6,8 y alta permeabilidad.

- En la Clase III, los IFA se consideran elegibles si cumplen con el criterio de alta solubilidad.
- En la Clase IV, ningún fármaco es considerado para bioexención.

Actualmente, existe una tendencia global hacia la armonización de las exigencias normativas por parte de los organismos reguladores (84,85,88), incluyendo a Argentina (89). A nivel local, se han realizado estudios y se continúa trabajando en los requerimientos de equivalencia de fármacos y el desempeño de los medicamentos disponibles en el país (90-92). Algunos resultados fueron incluidos en el último documento de la OMS sobre esta problemática (83).

Los medicamentos evaluados

Tomando como modelo el suministro de programas de salud destinados a pacientes diabéticos en la ciudad de Alta Gracia, Provincia de Córdoba (Argentina), se investigó sobre la calidad e intercambiabilidad de los medicamentos. Particularmente, se consideraron los antidiabéticos orales dispensados en los efectores públicos priorizando, entre ellos, la identificación de medicamentos candidatos para bioexenciones. A partir de un estudio de utilización de medicamentos preliminar, realizado durante 4 meses en 2007, se observó que los principales antidiabéticos orales utilizados en dichos programas, para el tratamiento de DM tipo 2, eran Glibenclamida y Metformina.

Debido a que Glibenclamida no es elegible para bioexenciones, por considerarse de Clase II en el SCB, siendo prácticamente insoluble en agua (82,83), el trabajo experimental se centró en Clorhidrato de Metformina (CIH-MET). CIH-MET es un fármaco libremente soluble en agua, de baja permeabilidad, incluido en el LME de la OMS con una concentración máxima de 500 mg en comprimidos de liberación inmediata (82). En el SCB es considerado de Clase III y posible candidato a bioexención (83,93).

En septiembre de 2011, se realizó una búsqueda para CIH-MET en el Vademecum Farmacológico de ANMAT (94), obteniéndose 62 productos o marcas comerciales de comprimidos con este IFA, ya sea solo o en combinación con otro/s. Se hallaron 16 marcas con presentaciones de CIH-MET 500 mg en comprimidos.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar la calidad de productos y procesos asociados al suministro de medicamentos en programas de salud para pacientes diabéticos, desde 2 perspectivas: del acceso a medicamentos esenciales de la población (área 1) y de la calidad biofarmacéutica de los medicamentos y su intercambiabilidad (área 2).

ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES

Orientada a la calidad de procesos de gestión del suministro de medicamentos esenciales.

OBJETIVO del área: Analizar el acceso a medicamentos de la población, a través de programas de salud, con el fin de evaluar la gestión y la coordinación de efectores.

Objetivos específicos:

- Identificar los pacientes diabéticos atendidos en el subsector público del sistema de salud de Alta Gracia (Córdoba, Argentina) y elaborar una base de datos a partir de la información disponible en los SF de los efectores públicos.
- Describir la *cadena terapéutica de los medicamentos* utilizados por los pacientes diabéticos y las características de la población.
- Describir y comparar los perfiles de uso de medicamentos en estos pacientes, a través de EUM de consumo en cada efector y en el subsector público.
- Analizar el uso de la *cantidad de dispensaciones mensuales* durante 12 meses, como un indicador de la adherencia al tratamiento de los pacientes diabéticos bajo programa, y comparar los resultados obtenidos entre los establecimientos sanitarios.
- Valorar la coordinación de efectores públicos en la atención de pacientes bajo programa y señalar las implicancias legales en función de las normativas vigentes.
- Indagar y discutir factores y estrategias que afectan el uso racional de medicamentos en establecimientos asistenciales.
- Identificar los costos asociados a los programas y contrastar posibles modelos alternativos de gestión.

ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Orientada a la calidad fisicoquímica y biofarmacéutica de los medicamentos y a su intercambiabilidad.

OBJETIVO del área: Identificar y clasificar los fármacos vía oral de mayor utilización en la población bajo programa de acuerdo al SCB y organizarlos de acuerdo al nivel de equivalencia exigible.

Objetivos específicos:

- Determinar el nivel de equivalencia requerible a los productos, basado en la revisión de clases provisionales asignadas a los fármacos, y discutir la posibilidad de bioexención en el marco del SCB.
- Delinear y comparar los perfiles de disolución para diferentes marcas de comprimidos de liberación inmediata de CIH-MET 500 mg utilizadas en los programas analizados, mediante ensayos de disolución; y comparar, complementariamente, los excipientes declarados.
- Discutir las potenciales implicancias del uso alternativo de diferentes marcas comerciales en pacientes diabéticos bajo programa y las estrategias para evaluar las consecuencias reales de esta práctica.

Capítulo 2: MATERIALES Y MÉTODOS

ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES

Programas de salud para Diabetes Mellitus

Los programas con provisión de medicamentos para pacientes diabéticos analizados fueron:

Programa Córdoba Diabetes (PROCORDIA, provincial) (25), en el Hospital Arturo Umberto Illia (HAUI), referente de área, dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Establecimiento de nivel de atención III, 2do nivel de Referencia. Período: enero-diciembre de 2007.

Programa de Detección de Diabetes Tipo 2 (DSP) y Remediar (Programa de Reforma de la Atención Primaria de la Salud ó PROAPS, nacional) (11), en la red de 12 Dispensarios, dependientes de la DSP de la Municipalidad de Alta Gracia. Establecimientos de nivel de atención I, con un SF en el dispensario base o central. Período: marzo de 2007-febrero de 2008.

Se trabajó en coordinación con ambos establecimientos asistenciales públicos de la localidad de Alta Gracia, que cuentan con sus respectivos SF y profesionales farmacéuticos responsables. Durante el período de estudio, se trabajó en estrecha colaboración con las farmacéuticas de ambos centros: una en la DSP y dos en el HAUI.

Estos efectores poseen convenios marco con la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba (UNC):

- *Acuerdo Particular con la Municipalidad de Alta Gracia (Decreto N° 0717/2007 MAG).*
- *Convenio Específico con el Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba (Resolución Rectoral N° 2308/2006 UNC).*

Sistemas de información

Para describir el acceso fue necesario generar una base de datos, única y por paciente. La misma se elaboró a partir de registros de los SF de la dispensación mensual de medicamentos antidiabéticos, en el HAUI (95), y de las prescripciones (Rp), en la DSP, consolidando las respectivas bases de datos de pacientes en cada uno de los efectores y conformando una unificada, representativa del sistema público de salud en Alta Gracia.

En el HAUI, se incluyeron los pacientes a quienes se les dispensó medicamentos y los que, durante el período de estudio, figuraban activos en el programa. En la DSP, como las historias clínicas de las personas atendidas en los dispensarios no están informatizadas ni unificadas o centralizadas, la fuente de información para generar la base de datos fueron las recetas o prescripciones (Rp) con *antidiabéticos orales* (ADO) y/o con diagnóstico de DM.

Mediante EUM antidiabéticos se evaluaron, cuantitativamente y en esta subpoblación de pacientes, los problemas referidos al acceso y al uso de la farmacoterapia (50,54,60-64).

Se trabajó con planillas de cálculo en cada centro, coordinando un formato similar para cargar la información, procesarla y compatibilizarla en una base de datos unificada, con los siguientes encabezados (ver ANEXO I): apellido y nombre, sexo, edad, DNI, número de historia clínica (HAUI) o dispensario de origen de la receta (DSP), tipo de DM, mes y medicamentos dispensados (ver Tabla 1).

Se incluyeron y posteriormente se depuraron, en la base de datos unificada, todas las personas individualizadas con domicilio en la ciudad de Alta Gracia de la base de datos del HAUI y todos los pacientes atendidos en la DSP. Mientras que se excluyeron aquellas personas de la base de datos de *PROCORDIA* pertenecientes a otras localidades del área y las que tuvieran datos incompletos sobre su lugar de residencia (sin datos).

En este trabajo, los datos se presentan desagregados atendiendo a la Ley de Protección de Datos Personales (*Habeas Data*) (96).

Tipos de estudios y variables

Se realizaron EUM de consumo basados en el sistema de clasificación anatómo-terapéutica-química (ATC por sus siglas en inglés) y la DDD como unidad técnica de medida (50,60-62,64,66,67).

Se desarrollaron estudios observacionales, descriptivos y transversales, con posterior procesamiento y análisis de datos (50,54,61,97,98). Los datos fueron procesados y analizados desde una perspectiva evaluativa de los programas de salud, más allá de su naturaleza cualitativa o cuantitativa (98-100).

Los EUM de consumo en pacientes ambulatorios (base poblacional) se expresan como el número de DDD por 1000 habitantes por día (DHD). En cambio, para pacientes internados, se utiliza el número de DDD por 100 estancias o camas por día (DDD 100 est-día ó DDD 100 camas-día) (50,56,60-62,64,66,67).

$$\text{DHD} = \frac{\text{Cantidad de principio activo (período)} \times 1000 \text{ habitantes}}{\text{DDD} \times \text{población} \times \text{días (período)}}$$

$$\text{DDD100 est-día} = \frac{\text{Cantidad de principio activo (período)} \times 100 \text{ estancias}}{\text{DDD} \times \text{número de camas} \times \text{índice de ocupación} \times \text{días (período)}}$$

El consumo global de medicamentos para el tratamiento de la diabetes en Alta Gracia se estimó calculando las DHD con los datos del Censo Provincial 2008 respecto de la población sin cobertura de salud (35).

Al trabajar con una base poblacional incierta, ya que se desconoce la población nominal a cargo de cada institución y a los fines de comparar entre ellas, se generó un indicador específico considerando los *pacientes bajo programa* (ptesP). Para el cálculo del consumo en cada efector, se adaptó el *número de DDD por 100 ptesP por día* (DDD 100 ptesP-día):

$$\text{DDD100 ptesP-día} = \frac{\text{Cantidad de principio activo (período)} \times 100}{\text{DDD} \times \text{días (período)} \times \text{total ptesP}}$$

Las *dosis diarias prescritas* ó DDP de cada fármaco, al ser recetas mensuales, se calcularon de la siguiente manera:

$$\text{DDP} = \frac{\text{Cantidad de principio activo (período)}}{\text{Cantidad de Rp} \times 30 \text{ (días de tratamiento)}}$$

Se listan en la Tabla 1 los medicamentos dispensados a los ptesP con su código ATC y el valor de la DDD (67): antidiabéticos y otros medicamentos prescritos relacionados a las complicaciones propias de DM.

A partir del Código ATC, se subagruparon los medicamentos en (67):

- A10 Fármacos usados en diabetes:
 - A10A Insulina y análogos
 - A10B Antidiabéticos orales
- B01 Agentes antitrombóticos
- C01 Terapia cardíaca
- C03 Diuréticos
- C07 Betabloqueantes
- C08 Bloqueantes de canales de calcio
- C09 Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina
- C10 Agentes que reducen los lípidos séricos
- A11 Vitaminas
- N05 Psicofármacos

Tabla 1: Medicamentos, código ATC y DDD correspondientes

MEDICAMENTOS	Código ATC	DDD
Insulina Humana corriente	A10AB01	40 U
Insulina Humana NPH	A10AC01	40 U
Metformina	A10BA02	2 g
Glibenclamida	A10BB01	10 mg
Gliclazida	A10BB09	0,16 g
Otros ADO (1 tto = 1)	A10B	
Aspirina 100mg	*B01AC06	*1 cpr.
Amiodarona	C01BD01	0,2 g
Digoxina	C01AA05	0,25 mg
Isosorbide-mononitrato 20mg	C01DA14	40 mg
Indapamida	C03BA11	2,5 mg
Espironolactona	C03DA01	75 mg
Furosemida	C03CA01	40 mg
Hidroclorotiazida	C03AA03	25 mg
Atenolol	C07AB03	75 mg
Amlodipina	C08CA01	5 mg
Nifedipina (Retard 20mg)	C08CA05	30 mg
Enalapril	C09AA02	10 mg
Perindopril	C09AA04	4 mg
Losartan	C09CA01	50 mg
Atorvastatina	C10AA05	10 mg
Simvastatina	C10AA01	15 mg
Fenofibrato	C10AB05	0,2 g
Complejo B	A11E	S/D
PSICOTRÓPICO (1 tto = 1)	N05B	

ADO: antidiabéticos orales; 1 tto: 1 tratamiento mensual.

* DDD válida solamente como *agente antitrombótico* (B01) para aspirina en bajas dosis.

Se registró la cantidad de dispensaciones mensuales realizadas a cada paciente o retiro de medicación, durante 12 meses en cada efector, como indicador de adherencia; información obtenida de las bases de datos de los servicios de farmacia (65,68,72).

Se calculó la adherencia global porcentual al tratamiento de los ptesP en el período de estudio.

$$\text{Adherencia global (\%)} = \frac{\text{Cantidad de dispensaciones mensuales realizadas} \times 100}{\text{Dispensaciones programadas para todos los ptesP}}$$

La estadística descriptiva se procesó en el software Infostat (101), versión estudiantil (de acceso libre), utilizando diferentes medidas resúmenes para las variables mensurables (media, mediana, error estándar y coeficiente de variación) de las bases de datos consolidadas.

Se adaptó la cadena terapéutica del medicamento (48,49) a los programas de salud analizados. Para indagar sobre el acceso, la cadena terapéutica de los medicamentos y la coordinación entre ambos efectores, enmarcado en la atención de los ptesP, se utilizó la observación participante, complementada con entrevistas a informantes clave (97,98,102-104).

Marco legal y uso racional de medicamentos

Tomando como referencia lo planteado por organismos internacionales (2,6,52,105-108), se realizó un análisis de normativas nacionales y provinciales sobre el acceso a los servicios de salud y a los medicamentos, la problemática de la diabetes y los programas de salud, mediante la revisión de documentación (109).

Se discutió el concepto de URM, en diferentes instancias, con equipos de salud multidisciplinarios y con farmacéuticos en ejercicio (ver ANEXO II). Se analizaron tanto problemas y factores relacionados con la cadena terapéutica de los medicamentos (49), como posibles estrategias de abordaje para promover el URM, incluyendo la promoción de medicamentos y la calidad de la información (4,7,15,58,110,111).

Se analizó material promocional impreso de medicamentos de “venta bajo receta” que fue recolectado en establecimientos asistenciales públicos y privados de la provincia de Córdoba, luego de la entrada en vigencia de la Resolución 627/2007 del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (06 de junio de 2007) (112), en dos lugares y períodos: uno en la ciudad de Córdoba (julio-agosto 2007), en varios establecimientos, y otro en el HAUl de Alta Gracia (enero-junio 2008). De estas dos muestras de material promocional impreso se analizaron el cumplimiento de 14 ítems especificados en la normativa (112): los requisitos mínimos de información del artículo 4º (12 ítems); la fecha de revisión y la legibilidad, referidas en los artículos 10º y 11º, respectivamente.

Evaluación económica

Se realizó la clasificación de los costos involucrados en la atención de pacientes diabéticos bajo programa (54,55,113), diferenciando entre costos fijos y variables, por una parte, y costos directos e indirectos, por otra.

Se desarrolló un análisis de minimización de costos cualitativo entre 2 modelos de gestión de programas de salud, asumiendo como muy similar la efectividad de ambas alternativas (54,55,57,113-115) y una adecuada coordinación entre ambos efectores.

ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Los medicamentos evaluados

Se revisó la bibliografía específica de referencia para analizar la clase biofarmacéutica de ambos antidiabéticos orales (82,83,93,116-119): Glibenclamida y Metformina (CIH-MET).

Los medicamentos evaluados con CIH-MET (muestras), fueron donados por la DSP de la Municipalidad de Alta Gracia (Córdoba), que centraliza la provisión de los medicamentos para toda la red de dispensarios. Todos los estudios se llevaron a cabo en los laboratorios del Departamento de Farmacia de la Facultad de Ciencias Químicas UNC.

La Tabla 2 describe los detalles de las formulaciones evaluadas en este trabajo y las utilizadas como referencias (local y regional).

Los productos incluidos en el estudio fueron receptados durante el año 2011, presentando fecha de vencimiento posterior a la de realización de los ensayos, según lo registrado desde el envase y los blísteres.

Para cada formulación evaluada, todas las muestras se correspondieron con el mismo lote de producción.

Tabla 2: Detalle de las formulaciones evaluadas de CIH-MET 500 mg en comprimidos recubiertos

MEDICAMENTOS (M) PROVISTOS POR EL PROGRAMA Y REFERENCIAS (R)						
M	LUGAR ELABORACIÓN	FECHA VENCIMIENTO	LOTE	NOMBRE COMERCIAL	LABORATORIO ELABORADOR	OBSERV.
M1	Ind. argentina	01/14	4246	xxxxxxx	xxxxxxx	2 ranuras.
M2	Ind. argentina	10/12	36-426	xxxxxxx	xxxxxxx	1 ranura.
M3	Ind. argentina	03/13	2012	xxxxxxx	xxxxxxx	1 ranura.
RL ¹	Ind. argentina	08/14	BX071-0	D.B.I.	Montpellier	2 ranuras.
RR ²	Ind. francesa	10/15	251247	Glucophage	Merk	Sin ranuras.

¹ Referencia Local (nacional, Argentina)

² Referencia Regional (Brasil-ANVISA)

xxxxxxx: por cuestiones éticas, no se declara públicamente esta información.

Desde el momento de su recepción y hasta el momento de la realización de los ensayos, las formulaciones fueron almacenadas de acuerdo a las condiciones recomendadas en los rótulos para preservar su estabilidad física y química.

Metformina figura en la Lista B del documento de trabajo de OMS (120) QAS/05.143/Rev.1, que corresponde a fármacos sin un producto comparador establecido. En Argentina no hay medicamentos genéricos, por lo tanto sólo hay referencias designadas para establecer bioequivalencia en el caso de medicamentos de riesgo sanitario significativo (121), en cuyo listado, originalmente, no se incluyeron antidiabéticos orales.

Por lo tanto, al no haber medicamentos de referencia para Metformina en Argentina, los criterios para elegir ambas referencias fueron (77):

- Referencia Local (RL): se consultó en el Vademécum Farmacológico de ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) (94), que es una base on-line con los prospectos de medicamentos actualizados y aprobados en Argentina. Se revisaron todos los prospectos de medicamentos con CIH-MET 500 mg y se verificaron los números de certificados vigentes. Se eligió, entre las dos especialidades farmacéuticas más antiguas (con los menores números de certificado), la marca más reconocida y comercializada a nivel nacional: D.B.I.® (Laboratorio Montpellier).
- Referencia Regional (RR): se revisó en la página Web de ANVISA (Agência Nacional de Vigilância Sanitária), autoridad de aplicación de Brasil, la Lista A de Medicamentos de Referencia con un solo fármaco (122), correspondiendo al Laboratorio Merk, internacionalmente comercializada con el nombre Glucophage® y en Brasil como Glifage®.

Ambas referencias fueron adquiridas en una farmacia comunitaria. Todas las marcas evaluadas eran comprimidos recubiertos de liberación inmediata, con blísteres transparentes como empaque primario y se corresponden con la dosis recomendada por la OMS (83).

Estudios experimentales

Instrumentos y equipos utilizados: Equipo Disolutor USP Hanson SR II (Flask Dissolution Test Station Hanson Research Corporation), Espectrofotómetro UV-Vis mini 1240 (Shimadzu), pHmetro digital (Metler Toledo, Seven Multi) adosado a electrodo de vidrio (Metler Toledo DG 115-SC), balanza electrónica (Ohaus, Adventurer™), sonicador, estufas de secado, portafiltros millipore para jeringas de filtración y pipetas automáticas (Gilson, P1000 y P200).

A- Estudios de disolución utilizando metodologías de USP (United States Pharmacopeia) para establecer equivalencia farmacéutica (123)

Los comprimidos fueron sometidos a ensayos de disolución en un medio de buffer fosfato a pH=6,80 (1000 mL), pre-estabilizado a 37,0±0,5°C. Los estudios para documentar la disolución, como parámetro crítico de la calidad farmacéutica, se realizaron según las metodologías descriptas en USP 32, Test 1:

- Se utilizó el aparato 1 (de canastillos) a 100 rpm.
- Se tomaron las muestras al tiempo establecido para el límite de tolerancia Q=70% (45 min.) y se elevó el N a 12 unidades en cada caso.
- Las alícuotas obtenidas fueron filtradas, convenientemente diluidas con medio de disolución y analizadas por Espectrofotometría UV-Visible, a una longitud de onda de 233 nm.

B- Estudios de disolución utilizando los criterios del SCB para establecer bioequivalencia y/o semejanza entre formulaciones (77)

Los estudios para documentar la calidad biofarmacéutica se realizaron mediante estudios de disolución en 3 valores de pHs diferentes (1000 mL), pre-estabilizados a $37,0\pm 0,5^{\circ}\text{C}$, que mimetizan el entorno gástrico e intestinal: buffer fosfato de $\text{pH}=6,80$; buffer acetato de $\text{pH}=4,50$; buffer HCl de $\text{pH}=1,20$.

Las soluciones buffer de pH 1,20; 4,50 y 6,80 utilizadas en los estudios de disolución responden a la composición propuesta por la OMS (83). Para su elaboración se utilizó agua destilada. Las soluciones fueron desgasificadas en el momento del ensayo mediante calentamiento, agitación y vacío.

- Se usó el aparato codificado en la respectiva monografía de USP y la velocidad de agitación sugerida por la OMS para el aparato respectivo: aparato 1 (de canastillos) a 100 rpm.
- Se tomaron muestras de 5 mL a los 5, 15, 30 y 45 min, las que fueron reemplazadas por medio fresco, pre-estabilizado a $37,0\pm 0,5^{\circ}\text{C}$; $N = 12$ para cada medicamento analizado.
- Cada muestra fue filtrada y diluida con el mismo medio de disolución, excepto las muestras a $\text{pH}=1,20$ que fueron diluidas con buffer fosfato a $\text{pH}=6,80$. Se analizaron por Espectrofotometría UV-Visible, a una longitud de onda de 233 nm.

Las soluciones estándares de referencia de CIH-MET, empleadas para las respectivas curvas de calibración, se prepararon con un patrón secundario donado por el Laboratorio Denver Farma SA (con certificado de análisis APROBADO frente al patrón primario de Clorhidrato de Metformina USP Lote: HOE136).

Con las mediciones obtenidas, se calculó el porcentaje de fármaco disuelto a cada tiempo (valor medio y desviación estándar) y se confeccionaron los respectivos perfiles de disolución.

$$\text{CIH-MET \%} = \frac{\text{Abs} \times \text{PM} \times 1000}{\epsilon \times \text{dilución muestra} \times \text{cantidad declarada IFA}} \times 100$$

$$\epsilon_{\text{pH } 6,8} = 12312; R^2 = 0,9987$$

$$\lambda = 233 \text{ nm}$$

$$\epsilon_{\text{pH } 4,5} = 13051; R^2 = 0,9992$$

Abs= Absorbancia

$$\epsilon_{\text{pH } 1,2} = 13117; R^2 = 0,9996$$

$$\text{PM}_{\text{CIH-MET}} = 165,62 \text{ (peso molecular)}$$

Variables

➤ VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN (77,83,89)

- **Muy rápida:** más del 85% de la cantidad declarada del fármaco se disuelve dentro de los 15 min en el medio de disolución estándar a pH 1,20; 4,50 y 6,80 usando el aparato 2 (con paletas) a 75 rpm o alternativamente el aparato 1 (con canastillos) a 100 rpm.
- **Rápida:** más del 85% de la cantidad declarada se disuelve dentro de los 30 min. en el medio de disolución estándar a pH 1,20; 4,50 y 6,80 usando el aparato 2 (con paletas) a 75 rpm o alternativamente el aparato 1 (con canastillos) a 100 rpm.

➤ SIMILITUD ENTRE PERFILES DE DISOLUCIÓN (77,83,89)

Bioequivalencia entre productos conteniendo 1 solo IFA Clase III: dos o más productos (medicamentos) se consideran bioequivalentes con la formulación de referencia cuando su velocidad de disolución se ajusta al criterio de **muy rápida**, o los perfiles a cada pH, estimados como porcentaje disuelto en función del tiempo, son similares al compararlos mediante el factor de similitud f_2 .

Es decir que, cuando el 85% o más de la concentración declarada del producto se disuelve en 15 min o menos, usando los tres medios recomendados, no se realiza la comparación de perfiles mediante f_2 dado que se consideran similares.

Dos perfiles de disolución son considerados similares cuando la comparación de sus curvas en las mismas condiciones experimentales arroja un valor de similitud (f_2) comprendido entre 50 y 100 de acuerdo a la siguiente ecuación:

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

Donde:

- R y T corresponden al porcentaje acumulado de fármaco disuelto del Producto Comparador de Referencia (R) y del producto en estudio (T) respectivamente a cada intervalo de tiempo.
- n: Número de tomas de muestra durante el ensayo de disolución.

Para el cálculo de f_2 se verificó que se cumplieran las siguientes condiciones: se dispuso como mínimo de tres tiempos de muestreo, el coeficiente de variación fue inferior al 20% en los primeros tiempos e inferior al 10% en los últimos, los tiempos de toma de muestra fueron los mismos para ambas formulaciones. Luego de que el producto de referencia alcanzó el 85% de disolución, se tomó el valor de una sola muestra adicional para el cálculo de f_2 . El análisis

estadístico de semejanza entre los perfiles se realizó mediante f_2 utilizando una planilla de cálculo (Microsoft Excel®).

➤ EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA (123)

Los productos se consideran equivalentes farmacéuticos cuando cumplen con los estándares codificados en USP 32, en cuanto al porcentaje disuelto de cada principio activo (Q%) en un dado tiempo, en los métodos dispuestos según farmacopea. Los valores obtenidos fueron analizados bajo el criterio de aceptación descrito en la Tabla 3, considerándose como aceptable el desempeño de aquellas formulaciones que cumplen con el nivel de aceptación S_1 a S_3 (en orden de preferencia decreciente).

Tabla 3: Criterios de aceptación para la evaluación del desempeño de la disolución de comprimidos de liberación inmediata según USP.

NA	N	Criterio de aceptación
S_1	6	Cada unidad presenta un porcentaje de disolución igual o superior a $Q+5\%^a$
S_2	6	El promedio de 12 unidades ($S_1 + S_2$) es igual o mayor que Q y ninguna unidad presenta un valor inferior a $Q-15\%^a$
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es igual o superior a Q y no más de 2 unidades presentan un valor inferior a $Q-15\%^a$ y ninguna unidad presenta un valor inferior a $Q-25\%^a$

^a expresado como porcentaje de Q
 N: número de unidades ensayadas
 NA: nivel de aceptación

➤ EFICIENCIA DE DISOLUCIÓN (ED) (124,125)

ED: se define como el área bajo la curva de disolución a un tiempo dado, expresado como el porcentaje del área del rectángulo correspondiente al 100% de disolución a dicho tiempo.

$$ED = \int y \times dt / 100 t$$

La comparación entre los perfiles de disolución fue hecha mediante la ED a los 15 y 30 minutos, utilizando una planilla de cálculo (Microsoft Excel®).

$ED_{15} = \% \text{ ABC } (t_0; t_2)$

$ED_{30} = \% \text{ ABC } (t_0; t_3)$

ABC=área bajo la curva; $t_1=5$ min; $t_2=15$ min; $t_3=30$ min.

➤ **COMPARACIÓN DE EXCIPIENTES DECLARADOS**

Se compararon los excipientes de las diferentes marcas utilizadas por el Programa y los medicamentos de referencia, a partir de la información disponible en los respectivos prospectos.

Capítulo 3: RESULTADOS

ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES

Sistemas de información: bases de datos

Para la generación de las bases de datos, en cada centro y unificada, debieron considerarse sus características, semejanzas y diferencias. Ambos efectores dispensaban la farmacoterapia para cubrir un mes de tratamiento, independientemente del programa aplicado.

Desde 2007, *PROCORDIA* implementó una base de datos informatizada para sus efectores (95) la cual, en el HAU, quedó a cargo del SF. Anteriormente, se contaba únicamente con un fichero manual. En la Figura 2, se observa la distribución geográfica del lugar de residencia de los pacientes del equipo *PROCORDIA* del HAU, mayoritariamente de Alta Gracia con respecto a otras localidades.

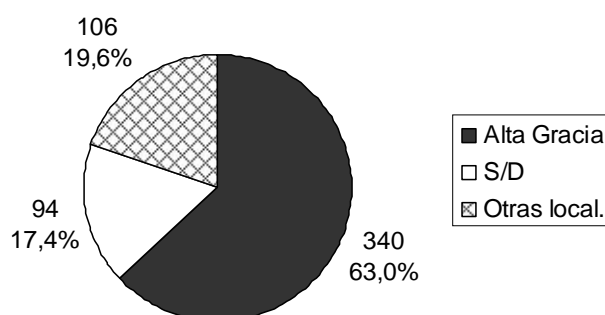


Figura 2: Distribución geográfica de los pacientes del área programática.
Base de Datos de *PROCORDIA* 2007 (n=540)
Otras local: otras localidades; S/D: sin datos

En el ANEXO I, se detallan los encabezados utilizados en las planillas de cálculo para generar o completar y adecuar las respectivas bases de datos de los ptesP.

En la DSP, un total de 268 pacientes, correspondientes a 259 individualizados más 9 Rp “sin datos” (consideradas de pacientes individuales diferentes), concurren a alguno de los 12 dispensarios, entre marzo de 2007 y febrero de 2008; todos con diagnóstico de DM tipo 2 y una edad promedio de 60 años.

En el HAU, se registraron 330 pacientes de la ciudad de Alta Gracia en la base de datos de *PROCORDIA*, durante el año 2007 (12 meses), distribuidos en DM tipo 1, tipo 2 y tipo 2 insulino-requirentes y con una edad promedio de 55 años.

Luego de organizar, actualizar y depurar minuciosamente la información obtenida en cada uno de los centros, se confeccionó una base de datos unificada, la que arrojó un total de

540 pacientes. Al comparar el listado correspondiente a cada una de las instituciones, se detectaron 49 pacientes que retiraron medicación en ambas, quedando conformada según se ilustra en la Figura 3. Complementariamente, la Tabla 4 presenta las frecuencias absolutas en cada base de datos, divididas por grupos etarios.

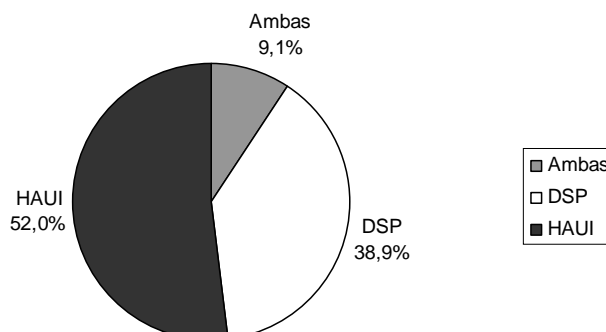


Figura 3: Distribución de los pacientes bajo programa de acuerdo a la base de datos de origen (n=540)

Tabla 4: Frecuencias absolutas de ptesP por base de datos y grupos etarios

sin datos S/D	Niños 0-12 años	Adolescentes 13-20 años	Adultos 21-64 años	Ad. mayores ≥65 años	TOTALES	BASE DE DATOS
19	3	13	207	88	330	HAUI
73	-	-	118	68	259	DSP
11	-	-	23	15	49	Ambas
81	3	13	302	141	540	BD unificada

En la distribución por género, 55% (296) fueron mujeres. No se pudo recuperar información faltante sobre tipo de DM en un caso, ni edad en 81 (S/D: sin datos). En la Tabla 5 se presentan las medidas resumen de edad según el tipo de DM.

Tabla 5: Medidas resumen de EDAD en función del tipo de DM

Tipo DM	n	Media	Error Est	Coef Var	Mín	Máx	Mediana
DM T1	84	45,02	2,09	42,59	10	77	47
DM T2	370	59,12	0,61	20	13	85	59
T2c/ins	4	53,25	4,01	15,05	42	59	56
TODOS	459	56,50	0,68	25,63	10	85	58

DM T1: DM tipo 1; DM T2: DM tipo 2; T2 c/ins: DM T2 insulino-requientes

Las frecuencias relativas porcentuales en función de los grupos etarios y del tipo de diabetes se muestran en las Figuras 4 y 5, respectivamente.

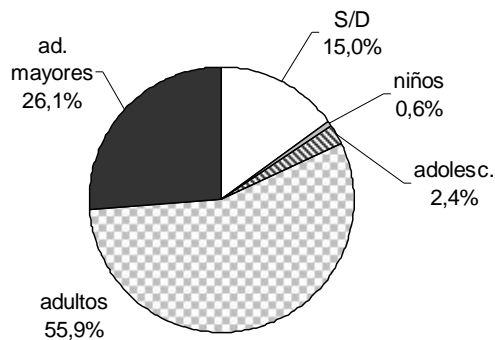


Figura 4: Distribución de pacientes por grupos etarios (n=540)
niños: 0-12 años; adolescentes: 13-20 años; adultos: 21-64 años; ad. mayores: ≥65 años

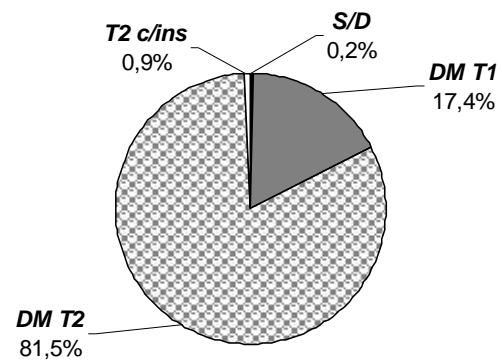


Figura 5: Distribución de pacientes según el tipo de DM (n=540)
S/D: sin datos; DM T1: DM tipo 1; DM T2: DM tipo 2; T2 c/ins: DM T2 insulino-requiere

En 2011 se dieron a conocer los datos procesados del Censo Provincial 2008 (35), lo que permitió calcular la prevalencia de DM en la población sin cobertura de salud de Alta Gracia. Sobre 17.358 habitantes a cargo del subsistema público de salud, 10.305 eran mayores de 19 años, lo que dio como resultado una prevalencia de 3,1% en la población general (todos los grupos etarios) y de 5,1% a partir de los 20 años, incluyendo para el cálculo en este grupo a los S/D de edad (90,1% de ellos pertenecientes a la base de datos de la DSP).

Para la atención ambulatoria de estos programas, se contaba con la supervisión de un solo profesional farmacéutico, tanto en la DSP (con más de 200 ptesP) como en el HAU (con más de 500 ptesP, considerando el área programática), debido a que la dispensación a pacientes internados del hospital requería del segundo profesional. Se observó que la capacidad instalada en cada centro, particularmente en recursos humanos especializados, era insuficiente para la gestión de información requerida en el mantenimiento y la coordinación de las bases de datos de pacientes diabéticos.

Cadena terapéutica de los medicamentos: programas de salud y acceso a medicamentos

En la Tabla 6, se muestran las acciones y los protagonistas de la cadena terapéutica del medicamento en función de programas de salud para enfermedades crónicas, como DM. En este proceso, intervienen diversos actores con responsabilidades y funciones específicas, distribuidos en dos etapas claramente diferenciadas (48,49).

Tabla 6: Cadena terapéutica de los medicamentos adaptada a programas de salud para pacientes diabéticos

Etapa	ACCIONES Y PROTAGONISTAS	COMENTARIOS
Primera	El <i>Equipo de Salud</i> actúa a solicitud del paciente .	En esta etapa el <i>Sistema de Salud</i> ingresa al paciente en el programa específico (DM) – pteP . El medicamento es una herramienta terapéutica que el pteP adquiere para mantener o mejorar su salud, como parte del tratamiento. Los medicamentos incluidos en el programa garantizan el acceso, pero no su correcta utilización. El programa de salud debería ser sostenible.
	El <i>médico</i> centraliza la información del equipo de salud para diagnosticar y decidir el curso de acción (tratamiento) con el pteP .	
	El <i>médico</i> (u <i>odontólogo</i>) prescribe un/varios medicamento/s y el <i>farmacéutico</i> lo/s dispensa al pteP .	
Segunda	El pteP adhiere al tratamiento, utiliza los medicamentos y decide continuar en el programa .	El pteP debe asumir su condición de paciente crónico y desempeñar un rol activo. Factores que afectan la adherencia (68): <ul style="list-style-type: none"> ○ Socioeconómicos ○ Equipo/Sistema de Salud ○ Enfermedad (DM) ○ Terapia ○ Paciente crónico: etapas de comportamiento*
	El <i>Equipo de Salud</i> evalúa con el pteP los resultados alcanzados, a través del seguimiento : <ul style="list-style-type: none"> ☞ <u>clínico</u> (<i>médico, enfermería y otros profesionales</i>) ☞ <u>farmacoterapéutico</u> (<i>farmacéutico</i>) 	

* Negación, ira, temor, negociación y aceptación.

En la primera etapa, el equipo de salud actúa en respuesta al problema de salud del paciente y cuenta con el apoyo de un programa específico para DM, donde el médico solicita y evalúa toda la información necesaria y, finalmente, instala una terapia que, entre otras medidas, puede incluir medicamentos.

En cambio, en la segunda etapa, el paciente (o el tercero a cargo) asume adherir o no a la farmacoterapia. En esta etapa, si el pteP no está en contacto con el equipo de salud, se desconocen los resultados alcanzados, tanto individuales como del programa.

MARCO LEGAL-NORMATIVO

Los programas de salud normalmente surgen o se enmarcan en normativas específicas. La divulgación de la problemática derivada de la DM y sus complicaciones, fue abordada por la Ley Nacional 23.753 (45) en 1989 y su posterior reglamentación (126) hacia fines de 1998, mientras una comisión asesora trabajaba en un proyecto de *Programa Nacional de Diabetes – PRONADIA*. La Resolución 301/1999 del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación (127) aprobó el *PRONADIA* y lo integró al Programa Médico Obligatorio (PMO) (128), que tras sucesivas modificaciones se incorporó al Programa Nacional de Garantía de Calidad de la

Atención Médica (PNGCAM) (46,129). En definitiva, se prevé la cobertura del 100% para insulinas y, mínimamente, del 70% para ADO (metformina, glibenclamida y glibizida) (46).

Hacia fines del año 2000, se modificaron las Resoluciones 45/1994 de la Ex-Secretaría de Salud y 301/1999 del Ex-Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación (130), quedando el *PRONADIA* bajo la órbita de la Secretaría de Atención Sanitaria y la Sub-secretaría de Programas de Prevención y Promoción del Ministerio de Salud de la Nación.

En 2001, las Guías de Orientación para el Diagnóstico y Tratamiento de los Motivos de Consulta Prevalentes en la Atención Primaria de la Salud (131), que incluyen la DM, se incorporaron al PNGCAM.

En 2003, se aprueba la Guía de Diagnóstico y Tratamiento en Diabetes (26), que también se incorpora al PNGCAM, al igual que la Guía Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la DM Tipo 2 (132) en 2009.

En 1999, la Provincia de Córdoba adhirió a la Ley Nacional 23.753, por medio de la Ley Provincial 8.785 (133), y se crea la Comisión Provincial Asesora Permanente en Diabetes, a través de la Resolución 387/1999 Ministerio de Salud (134).

En la Figura 6 se presenta esquemáticamente la organización y la coordinación entre la Provincia de Córdoba y la Nación en torno a los respectivos programas y áreas (secretarías, sub-secretarías y comisiones) dependientes de los Ministerios de Salud provincial y nacional.

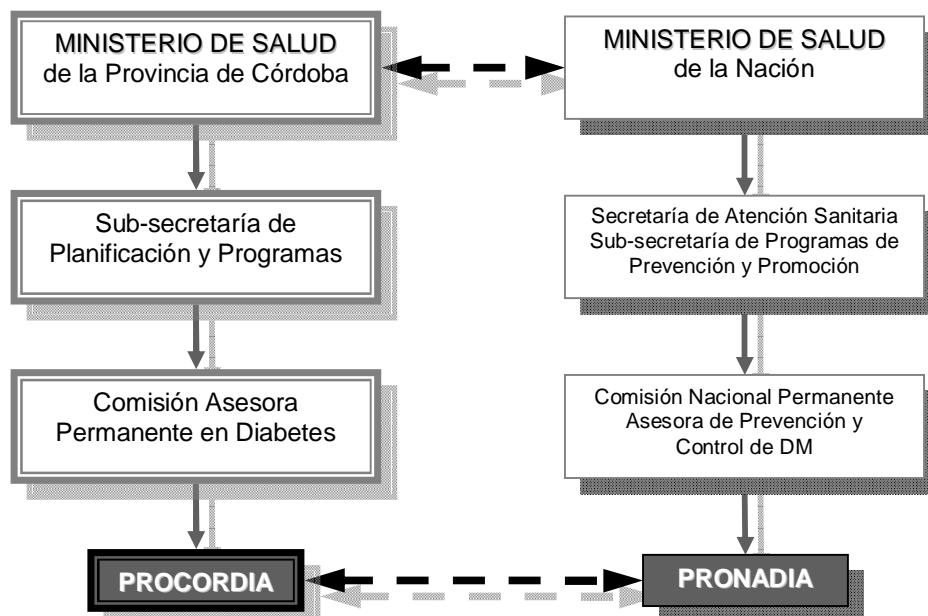


Figura 6: Estructura organizacional y coordinación Provincia de Córdoba – Nación respecto de programas de atención a pacientes diabéticos y en el marco del Programa Nacional de Garantía de la Atención Médica

Otro programa que se volvió protagonista central, frente a la crisis económica de 2001 y la consecuente Emergencia Sanitaria declarada en el país (135), fue *Remediar* dentro del

PROAPS, financiado por el Banco Interamericano de Desarrollo (BID) con los Préstamos 1193/OC-AR y 1134/OC-AR (11,136,137). El Vademécum original provisto por el programa constaba de 48 medicamentos (con 34 diferentes ingredientes farmacéuticos activos) pensados para tratar entre el 70% y el 80% de los motivos de consulta en Atención Primaria de la Salud (APS), entre ellos DM tipo 2 (138).

LOS PROGRAMAS DE SALUD EN ALTA GRACIA

El equipo *PROCORDIA* del HAUÍ, está constituido básicamente por una médica especialista y una farmacéutica. El hospital participa con todos sus recursos humanos (médicos de otras especialidades, nutricionistas, bioquímicos, odontólogos, trabajadores sociales, personal de enfermería, etc.) y equipamientos para la cobertura del programa en el área, aunque la provisión de insumos corresponde a *PROCORDIA* desde el nivel central. Los medicamentos antidiabéticos provistos por *PROCORDIA* (25,139) y constatados en el HAUÍ son: Insulina Humana corriente (Cte.) y NPH (frasco-ampolla de 10 ml, con 100 U/ml), Glibenclamida 5 mg, Metformina 850 mg y Gliclazida 30 mg. Además, entrega productos médicos a algunos ptesP: aparatos para medir glucemia, tiras reactivas, lancetas, jeringas y agujas. Este programa también incluye medicación para el tratamiento de algunas complicaciones derivadas de la DM: Aspirina 100 mg, Indapamida 1,5 mg, Enalapril 10 mg, Perindopril 4 mg y Fenofibrato 200 mg.

El *Programa de detección de diabetes tipo 2* de la DSP (Municipalidad de Alta Gracia) fue creado nominalmente, pero carece de un manual de procedimientos o protocolos de diagnóstico y tratamiento. La inclusión de ADO en el listado de medicamentos de la institución permite considerar implícitamente vigente el programa, dado que se adquieren para su dispensación, en particular comprimidos de Glibenclamida 5 mg y Metformina 500 mg y 850 mg. Además, se cuenta con un aparato para medición de glucemia y tiras reactivas en cada dispensario, insumos adquiridos desde el SF. Todos los médicos y personal de enfermería de los dispensarios atienden ptesP. Los medicamentos prescritos son dispensados desde el SF ubicado en el dispensario base o central, donde la DSP cuenta, además, con laboratorio de análisis clínicos, servicio social y odontología.

Remediar incluye comprimidos de Glibenclamida 5 mg y Metformina 500 mg en su Vademécum (Botiquín de Medicamentos Esenciales) (11), con esquemas terapéuticos para su uso como ADO en el tratamiento de DM tipo 2 (138). Dados los contenidos estandarizados de los botiquines y su modalidad de distribución hacia los Centros de Atención Primaria de la Salud (CAPS) (11), el SF de la DSP, que centraliza la dispensación de medicamentos de la red de dispensarios, no pudo compatibilizar las cantidades de ADO para cubrir medianamente las necesidades de la institución con *Remediar*, alcanzando apenas un 5% en el primer semestre de 2007 (según informe del SF a la DSP).

En cuanto a la coordinación de efectores, se constató la derivación desde la DSP al HAU de los pacientes con DM tipo 1 y aquellos con DM tipo 2 insulino-requirentes. Sin embargo, entre los pacientes con DM tipo 2, se cuantificó el solapamiento de las bases de datos al confrontarlas (ver Figura 3).

Durante la recolección de datos, se evidenció la falta información sobre estos programas de salud para pacientes diabéticos, tanto a nivel del público como del equipo de salud no vinculado directamente a alguno de los programas. También resultó escasa la planificación e implementación de actividades de educación en salud para toda la población, de un modo continuo (no esporádico ni eventual), abierto y participativo en ambos efectores.

En septiembre de 2008 se realizó una reunión con autoridades del programa provincial *PROCORDIA*, las farmacéuticas de ambos centros, dos becarias de extensión universitaria (colaboradoras en la depuración de las bases de datos) y las docentes-investigadoras, en el Ministerio de Salud. En la reunión se analizaron y discutieron algunos resultados preliminares del estudio y propuestas superadoras de la situación observada (ver ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTOS, ALTERNATIVA 1, p. 44).

Uso racional de los medicamentos

TALLERES EN DISPENSARIOS

En dos talleres con equipos de salud del primer nivel de atención (dispensarios), se abordó el análisis y la discusión sobre URM (ver ANEXO II). Los mismos se llevaron a cabo en julio de 2007 y octubre de 2008, en diferentes localidades cordobesas del interior. A continuación, en la Tabla 7 se consigna el detalle de fortalezas, debilidades, propuestas, enfoques y temas planteados en los dispensarios, en relación al URM.

Tabla 7: Síntesis de aspectos discutidos sobre URM en los dispensarios

FORTALEZAS
<input checked="" type="checkbox"/> Buena disponibilidad de medicamentos y en cantidades adecuadas. <input checked="" type="checkbox"/> Motivación para la capacitación y el desarrollo de propuestas y cambios.
DEBILIDADES
<input checked="" type="checkbox"/> Falta de políticas institucionales sobre aspectos de funcionamiento general en los dispensarios, entre ellos: descripción de puestos y funciones de los agentes de salud; gestión de recursos humanos e información; unificación de historias clínicas y acceso. <input checked="" type="checkbox"/> Variedad excesiva de medicamentos para el primer nivel de atención. <input checked="" type="checkbox"/> Sobrecarga de tareas administrativas en programas de entrega de medicación: normativas, controles, llenado de planillas, etc. <input checked="" type="checkbox"/> Falta de recursos humanos capacitados en suministro de medicamentos (personal de apoyo). <input checked="" type="checkbox"/> Falta de protocolos de uso de medicamentos en el dispensario, incluyendo información sobre la medicación efectivamente dispensada de la prescripta. <input checked="" type="checkbox"/> Falta de protocolos clínicos de diagnóstico y tratamiento para los problemas más comunes (primer nivel de atención).
PROPUESTAS Y ENFOQUES PARA PROMOVER EL URM
<input checked="" type="checkbox"/> Integrar personal capacitado para colaborar con el suministro de medicamentos. <input checked="" type="checkbox"/> Sistematizar el control de la dispensación de medicamentos, con algún método apropiado (planillas, tarjetas, etc.), para grupos de pacientes específicos y/o medicamentos de uso controlado. Por ejemplo: pacientes crónicos (hipertensos, diabéticos, asmáticos, epilépticos, etc.), grupos de riesgo, uso de anticonceptivos, control de psicotrópicos, etc. <input checked="" type="checkbox"/> Elaborar protocolos clínicos de diagnóstico y tratamiento para los problemas más comunes (primer nivel de atención). <input checked="" type="checkbox"/> Capacitar, tanto a promotores como a todo el equipo de salud, desde la prescripción, la indicación, la dispensación y la administración (utilización) de los medicamentos. Incluir la óptica del paciente: expectativas, adquisición o vías de acceso, conservación y uso de medicamentos.
TEMAS-PROBLEMAS PLANTEADOS PARA EL PRIMER NIVEL DE ATENCIÓN
<input checked="" type="checkbox"/> Antibióticos: protocolos para profilaxis y casos agudos. <input checked="" type="checkbox"/> Psicotrópicos: contención de pacientes y estrategias. <input checked="" type="checkbox"/> Medicamentos de venta libre: automedicación y mal uso (caso testigo: publicidad de omeprazol y uso inadecuado). <input checked="" type="checkbox"/> Medicamentos vencidos: educación sanitaria. <input checked="" type="checkbox"/> Calidad de los medicamentos <i>similares</i> ("genéricos"): dudas, consideraciones de reemplazo de marcas y acciones ante sospechas de falta de eficacia (farmacovigilancia).

TALLER CON FARMACÉUTICOS

En otro taller de URM, realizado en noviembre de 2009 con 22 farmacéuticos en ejercicio y mayoritariamente del ámbito asistencial público (ver ANEXO II), se identificaron 37 situaciones de uso irracional que se asociaron a diferentes acciones o fases de la cadena terapéutica de los medicamentos (48,49): prescripción, dispensación, administración y uso. De las situaciones identificadas, en 16 (43,2%) participa directamente el farmacéutico y en 34 (91,9%) podría y/o debería intervenir.

Estas situaciones fueron agrupadas en 27 factores (ver Tabla 8): 12 asociados a la prescripción, 7 a la dispensación, 4 a la administración y 4 al uso. Al listarlos desagrupados,

suman un total de 22 casos, debido a que 3 de ellos se repiten en otra/s fase/s de utilización de los medicamentos.

Tabla 8: Situaciones identificadas en establecimientos asistenciales de uso irracional de medicamentos para cada fase de utilización.

FASES	FACTORES QUE AFECTAN LA UTILIZACIÓN
Prescripción	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Prescripción irracional ✓ Prescripción de pasillo / Indicación o prescripción verbal ✓ Falta de PNT para la prescripción (mismo paciente) / Dificultades en el uso del nombre genérico / Actualización de la prescripción ✓ Modelo médico hegemónico: autoritarismo en la prescripción (con dispensación forzada o bajo presión) ✓ Relación inadecuada diagnóstico – tratamiento ✓ Incentivos comerciales en la prescripción (promoción de medicamentos) ✓ Falta PNT en historias clínicas ✓ Prescripción ilegible ✓ Falta de información sobre medicamentos nuevos / Falta de información sobre medicamentos existentes en el mercado en una nueva indicación / Desfase progresivo de conocimientos * ✓ Duplicidad terapéutica ✓ Falta de formulario terapéutico ** ✓ Falta de creencia en “<i>genéricos</i>” ***
Dispensación	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Fallas en la dispensación de insulinas ✓ SDM no racional / Falta implantar un SDM por Dosis Unitaria / Stock de medicamentos descentralizados / Botiquines ✓ Falta de recursos humanos capacitados para dispensación ✓ Falta de información sobre medicamentos nuevos / Falta de información sobre medicamentos existentes en el mercado en una nueva indicación / Desfase progresivo de conocimientos * ✓ Falta de formulario terapéutico ** ✓ Falta de PNT generales en el Servicio de Farmacia ✓ Falta de creencia en “<i>genéricos</i>” ***
Administración	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Uso irracional de soluciones de parenterales de gran volumen ✓ Multiuso de medicamentos inyectables que deberían ser de un solo uso / Mala conservación / Contaminación (abierto en mesada por varias horas) ✓ Administración de complacencia ✓ Falta de formulario terapéutico **
Uso	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Automedicación del equipo de salud ✓ Falta de creencia en “<i>genéricos</i>” *** ✓ Bajo nivel cultural de los pacientes ✓ Tratamiento interrumpido (causas varias) / Paciente sin medicamento

PNT: procedimientos normalizados de trabajo; SDM: sistema de distribución-dispensación de medicamentos.

(*) Repetido en otra fase

El total de estrategias propuestas fue de 46, las cuales fueron posteriormente revisadas y unificadas en 14. A su vez, se reagruparon según si la iniciativa para el cambio puede o debe originarse en el Servicio de Farmacia o si se trata de una estrategia inter-multidisciplinaria y, necesariamente, de carácter institucional. A continuación, se listan unificadas y agrupadas:

Iniciativas a cargo del Servicio de Farmacia (todas incumbencias del farmacéutico)

- ✓ Seguimiento farmacoterapéutico / actividades de Atención Farmacéutica (implementación)

- ✓ Elaboración de boletines / folletos (información sobre medicamentos) para:
 - Administración-uso
 - Prescripción
- ✓ Educación sanitaria / capacitación / asesoría-consejo (URM) dirigida a:
 - Equipo de salud (en general)
 - Médicos
 - Enfermería
 - Auxiliares de farmacia
- ✓ Centro de información de medicamentos (implementación / búsqueda bibliográfica)
- ✓ Comunicación farmacéutico-equipo de salud, en especial:
 - Prescriptor y/o jefe de servicio
 - Enfermería
- ✓ Educación sanitaria / asesoramiento al paciente:
 - Información
 - Comunicación
- ✓ Implementación de SDM por Dosis Unitarias (para pacientes internados) #
- ✓ Control de botiquines en los servicios clínicos #
- ✓ Atención 24 hs. del Servicio de Farmacia #

Nota: Incumbencias profesionales exclusivas del farmacéutico

Iniciativas institucionales (inter-multidisciplinarias)

- ✓ Elaboración y uso de protocolos clínicos (de diagnóstico y tratamiento) / protocolos para prescripción, dispensación, administración y/o uso de los medicamentos.
- ✓ Revistas de Sala (participación)
- ✓ Seguimiento / control de Historias Clínicas (actualización / cumplimiento de PNT)
- ✓ Comités inter-multidisciplinarios (creación / participación)
- ✓ Formulario Terapéutico (elaboración-implementación)

PROMOCIÓN DE MEDICAMENTOS

En cuanto a la promoción y la calidad de la información sobre medicamentos, las “Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta” (Resolución 627/2007 del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación) regulan las actividades destinadas a los profesionales que prescriben o dispensan medicamentos de “venta bajo receta” (condición de comercialización y dispensación) (112). En Argentina, la Ley Nacional de Medicamentos 16.463, en su artículo 19 inciso d), prohíbe toda forma de anuncio al público de productos cuyo expendio sólo haya sido autorizado "bajo receta", en cualquiera de sus tres categorías (venta bajo receta, venta bajo receta archivada y venta bajo receta oficial), pues se considera que la difusión pública de estos medicamentos pone en riesgo la salud pública (140).

Debido a que la promoción regulada por la Resolución 627/2007 del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación es exclusiva a profesionales, deben quedar excluidos todos aquellos medios de divulgación con acceso o de llegada al público en general. La normativa aplica desde la promoción directa destinada a profesionales facultados para prescribirlos o dispensarlos, la “visita médica”, el suministro de muestras gratuitas o el patrocinio de reuniones (promocionales o científicas) a las que asistan profesionales, hasta las actividades de promoción, oferta y comercialización de medicamentos, a través de páginas web y/o correo electrónico y/o cualquier otra forma a través de Internet. En el artículo 4º de esta Resolución se establecen los requisitos mínimos que debe incluir la información promocional de medicamentos, la que permitiría a los profesionales conocer las características de los medicamentos y evaluar la relación beneficio-riesgo, facilitando una adecuada prescripción y dispensación. Complementariamente, en el artículo 10º, se exige la fecha de la última revisión y, en el artículo 11º, la legibilidad de la información (112).

Las características generales del material analizado, comparando ambas muestras, se detallan en la Tabla 9.

Tabla 9: Comparación de las características generales de la documentación promocional analizada en ambos grupos

Características del material promocional		Córdoba 2007 n (%)	Alta Gracia 2008 n (%)
Nº de impresos		66 (100%)	26 (100%)
Nº de productos promocionados		181	107
Nº de productos por impreso: media y rango [r]		2,7 [16]	4,1 [26]
Nº de Laboratorios		21	13
Nº de impresos por Laboratorio: media y rango [r]		3,1 [14]	2,0 [8]
Tipo	Publicaciones para profesionales	1 (1,5%)	2 (7,7%)
	Folletos	62 (94,0%)	22 (84,6%)
	Folletos con bibliografía complementaria	3 (4,5%)	2 (7,7%)
Foto (envase y/o producto)		56 (84,8%)	25 (96,2%)

Al valorar el cumplimiento de los requisitos mínimos de información por cada material (12 ítems del Art. 4º), este fue de 9,1% (n=6), en el grupo de 2007 (Córdoba); mientras que, en el correspondiente a 2008 (Alta Gracia), fue de 11,5% (n=3). Agrupando todos los ítems analizados de la normativa (art. 4º, 10º y 11º), para la promoción documental por impreso recolectado, la observancia fue de 0% (n=0) en la muestra de Córdoba y de 3,8% (n=1), en la de Alta Gracia. La cantidad de ítems positivos, por cada material promocional, osciló entre 4 a 13 y de 4 a 14, en 2007 y 2008, respectivamente. Globalmente, el cumplimiento de los ítems por el total de materiales analizados en cada grupo se presenta en la Tabla 10.

Tabla 10: Cumplimiento global de la normativa por ítems en cada grupo

Res. 627/2007 MSyA	Ítems analizados	Córdoba 2007	Alta Gracia 2008
		Porcentaje (n = 66)	Porcentaje (n = 26)
Artículo 4°	1. Nombre genérico	98,5	88,5
	2. Nombre comercial	100,0	100,0
	3. Composición cuali-cuantitativa	18,2	15,4
	4. Forma farmacéutica	95,5	80,8
	5. Indicación	97,0	88,5
	6. Contraindicaciones	59,1	38,5
	7. Efectos adversos	39,4	38,5
	8. Precauciones-Advertencias	43,9	42,3
	9. Dosificación	86,4	57,7
	10. Nombre Laboratorio	98,5	100,0
	11. Dirección Laboratorio	97,0	61,5
	12. Condición expendio	25,8	30,8
Artículo 10°	13. Fecha revisión	42,4	46,2
Artículo 11°	14. Legibilidad	60,6	73,1
% promedio de ítems positivos (n/14)		68,6 (9,6)	61,5 (8,6)

En ambas muestras se encontró material promocional, de medicamentos de “venta bajo receta”, en zonas accesibles al público en general o a pacientes.

Estudios de utilización de medicamentos: consumo y adherencia

El consumo global de antidiabéticos en el subsector público de salud de Alta Gracia, expresado en DDD y DHD, se presenta a continuación en la Tabla 11.

Tabla 11: Consumo global de antidiabéticos en Alta Gracia de ptesP (subsector público) durante 12 meses

Medicamento	en DDD	en DHD	Subgrupo ATC
Glibenclamida	45777,50	7,23	A10B = 11,99 DHD
Metformina	27963,00	4,41	
Gliclazida	2231,25	0,35	
Insulina-CTE	2400,00	0,38	A10A = 3,37 DHD
Insulina-NPH	18950,00	2,99	

A10B=ADO

A10A=Insulina y análogos

Las DDP obtenidas, a partir del consumo expresado en cantidad de fármaco y número de Rp, en el HAUÍ y en la DSP, se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12: Consumo de medicamentos antidiabéticos convertido en DDP

CONSUMO	HAUI			DSP		
	Total (peso)	Rp (cantidad)	DDP	Total (peso)	Rp (cantidad)	DDP
Glibenclamida	216.775 mg	540	13,38 mg	241.000 mg	682	11,78 mg
Metformina	30.289,75 g	662	1,53 g	25.636,25 g	684	1,25 g
Gliclazida	357 g	157	0,08 g			
Insulina-CTE	96.000 U	88	36,36 U			
Insulina-NPH	75.8000 U	596	42,39 U			

Para comparar entre ambos efectores, el uso de ADO se graficó entre los ptesP con DM tipo 2 a quienes se dispensó medicamentos durante el período de estudio (ver Figura 7).

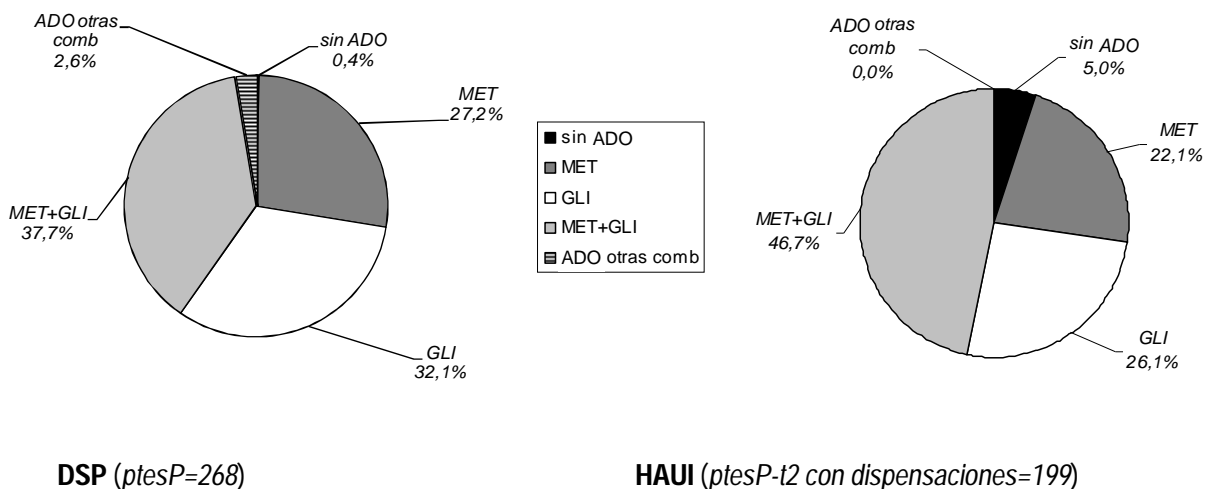


Figura 7: Uso de antidiabéticos orales (ADO) por ptesP con DM tipo 2 en ambos efectores
MET=Metformina; GLI=Sulfolinúreas; otras comb=otras combinaciones.

En la base de datos del HAUÍ, se calculó el consumo en función de todos los ptesP (n=330) y luego se realizó un ajuste por tipo de DM (ver Tabla 13): ptesPt2 y ptesPt1. En este ajuste, se excluyó un caso sin información sobre el tipo de DM, mientras que los ptesPt2 c/ins se consideraron en ambos grupos, a saber:

ptesPt2 (ajuste para consumo de ADO) = 230 DM tipo 2 + 5 DM tipo 2 insulino-requientes = **235**

ptesPt1 (ajuste para consumo de Insulina) = 94 DM tipo 1 + 5 DM tipo 2 insulino-requientes = **99**

En el consumo de medicamentos del HAUÍ, se incluyeron los provistos por PROCORDIA.

Tabla 13: Consumo de medicamentos de ptesP en el HAU

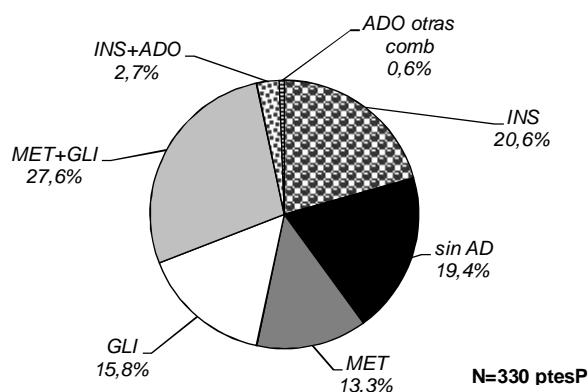
HAUI: consumo 2007				ajustado por tipo DM		Subgrupo ATC
Medicamento (mg)	por unidades	en DDD	DDD 100 ptesP-día	DDD 100 ptesPt2-día	DDD 100 ptesPt1-día	
Insulina-CTE	96	2400,00	2,0		6,6	A10A = 59,0 DDD100 ptesP-día
Insulina-NPH	758	18950,00	15,7		52,4	
Glibenclamida (5)	43355	21677,50	18,0	25,2		A10B = 45,4 DDD100 ptesP-día
Metformina (850)	35635	15144,88	12,6	17,6		
Gliclazida (30)	11900	2231,25	1,9	2,6		
Otros ADO	5*	-	-	-	-	
Aspirina (100)	0	-	-			B01
Indapamida (1,5)	1975	1185,00	1,0			C03
Enalapril (10)	18730	18730,00	15,6			C09
Perindopril (4)	1555	1555,00	1,3			
Fenofibrato (200)	4145	4145,00	3,4			C10

*1=1 tto: 1 tratamiento mensual

A10B=ADO

A10A=Insulina y análogos

A continuación, en la Figura 8 se presenta la frecuencia de distribución de los ptesP del HAU de acuerdo al uso de antidiabéticos. Entre las sulfonilureas (Glibenclamida, Gliclazida y Glimperirida), Glibenclamida corresponde a más del 90% y Glimperirida a menos del 1%.

**Figura 8:** Uso de medicamentos antidiabéticos por ptesP del HAU

INS=Insulina; sin AD=sin antidiabéticos; MET=Metformina; GLI=Sulfonilureas; otras comb=otras combinaciones.

En la DSP, para analizar el consumo de medicamentos, se incluyeron Glibenclamida 5 mg, Metformina 500 mg y 850 mg; mientras que el resto de los ADO dispensados, entre ellos Glimperirida, Gliclazida, Rosiglitazona o combinaciones a dosis fijas (Glibenclamida-Metformina y Rosiglitazona-Metformina), se agruparon en "Otros ADO".

Además, se incorporaron los medicamentos prescritos relacionados a las complicaciones propias de DM: Aspirina 100 mg, Amiodarona 200 mg, Digoxina 0,25 mg, Isosorbide-mononitrato 20 mg, Espironolactona 100 mg, Furosemida 40 mg, Hidroclorotiazida 50 mg, Atenolol 50 mg y 100 mg, Amlodipina 10 mg, Nifedipina Retard 20 mg, Enalapril 10 mg y 20 mg, Losartan 50 mg, Atorvastatina 10 mg, Simvastatina 10 mg, Complejo B y medicamentos psicotrópicos.

Los resultados de consumo obtenidos en la DSP (ver Tabla 14) corresponden todos a ptesP con DM tipo 2, ya que los tipo 1 y los tipo 2 insulino-requ coastantes se derivan al HAU. Se consideraron 268 ptesP.

Tabla 14: Consumo de medicamentos de ptesP en la DSP

<i>DSP: consumo marzo 2007 - febrero 2008</i>				
Medicamento (mg)	por unidades	en DDD	DDD 100 ptesP-día	Subgrupo ATC
Glibenclamida (5)	48200	24100,00	24,6	A10B = A10 = 37,7 DDD100 ptesP-día
Metformina (500)	23690	12818,13	13,1	
Metformina (850)	16225			
Otros ADO	28*	-	-	
Medicamento (mg)	por unidades	en DDD	DDD 100 ptesP-día	Subgrupo ATC
Aspirina (100)	900	900,00	0,9	B01
Amiodarona (200)	1535	1535,00	1,6	C01
Digoxina (0,25)	1660	1660,00	1,7	
Isosorbide-mononitrato (20)	1080	540,00	0,6	
Espironolactona (100)	575	766,67	0,8	C03
Furosemida (40)	4085	4085,00	4,1	
Hidroclorotiazida (50)	1950	3900,00	4,0	
Atenolol (100)	3110	4486,67	4,6	C07
Atenolol (50)	510			
Amlodipina (10)	3925	7850,00	8,0	C08
Nifedipina Retard (20)	2300	1533,33	1,6	
Enalapril (10)	12705	29165,00	29,7	C09
Enalapril (20)	8230			
Losartan (50)	3400			
Atorvastatina (10)	1690	1690,00	1,7	C10
Simvastatina (10)	990	660,00	0,7	
Complejo B	570	-	-	A11
Psicotrópicos	185*	-	-	N05

*1=1 tto: 1 tratamiento mensual
A10B=ADO

En la Figura 9 se comparan los perfiles de frecuencia (%) de la cantidad de dispensaciones mensuales por pteP en ambos centros, durante 12 meses. Las cantidades totales de Rp dispensadas, asumiendo que cada Rp cubre las necesidades de medicación mensual de un pteP, fueron: 1.021 en la DSP y 1.632 en el HAUÍ.

Los promedios de dispensaciones por pteP fueron de 3,9 en la DSP y 4,9 en el HAUÍ; mientras que los porcentajes de adherencia global fueron, respectivamente, 32,6% y 41,2%. En la base de datos de la DSP, la moda fue 1 dispensación/pteP; mientras que la mediana correspondió a 3. Considerando todos los “ptesP activos” del HAUÍ, la moda fue de 0 (cero) dispensaciones; mientras que la mediana correspondió a 4. Al basarse en las prescripciones, no se contó con información de “ptesP activos” de la DSP sin dispensaciones en el período estudiado.

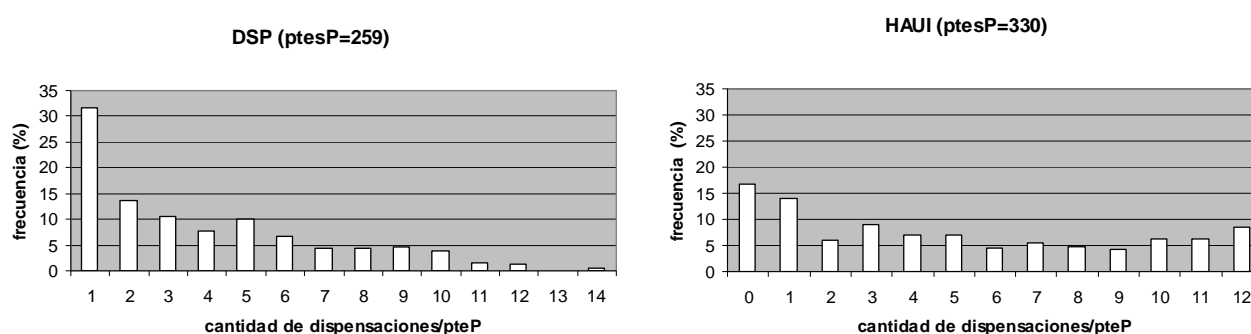


Figura 9: Porcentaje de frecuencia de dispensaciones mensuales por pteP en 12 meses

Analizando las dispensaciones mensuales por pteP en la base de datos unificada, subagrupadas en función de tipo de DM, se obtuvieron las medidas resumen provistas en la Tabla 15.

Tabla 15: Medidas resumen de cantidad de dispensaciones mensuales/pteP en función del tipo de DM

Tipo DM	n	Media	Error Est	Coef Var	Rango	Mediana
DM T1	94	6,39	0,50	75,28	12	7
DM T2	440	4,51	0,17	79,17	16	4
T2c/ins	5	10,00	0,95	21,21	5	10
TODOS	540	4,88	0,17	79,92	16	4

DM T1: DM tipo 1; DM T2: DM tipo 2; T2 c/ins: DM T2 insulino-requirentes

Gráficamente, en la Figura 10 se desdoblaron los ptesP del HAUÍ subagrupados por: DM tipo 2 (ptesP-t2) y DM tipo 1 + tipo 2 insulino-requirentes (ptesP(t1+t2 c/ins)). Ajustando la comparación por tipo de DM y excluyendo a los ptesP sin dispensaciones, se observa que la moda fue de 1 dispensación/pteP-t2; mientras que la mediana correspondió a 4, con una media

de 4,9 dispensaciones y una adherencia global del 41,2%. En el caso de los ptesP(t1+t2 c/ins) la moda fue de 12, la mediana de 10 y la media de 8,5 dispensaciones, con una adherencia global del 70,9%.

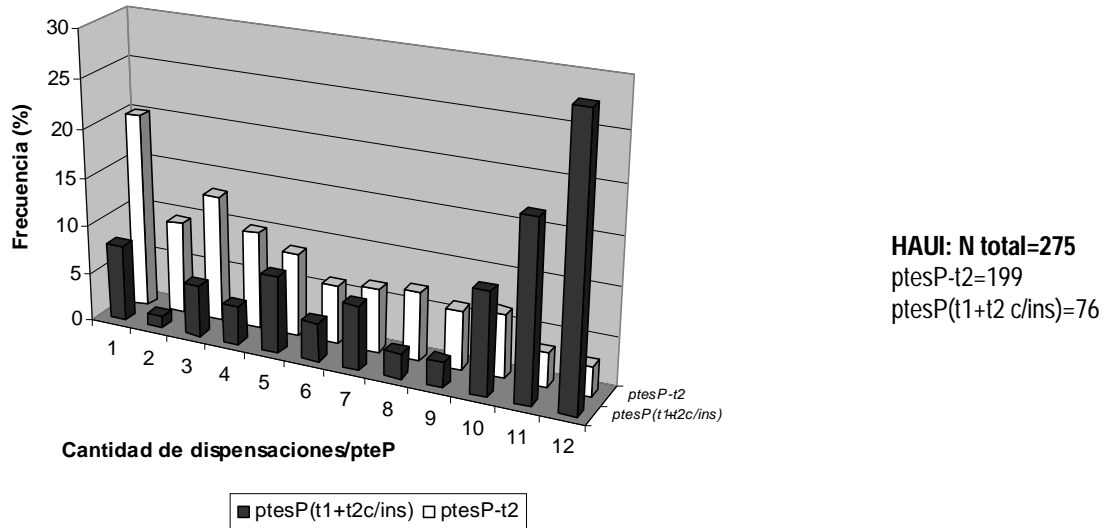


Figura 10: Porcentaje de frecuencia de dispensaciones mensuales por pteP en el HAU por tipo de DM, con exclusión de ptesP sin dispensación en 12 meses

La Figura 11 muestra el perfil de los casos superpuestos en la base de datos unificada. El período de tiempo corresponde al de ambos efectores: desde enero de 2007 (inicia toma de datos en PROCORDIA) hasta febrero de 2008 (finaliza toma de datos en DSP), totalizando 14 meses. La toma de datos en simultáneo abarca desde marzo hasta diciembre de 2007 (10 meses). La moda fue compartida entre 7 y 9 dispensaciones/ptesP; mientras que la mediana correspondió a 7 y la media a 7,5 en 14 meses.

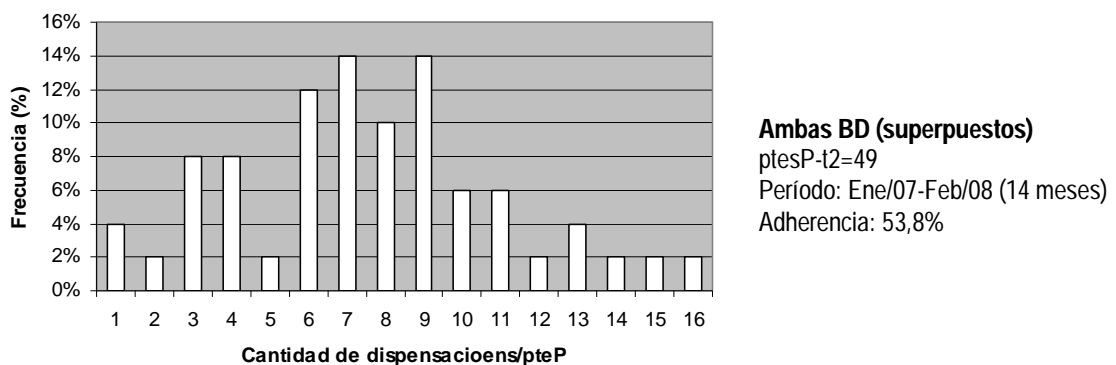


Figura 11: Porcentaje de frecuencia de dispensaciones mensuales por pteP de los casos superpuestos en ambas bases de datos

Evaluación económica: un abordaje cualitativo a un análisis de costos

Recordando características de los Programas para pacientes diabéticos y de la cadena terapéutica de los medicamentos:

- ➔ *PROCORDIA* (provincial) en el HAU, cuenta con un profesional médico específico y un farmacéutico del servicio de farmacia.
- ➔ *Programa de detección de diabetes tipo 2* (de la DSP) y *Remediar* (PROAPS, nacional), en la DSP, atendido por todos los médicos de la red de dispensarios y el servicio de farmacia, en el dispensario central.

Se clasifican, a continuación, los costos en la atención de pacientes diabéticos en los efectores públicos con Programas de Salud para pacientes diabéticos (HAUI y DSP):

Costos fijos

- Salarios del Equipo de Salud afectado a los Programas.
- Mantenimiento de las instalaciones.
- Gestión de medicamentos y productos médicos (jeringas, agujas, lancetas, tiras reactivas) de los Programas.

Costos variables

- Cantidad de: internaciones, consultas ambulatorias (médicos, odontólogos, nutricionistas, enfermeros), análisis de laboratorio (bioquímicos), dispensaciones de medicamentos y productos médicos (farmacéuticos) y traslados/derivaciones (uso de ambulancias).

Costos directos

- ✓ Salarios (costo/hora) del Equipo de Salud afectado a los Programas*: médicos, odontólogos, bioquímicos, nutricionistas, enfermeros, farmacéuticos, personal administrativo (gestión de insumos) y choferes (traslados/derivaciones).

**Diferenciando entre la atención de los pacientes diabéticos internados y los ambulatorios.*

- ✓ Consumo de: insumos de laboratorio para análisis clínicos (kits de reactivos, uso de equipamiento, productos médicos y material de laboratorio), medicamentos y productos médicos.

Costos indirectos

- ✓ Tiempo requerido para la atención (más tiempo de espera y tramitación de turnos) y ausentismo laboral asociado.
- ✓ Traslado de los pacientes hasta el centro asistencial.
- ✓ Incapacidad/discapacidad por complicaciones asociadas a la diabetes.
- ✓ Años productivos perdidos por muertes prematuras.

ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTOS ENTRE 2 MODELOS DE GESTIÓN Y COORDINACIÓN DE PROGRAMAS DE SALUD EN EL SUBSECTOR PÚBLICO DE ALTA GRACIA

Resumen de las bases de datos:

- ☒ ptesP con DM tipo 2: 230 correspondieron al HAU, 259 a la DSP, de los cuales 49 estaban superpuestos en ambas bases de datos, totalizando 440 en la unificada.
- ☒ ptesP con DM tipo 1 (n=94) y tipo 2 insulino-requiere (n=5): 99 a cargo del HAU (más 1 caso S/D del tipo de DM).

Escenario planteado

A continuación, se plantean las 2 alternativas a considerar para el análisis, bajo el supuesto de que la efectividad de ambas alternativas es la misma o muy similar (sin diferencias estadísticamente significativas).

ALTERNATIVA 1: esta es una “situación hipotética” a implementar, donde se requiere una reestructuración de procesos en ambos efectores.

Se descentraliza el programa provincial *PROCORDIA*, trabajando desde ambos efectores con todos sus recursos (provisión de medicamentos, productos médicos y reactivos de laboratorio) y el Equipo de Salud de cada centro.

Se redefine la población bajo programa de cada efector y sub-efectores (red de dispensarios).

ALTERNATIVA 2: esta es la “situación real analizada”, aunque optimizada, donde se requieren ajustes y mejoras funcionales en cada efector.

Cada centro mantiene su propio programa, Programa de detección de diabetes tipo 2 en la DSP y *PROCORDIA* en el HAU, estableciendo la pertenencia de los casos superpuestos a un solo centro.

Consideraciones

- No se considera el aporte de *Remediar* en la DSP, de muy baja cobertura en el período analizado (5% ADO).
- Pueden medirse solamente los costos directos, o bien, directos e indirectos (estos últimos vinculados a los tiempos y traslados de los pacientes).

Resultados previsibles/esperados

ALTERNATIVA 1 (situación hipotética):

Se reorganiza la atención de los ptesP y la utilización de recursos, con la financiación de *PROCORDIA* y los equipos de salud propios de cada efector y sub-efectores.

La DSP, con su red de 12 dispensarios, cubre la gran mayoría (80-90%) de los ptesP con DM tipo 2.

Los ptesP que presentan complicaciones agravadas y requieren diagnóstico y tratamiento especializado o internación se atienden en el HAUI (o son derivados a Córdoba, máxima complejidad).

ALTERNATIVA 2 (situación analizada):

Se organiza la atención de los casos superpuestos en un centro, continuando con los programas establecidos.

La DSP cubre con su Programa de detección de diabetes tipo 2 a sus ptesP (DM tipo 2), independientemente del nivel de complejidad-especialización e insumos requeridos.

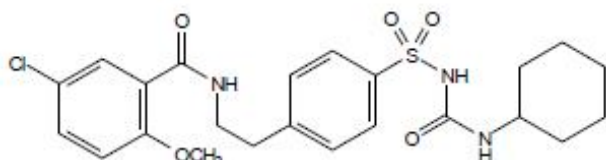
La atención ambulatoria de ptesP en el HAUI permanece a cargo de la médica del equipo *PROCORDIA*. Los ptesP descompensados se internan en HAUI (o son derivados a Córdoba, máxima complejidad).

ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Los medicamentos evaluados

A continuación, se resume la información de la búsqueda bibliográfica referida a Glibenclamida y CIH-MET:

GLIBENCLAMIDA



GLIBENCLAMIDA

Fórmula química extraída de Farmacopea Argentina 8ª Edición

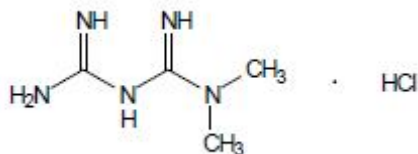
Es un polvo cristalino blanco o casi blanco, prácticamente insoluble en agua (0,01 mg/mL) (82) y éter, mientras que 1 g se disuelve en 330 mL de alcohol ó 36 mL de cloroformo (116,117). Funde aproximadamente a 170°C (116).

Glibenclamida es un agente antidiabético perteneciente a las sulfonilureas de 2ª generación (117,118). Es un ácido débil (119,141) (con un pKa=5,3) (82,116) que, tras su administración oral, se absorbe rápida y completamente desde el tracto gastrointestinal, con una alta unión a proteínas por vía no iónica (90-99%) (117,118). Su absorción puede verse enlentecida en pacientes con hiperglucemia y varía según el tamaño de partícula de la preparación: la formulación micronizada no es bioequivalente a la convencional (118). En la formulación convencional, el comienzo de la acción se observa a las 2 h y la concentración plasmática máxima se alcanza entre las 2 y las 4 h (117,118). Se metaboliza casi completamente en el hígado y sus principales metabolitos son muy poco activos (117,118). Alrededor del 50% de la dosis se elimina por la orina y, el otro 50%, por las heces (117). Su tiempo de vida media es de 10 h y la duración de la acción, en pacientes con función renal normal, es de 18 a 24 h aproximadamente (118).

No se dispone de datos de permeabilidad para Glibenclamida, aunque basado en su coeficiente de partición se clasifica de alta permeabilidad, correspondiendo a la Clase II del SCB (82). Su biodisponibilidad oral ronda el 73% (119). Está incluida en el Listado de Medicamentos Esenciales (LME) de OMS con una concentración de 5 mg en comprimidos de liberación inmediata (82,83).

En el Anexo 8 del Informe Técnico N° 937 de OMS (83), se presenta a Glibenclamida como un IFA de Clase II ó IV, no elegible para bioexenciones y se cuestiona si su pobre biodisponibilidad se debe sólo a su baja solubilidad acuosa o también a una baja permeabilidad. Considerando este documento, ANMAT amplió el listado de IFA a los que se exige la realización de estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad (142), donde se incluye a Glibenclamida junto a otras sulfonilureas. En el Cronograma de presentación de los estudios

(Anexo II, Disposición ANMAT 4788/2012) (142), Glibenclamida figura en el período correspondiente al año 2014.



CLORHIDRATO DE METFORMINA

Fórmula química extraída de Farmacopea Argentina 8ª Edición

METFORMINA, clorhidrato de / CIH-MET

Se trata de cristales blancos o casi blancos, fácilmente solubles en agua (100 mg/mL) (82,93), prácticamente insolubles en éter o cloroformo (116,117). CIH-MET funde a 230°C (116).

CIH-MET es un agente antidiabético perteneciente a las biguanidas (93,117,118). Es una base (119) (con un pKa=12,4) (82,116) que, tras su administración oral, se absorbe lenta e incompletamente desde el tracto gastrointestinal (117). La biodisponibilidad oral de los comprimidos de 500 mg, liberación inmediata, es del orden del 50-60% (93,117-119), aunque puede alterarse (disminuirse y enlentecerse) con la ingesta simultánea de alimentos, y la concentración máxima se alcanza, aproximadamente, a las 2,5 h (93,117,118). Su unión a proteínas es escasa (117), se distribuye rápidamente a fluidos y tejidos periféricos, pero lentamente a eritrocitos y compartimentos titulares profundos (mayormente gastrointestinales) (118). No se metaboliza en el hígado, un 90% se excreta inalterado en la orina dentro de las 24 h y su tiempo de vida media oscila entre 2 y 6 h (el tiempo promedio de vida media plasmática es de 6,2 h) (117,118).

Aproximadamente un 10% de una dosis oral se excreta en las heces, presumiblemente como fármaco no absorbido (118). No se dispone de datos de permeabilidad para CIH-MET, aunque basado en su coeficiente de partición se considera de baja permeabilidad (82,93), correspondiendo a la Clase III del SCB. Está incluido en el LME de OMS con una concentración máxima de 500 mg en comprimidos de liberación inmediata (82,83).

En el Anexo 8 del Informe Técnico N° 937 de OMS (83), CIH-MET es considerado de Clase III y candidato a bioexención.

Como resultado de la búsqueda bibliográfica realizada, el trabajo experimental del área 2 se centró en CIH-MET, en la forma farmacéutica de comprimidos recubiertos de liberación inmediata (500 mg) para ser administrados por vía oral.

Estudios de disolución para establecer equivalencia farmacéutica

En la Tabla 16 se muestran los niveles alcanzados por cada medicamento para la evaluación del desempeño de la disolución de comprimidos de liberación inmediata según USP (Q=70%). Todos los medicamentos analizados superaron el 70% de disolución a los 45 min., considerándose equivalentes farmacéuticos según los criterios de la USP (123).

Tabla 16: Resultados del estudio de disolución a los 45 min. de las formulaciones de CIH-MET 500 mg provistas por el Programa de la DSP, según USP.

Formulación	Promedio de fármaco disuelto \pm DE (%)	NA
M1	100,86 \pm 3,25	S ₁
M2	100,49 \pm 3,55	S ₁
M3	100,40 \pm 2,56	S ₁
RL	103,31 \pm 1,74	S ₁
RR	97,90 \pm 4,28	S ₁

DE: desviación estándar
 NA: nivel de aceptación
 M: medicamento
 RL: Referencia Local
 RR: Referencia Regional

Estudios de disolución para establecer bioequivalencia y/o semejanza entre formulaciones

En las Figuras 12, 13 y 14 se comparan los perfiles de disolución de las formulaciones analizadas, conteniendo CIH-MET 500 mg, a los distintos pH (7,7,8,3,8,9).

M2, M3 y RL fueron de **muy rápida** velocidad de disolución (85% ó más disuelto a los 15 min.) en todos los medios biorrelevantes empleados.

Se observa que M1 y la RR no alcanzaron el porcentaje correspondiente al criterio de velocidad de disolución **muy rápida** (85% ó más disuelto a los 15 min.) en todos los medios biorrelevantes empleados.

Al analizar f_2 en las situaciones donde la velocidad de disolución no fue **muy rápida**, solamente M1 a pH 1,2 resultó similar a la RL ($f_2 > 50$).

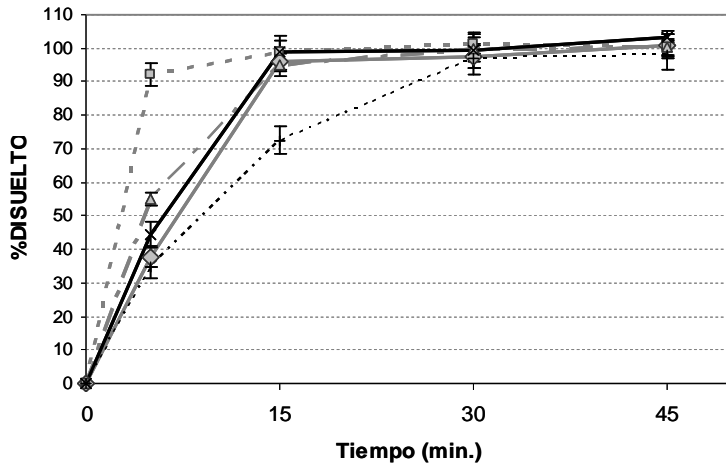


Figura 12: Comparación de perfiles de disolución a pH=6,8

$f_2_{RR/RL} = 39,35$

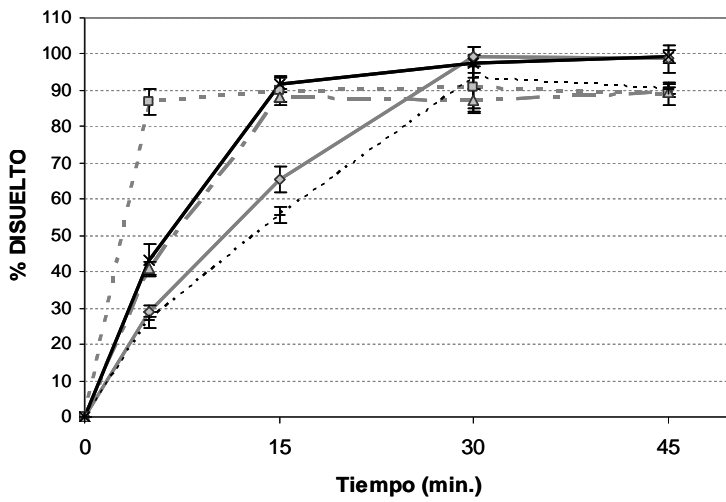


Figura 13: Comparación de perfiles de disolución a pH=4,5

$f_2_{M1/RL} = 38,20$; $f_2_{RR/RL} = 31,82$

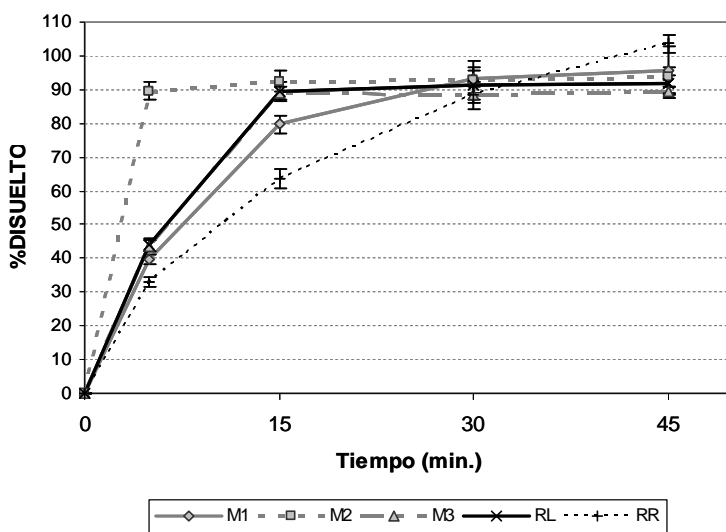


Figura 14: Comparación de perfiles de disolución a pH=1,2

$f_2_{M1/RL} = 59,83$; $f_2_{RR/RL} = 39,50$

Cálculo y comparación de la Eficiencia de Disolución

En las Tablas 17 y 18 se comparan los porcentajes de ED entre las formulaciones analizadas a los 15 y 30 min., respectivamente (t₂ y t₃). Los mejores desempeños en la ED en ambos tiempos y en todos los pH, corresponden a M2; el 4º lugar lo ocupa M1 y RR el 5º (124,125).

Tabla 17: Comparación del porcentaje de Eficiencia de Disolución entre las formulaciones analizadas a t=15 min.

pH	ED ₁₅ M1	ED ₁₅ M2	ED ₁₅ M3	ED ₁₅ RL	ED ₁₅ RR
1,2	46,4	75,6	51,5	51,8	37,8
4,5	36,4	73,4	49,8	52,2	31,9
6,8	50,8	79,0	59,2	55,3	41,5

Tabla 18: Comparación del porcentaje de Eficiencia de Disolución entre las formulaciones analizadas a t=30 min.

pH	ED ₃₀ M1	ED ₃₀ M2	ED ₃₀ M3	ED ₃₀ RL	ED ₃₀ RR
1,2	66,5	84,1	70,1	71,0	56,9
4,5	59,4	81,8	68,8	73,4	53,2
6,8	73,8	89,7	78,3	77,2	63,1

Comparación cualitativa de excipientes

La Tabla 19 presenta una comparación cualitativa entre las formulaciones analizadas de sus excipientes declarados en el prospecto (94). En todas las formulaciones se encuentra povidona (3 correspondientes a PVP K30, según lo informado en los prospectos); mientras que, en 4 de ellas (excluida RL), se declara como excipiente estearato de magnesio y, en 3 (excluidas RL y M3), hidroxipropilmetilcelulosa.

Tabla 19: Comparación cualitativa de excipientes entre las formulaciones analizadas

Excipientes	M1	M2	M3	RL	RR
Ácido esteárico				Sí	
Almidón de maíz				Sí	
Almidón pregelatinizado			Sí		
Celulosa microcristalina	Sí				
Croscarmelosa sódica	Sí			Sí	
Estearato de magnesio	Sí	Sí	Sí		Sí
Hidroxipropilmetilcelulosa	Sí	Sí			Sí
Lactosa		Sí		Sí	
Polietilenglicol 6000	Sí				
Povidona	Sí*	Sí*	Sí	Sí	Sí*
Propilenglicol		Sí			
Sacarina sódica	Sí			Sí	
Talco		Sí			

*Povidona K30

Capítulo 4: DISCUSIÓN

ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES

Sistemas de información: bases de datos

Cabe destacar que las bases de datos, las generadas en cada centro y la unificada, incluyen solamente la población de pacientes bajo programa, con diagnóstico de DM, atendida en centros asistenciales públicos de Alta Gracia. Se desconoce el número total de personas con DM en la ciudad, ya que esta información se encuentra fragmentada en los diferentes subsectores, ya sea de la Seguridad Social (Obras Sociales) o privado (Mutuales, planes de Medicina Prepaga o particular), y con sus respectivos prestadores (36,143-145). Analizar la complejidad del sistema de salud en Argentina excede los alcances de esta tesis.

Pese a ello, los valores de prevalencia de DM calculados, válidos en principio para la población sin cobertura de salud, podrían extrapolarse a Alta Gracia, asumiendo una frecuencia de casos similar en el resto de la población o considerando al subsector público como una muestra de la ciudad (muestreo por conveniencia) (97).

A medida que se actualizan los datos de prevalencia de DM, internacional, regional o localmente, o se realizan estimaciones y proyecciones a mediano plazo, los valores (generalmente expresados en porcentajes) se han ido incrementando de un modo no previsto (17-19,25-30). Lo mismo ocurre con la mortalidad causada por enfermedades no transmisibles, en general, donde DM pasaría del puesto 12 en 2004 al 6º en 2030, entre las principales causas de muerte (146).

La proyección basada en la prevalencia mundial del año 2000 (17) y en la falta de cobertura médica de la población de Alta Gracia (35), daba una población esperada mínima de 486 ptesP, cifra que fue superada en la base de datos unificada (540 ptesP).

En la Guía Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, se estima que la prevalencia de DM en Argentina superaría el 4% de la población total (132), incrementando la cifra a 694 ptesP esperados. Es decir que, considerando la base de datos elaborada, se habría alcanzado aproximadamente el 77,8% de la población blanco.

En cambio, basada en los datos de prevalencia en Argentina, el número de ptesP mayores de 20 años esperado (25,27) se estimaba en 721 (aproximadamente un 7,0%). En este caso, de acuerdo a la base de datos unificada e incorporando los ptesP sin datos de edad

(más del 90% de S/D pertenecientes a la DSP), la cobertura sería del 72,7% (524 ptesP), equivalente a una prevalencia de 5,1% en mayores de 20 años para DM.

En la Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (28,29) el porcentaje se eleva entre 8,5% y 11,9%, en mayores de 18 años.

Esto reflejaría un problema de subregistro tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de DM, que en las estimaciones locales de prevalencia rondaría entre 20-30% o incluso más (25,53,132).

En la información referida a la cobertura de *PROCORDIA* en 2007 (139) y utilizando los datos poblacionales del Censo Provincial 2008 (35), la cantidad de ptesP correspondía al 0,8% de la población cordobesa sin cobertura de salud o población nominal a cargo del subsector público. El programa debería articular e incorporar la información de instituciones públicas de otras jurisdicciones dentro del territorio provincial y de la seguridad social, para prevenir y asistir a las personas carentes de cobertura con DM y/o sus complicaciones conociendo la magnitud del problema, tal como se describe entre sus objetivos (25).

Si bien se accedió a información suficiente, desde los SF de ambos efectores, la calidad de la misma y la posibilidad de recuperar y actualizar datos se vio afectada por las fuentes disponibles en cada ámbito: un registro preliminar de pacientes con diabetes (95) provista por el programa, de carga manual, y el acceso a las historias clínicas del HAU; contra un sistema de captura manual de datos a partir de las prescripciones médicas, pero sin contar con historias clínicas unificadas y completas, en la DSP. Ejemplo de ello es la cantidad de ptesP sin datos de edad, que difiere entre un 6% en el HAU y un 28% en la DSP, en relación a sus respectivas bases de datos (Tabla 4). En el mismo sentido, la base de datos de la DSP solamente incluye como ptesP a los que reciben medicación hipoglucemiante (prescripciones), sin considerar a las personas que controlan su problema de salud con medidas higiénico-dietéticas.

El solapamiento detectado en las bases de datos de los centros y la falta de información general sobre los programas de salud, confirmaron la exigua coordinación entre los dos niveles de atención y sus respectivas jurisdicciones (provincial y municipal), con las correspondientes dificultades en la comunicación y demoras en la atención requerida (44,47).

En cambio, la participación y la colaboración de los SF de ambos establecimientos asistenciales en la confección de la base de datos unificada, demostraron la factibilidad de una

buena coordinación en la gestión de información entre los efectores públicos. No obstante, se requieren procedimientos acordados y respaldados política e institucionalmente (47,74,105).

La coordinación de efectores permite planificar estrategias que contribuyan a evitar superposiciones en el retiro de medicamentos, mejorando de esta manera el uso racional de los mismos y su accesibilidad (3-7,52,58,74,111,147).

Desde ambos SF, se accedió a información suficiente para generar o actualizar una base de datos de ptesP. Sin embargo, se requiere el soporte de sistemas de información adecuados y recursos humanos capacitados en gestionarlos, tanto para mantenerlos como para actualizarlos. La continuidad depende de la capacidad instalada en cada centro y de procedimientos acordados y respaldados institucionalmente (74,147,148).

Con la disponibilidad de los recursos tecnológicos, el manejo de información confiable para definir estrategias en salud no debería depender de la voluntad política, sino ser un requisito de buenas prácticas de gestión, tanto pública como privada. La generación, la gestión transparente y la continuidad de los sistemas de información como herramienta necesaria para la toma de decisiones son aspectos cruciales (149).

Cadena terapéutica de los medicamentos: programas de salud y acceso a medicamentos

Se esperaba que, al tratarse de programas de salud con provisión gratuita de medicamentos, la cobertura y el acceso estuvieran garantizados para esta población de pacientes crónicos (ver Tabla 6). Incluso se preveía el solapamiento de diferentes programas en un mismo centro y de algunos ptesP en ambos efectores.

También se contaba con la continuidad de los programas basada en su sustentabilidad con financiamiento público y se mencionan los factores que afectan la adherencia al tratamiento en pacientes crónicos, donde se contempla tanto al equipo como al sistema de salud como uno de ellos (68).

Para que una normativa sea eficaz debería: satisfacer las necesidades de la sociedad, mantener informadas a todas las partes involucradas, demandar recursos razonables y contar con apoyo político (106). En el caso de programas de salud para determinadas poblaciones o grupos de pacientes, deberían incluirse todos los actores de la cadena terapéutica y sus fases (ver Tablas 6 y 8) y a los propios programas como proveedores de medicamentos y prestaciones (48,49,106).

En el capítulo anterior se mencionaron numerosas normativas vinculadas a la problemática de la DM (28,45,46,126-134), que de un modo coordinado y articulado entre las

jurisdicciones nacional y provincial permitirían afirmar que está garantizada la cobertura de toda la población para su prevención y tratamiento.

Sin embargo, es inevitable el peso de la inercia en la regulación y la efectiva implementación de las normativas (43,44,47,150), que son de escasa difusión entre los prestadores de atención de salud y sus beneficiarios, principales interesados. Existe un consenso teórico sobre la referencia y contra-referencia, pero la brecha con respecto a las prácticas efectivamente adoptadas en los servicios continúa siendo evidente y generando incertidumbre (43,44, 47,150).

En el mismo sentido, debe tenerse en cuenta la entrada en escena del Fondo Monetario Internacional (FMI) y el Banco Mundial (BM) como los nuevos protagonistas en materia de salud a partir de fines de la década del '70 del siglo pasado. Los planes de "ajuste estructural" comienzan a transformar los derechos sociales en variables dependientes de los indicadores económicos, para lentamente desplazar a la OMS en la gestión de prioridades en salud, a través de sus informes sobre la pobreza y la "carga global de la enfermedad" (151). Incluso se menciona la planificación del deterioro público, en términos de ajuste ante la crisis, con una mayor participación del sector privado para la mercantilización de la salud (152).

La implementación de programas con provisión de insumos sin coordinación ni supervisión adecuadas tienden a una deficiente gestión del suministro, dando lugar al desperdicio de recursos financieros, insuficientes existencias de medicamentos esenciales y la consiguiente demanda insatisfecha (6,52,73). La calidad de atención al pteP disminuye, aún en contra de lo previsto en las normativas específicas vinculadas a DM (26,45,127,131-133) y otras referidas a los servicios de farmacia en establecimientos asistenciales (153-155), debido a su inobservancia.

Las provincias fueron invitadas a adherir al PNGCAM y sus normativas reglamentarias, complementarias o modificatorias (129). La adhesión conlleva el compromiso de aceptar los lineamientos del Programa, pudiendo reglamentar y/o complementar aspectos no abarcados o especificados con normativas provinciales o jurisdiccionales, según corresponda, dada su jerarquía en el plano legal-normativo. Está previsto que toda adecuación de las Directrices, por parte de la autoridad jurisdiccional, debe comunicarse a la coordinación del Programa para su registro y posterior entrada en vigencia (156).

Los programas públicos con provisión gratuita de medicamentos gestionados desde los servicios de farmacia son una fuente válida de adquisición e implican un ahorro directo para el presupuesto institucional (2,6,52). Sin embargo, la logística del suministro requiere de recursos humanos capacitados, en cantidad suficiente y con sistemas de información fiables (2-5). Por lo

tanto, la efectividad de los programas resulta, en definitiva, relativa. En otras palabras, un aumento en la cantidad de programas de salud, por una parte implicaría una mayor disponibilidad de medicamentos y garantizaría su acceso en el sector público; aunque, por la otra, genera un exceso de trabajo para el SF al mantener su plantel fijo. Sumando a esta problemática la diversificación y la superposición de poblaciones blanco de estos programas, se pone en riesgo la capacidad operativa y funcional de este servicio si no se prevén los requisitos a cumplimentar para su puesta en marcha.

Estas decisiones, para la mejora de las condiciones de trabajo, dependen de los establecimientos asistenciales y/o de las políticas jurisdiccionales en la materia (nivel institucional y/o superior). A nivel normativo, se han publicado recientemente resoluciones reglamentarias o complementarias de otras normas vigentes en cuanto a requisitos para el normal funcionamiento de los SF (153-155).

La conformación de los equipos *PROCORDIA* en el interior provincial debería incluir recursos humanos calificados en cantidad suficiente para satisfacer las necesidades de los efectores, considerando información poblacional y epidemiológica actualizada sobre DM y sus complicaciones, la accesibilidad geográfica para la cobertura real de la población a cargo y la retroalimentación permanente con los equipos existentes, además de recursos materiales (medicamentos y productos médicos) y circuitos de derivación de ptesP hacia centros de máxima complejidad en la ciudad de Córdoba (25,139).

Los productos médicos disponibles en el programa no están destinados a todos los ptesP, sino a determinados subgrupos, con escasa flexibilidad para incluir excepciones. Tal es el caso de las cintas para medición de glucemia y la provisión de los respectivos aparatos. Para los ptesP con DM tipo 1, los análisis de hemoglobina glicosilada proveen información vital para un buen seguimiento clínico y farmacoterapéutico. Estos análisis están disponibles para ser realizados regularmente, pero solamente en la ciudad de Córdoba (capital provincial) y la cobertura de los traslados no está contemplada en el programa. Estas situaciones generan malestar y frustración tanto en los pacientes como en los profesionales del Equipo *PROCORDIA*.

El *Programa de detección de diabetes tipo 2* de la DSP (Municipalidad de Alta Gracia) no cuenta con un manual de procedimiento propio, aunque bien podría adaptar los esquemas terapéuticos o guías provenientes de las normativas referidas a la atención de DM tipo 2 ó de otros programas (25,26,131,132,138). Pese a tratarse de una dependencia municipal, no se observó un trabajo conjunto con la Dirección de Deportes como parte de la prevención y

promoción de la salud de los ptesP, cuando se conoce que un programa estructurado conjunto de educación diabetológica y ejercicio físico mejoraría el control de DM tipo 2 (157).

En la DSP, *Remediar* tuvo una parca participación en la cobertura de ADO, en particular. Respecto al total de las recetas atendidas y dispensadas desde el SF en 2006 (según el informe anual), su desempeño global fue menor al 15% de las necesidades farmacológicas de la población atendida en los dispensarios.

La baja participación de *Remediar* en la distribución pública de medicamentos para DM tipo 2, también fue destacada en otro estudio realizado en el Municipio de Bahía Blanca (53), aunque los porcentajes de financiación fueron mayores y referidos al volumen global de consumo en la ciudad.

A partir de la conformación de la base de datos unificada, se constató el solapamiento de ptesP entre los efectores públicos de Alta Gracia, evidenciando la escasa coordinación entre ambos. Además, al no tener conocimiento mutuo de los programas vigentes, no se articulaban las acciones de referencia ni contra-referencia, operando aisladamente y ante la demanda y el deambular individual del paciente (44,47).

En las enfermedades crónicas como la DM, es importante tener en cuenta el contexto y las metas del paciente como principal referencia, en lugar de alcanzar un determinado valor de algún parámetro de laboratorio (valores predeterminados como aceptables). Si bien hay metas clínicas generales basadas en consensos y recomendaciones de expertos, la individualización del tratamiento y la participación activa del paciente en esta toma de decisiones resultan fundamentales (59,158). Los pacientes se han transformado en actores sociales y ello requiere un abordaje diferente en la investigación en terreno, sobre lo que realmente ocurre en los sistemas de salud desde un entorno concreto (44,159,160).

Uso racional de los medicamentos

Tal como se mencionara oportunamente, el análisis sobre el URM no se circunscribió solamente a los programas de salud analizados, sino que trasladó la experiencia en terreno de los equipos de salud para dimensionar el tema acorde a su envergadura.

En ambos talleres con los equipos de salud del primer nivel de atención (dispensarios), es importante destacar que contaban con farmacéuticos responsables de la gestión de medicamentos. Las fortalezas encontradas por los equipos de salud estarían ligadas a esta presencia del profesional farmacéutico: la buena disponibilidad de medicamentos y el desarrollo de propuestas sobre URM.

A su vez, se planteó un posible exceso de medicamentos para este nivel de atención, resultando en una interesante reflexión autocrítica respecto de la selección de medicamentos (3,4,6,161).

La carencia de políticas institucionales y de protocolos, denota una falta de planificación a nivel de municipios y comunas en materia de salud pública, probablemente originada en la descentralización producida en la provincia a partir de fines de 1995, fundamentada más en la voluntad política que en la articulación efectiva de los distintos niveles (41,43,44) y el ordenamiento tardío del marco legal-normativo requerido (40,42,155). Se incluyen en esta órbita la falta de recursos humanos capacitados en cuanto a suministro de medicamentos, como personal técnico o auxiliar de apoyo, y el desconocimiento manifiesto de las funciones y tareas propias de cada puesto de trabajo (162).

Fue evidente en este nivel de salud la cercanía con el paciente (sus expectativas) y la preocupación por temas de educación sanitaria (111): automedicación, productos de venta libre, medicamentos similares ("genéricos"), conservación y uso de la medicación, medicamentos vencidos, entre otros.

Si bien la contra-referencia no se planteó como un problema explícitamente, estuvo presente en el uso rutinario de psicotrópicos en este nivel de atención sin contar con un especialista para evaluar su pertinencia (3,44).

Los antimicrobianos constituyen un capítulo especial dentro del URM debido a las consecuencias de su mala utilización (163,164), por lo que resulta alentador este cuestionamiento en este nivel.

La calidad de los medicamentos similares ("genéricos"), con varios aspectos para la discusión, refleja las limitaciones en la implementación de una política de medicamentos (10) sin un acompañamiento de difusión ni comunicación efectiva masivas, tanto hacia los equipos de salud como a la población general.

Llevado todo esto al plano de los programas de salud para pacientes con DM, se acentúa la necesidad de políticas en materia de salud pública y planificación desde el nivel local, con coordinación de efectores para conformar una red de atención funcional y de complejidad creciente (40-44). Los medicamentos para el tratamiento de DM y sus complicaciones deberían ser un tema prioritario en la agenda del sector salud, desde las garantías del derecho a la salud de esta población particular, el acceso equitativo a medicamentos esenciales y la promoción su uso racional (3-5,25,26,45,126-134).

En el taller realizado con los farmacéuticos, las fases de utilización en orden decreciente por cantidad de situaciones de uso irracional identificadas fueron: prescripción, dispensación,

administración y uso. Las dos primeras corresponden a la primera etapa de la cadena terapéutica de los medicamentos, mientras que las últimas, a la segunda (48,49). En la primera etapa es más factible prevenir errores y contener o minimizar las consecuencias de estas situaciones, actuando sobre el equipo de salud que atiende al paciente.

Al reagrupar las estrategias según el origen de la iniciativa para el cambio, la mayoría quedaron bajo la responsabilidad del SF y, entre ellas, 3 son incumbencias exclusivas de esta profesión (10,153-155,165), a saber:

- ✓ Implementación de un Sistema de Distribución-Dispensación de Medicamentos
- ✓ Control de botiquines (reservas de medicamentos en los servicios)
- ✓ Horario de atención y guardias del SF

Los asistentes al taller asumieron que, en más del 90% del total de casos identificados, el farmacéutico podría y/o debería intervenir. La mayoría de las estrategias propuestas en el taller consisten en iniciativas de cambio que deberían ser impulsadas por el SF, por razones de incumbencia profesional, dentro del contexto institucional y del trabajo en equipo.

En cuanto a las iniciativas institucionales, se destacan la necesidad de protocolos de distinta índole y la participación en comités inter-multidisciplinarios, sumados al formulario terapéutico, al igual que lo sugerido en bibliografía (3,4,6,7,110,161).

De este modo, también se refuerza la idea del trabajo multidisciplinario en torno a patologías crónicas como DM. En este punto, las fallas en información sobre medicamentos (incluyendo el uso del nombre genérico) y la ausencia o negación del uso de formularios terapéuticos o protocolos consensuados de diagnóstico y tratamiento son situaciones a superar por los equipos de salud en pos de una mejor atención a los ptesP.

Continuando con la mirada amplia del URM, se incursionó en la promoción de medicamentos dirigida a los profesionales que prescriben y dispensan, considerando las repercusiones potencialmente negativas en el sistema de salud.

La Resolución 627/2007 del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (112), sobre "Buenas Prácticas de promoción de medicamentos de venta bajo receta", fue publicada en el Boletín Oficial el 06 de junio de 2007, fecha en la que entró en vigencia.

La primera muestra se comenzó a recolectar el 30 de julio de ese año, tras un mes y tres semanas de vigencia; mientras que la segunda, inició en enero de 2008. El modo de recolección fue más activo en 2007 que en 2008, resultando las muestras diferentes en cantidad e independientes, incluso estadísticamente.

Los resultados reflejaron un escaso cumplimiento de la normativa, pese a estar vigente; lo cual es un agravante en la segunda muestra (2008), ya que los Laboratorios han tenido el tiempo suficiente para adecuar su promoción a la nueva norma. En general y al igual que en otros trabajos (166-170), se destacan y exaltan los beneficios farmacológicos, mientras que los riesgos se minimizan u omiten, no sólo en cantidad y calidad de información, sino también en cuanto a legibilidad y tipografía (formato: tamaño, realce y visibilidad comparada).

A pesar de que el material es para profesionales del equipo de salud, en muchos casos los impresos se encontraban en las zonas de acceso al público en general, tales como: salas de espera, mostradores, pasillos, etc. Este hecho, además de contravenir la normativa, promueve el uso irracional de medicamentos y la automedicación irresponsable (166-168,171).

En muy pocos casos, el material impreso era referido a un solo producto, habiendo documentación que promocionaba hasta 16 y 26 productos, en 2007 y 2008, respectivamente.

Con respecto al cumplimiento de los ítems del art. 4º, se observó que superaron el 80%, en ambos años los referidos a “nombre genérico”, “nombre comercial” (100,0% en 2007 y 2008), “forma farmacéutica”, “indicación” y “nombre del laboratorio”. Es importante remarcar que más del 80% del material incluyó alguna foto del producto o del envase, sin ser este un requisito de la norma, lo cual señala la importancia del “impacto visual” en la imposición del producto en el mercado.

Los ítems que alcanzaron valores entre 20 y 50% fueron “efectos adversos”, “precauciones-advertencias” y “condición de expendio”. El que menos se cumplió, coincidentemente en ambos años, fue el referido a “composición cuali-cuantitativa”, convirtiéndose así en el factor limitante para dar cumplimiento a la normativa, considerando solamente los ítems abordados en el estudio.

La “composición cuali-cuantitativa” de un medicamento es de fundamental importancia para ciertos grupos de pacientes, como celíacos, diabéticos, hipertensos, etc., y debería ser facilitada a los profesionales que prescriben y dispensan (170).

En conjunto, los requisitos mínimos de información (según el art. 4º) (112) son muy importantes para la actualización profesional de prescriptores y dispensadores de medicamentos (167,168,170,172). La información proporcionada debe incluir datos sobre la seguridad del medicamento, tales como efectos secundarios, contraindicaciones, advertencias y precauciones, entre otros (112). Sin embargo, varios de estos ítems estuvieron ausentes en la mayoría de los impresos evaluados.

Esta normativa, a diferencia de los medicamentos de “venta libre” no posee un mecanismo de denuncia por incumplimiento (173-175).

Otro aspecto a destacar es que debería clarificarse la interpretación de los artículos 5º y 10º de la normativa, que mencionan la “promoción con fines recordatorios”, ya que existe una aparente contradicción en cuanto al contenido de la misma y sus requisitos mínimos (112).

Dado que su falta de aplicación atenta contra la calidad de la información sobre medicamentos a la que acceden el equipo de salud y la población, se observa la necesidad de: promover continuamente un espíritu crítico en los profesionales del equipo de salud y establecer pautas internas en torno a las “Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta”, dentro de los establecimientos sanitarios sobre la base de la normativa vigente (112).

Existen centros y sitios que ofrecen información independiente y fiable sobre medicamentos, pero los recursos con que cuentan quienes intentan promoverla resultan ínfimos en comparación los de la promoción de la industria farmacéutica y sus estrategias (151,172).

En tal sentido, cabe recordar que las novedades comerciales que continuamente ofrece la industria farmacéutica, no necesariamente son innovaciones terapéuticas que mejoren sustancialmente el tratamiento de los pacientes, pero definitivamente sí lo encarecen. Se incluyen entre estas novedades comerciales: los medicamentos “yo también” (de la expresión en inglés “me too”), las nuevas presentaciones y/o formas farmacéuticas y las combinaciones a dosis fijas, que no aportan ventajas demostrables respecto de los medicamentos ya existentes (59).

Aplicando este mismo análisis en la farmacoterapia de DM, se generan falsas expectativas y mucha ansiedad en los ptesP. Al tratarse de una enfermedad crónica, la promoción intenta desplazar el foco del tratamiento individualizado e integral del paciente, hacia una solución farmacológica singular y de última generación.

Estudios de utilización de medicamentos: consumo y adherencia

El escenario de los medicamentos, desde la perspectiva de la epidemiología comunitaria, plantea la ambivalencia entre los aspectos de salud y de mercado: por un lado lo científico, con las ventajas terapéuticas, y por otro, los intereses propios del mercado. El medicamento debe ser analizado como una variable dependiente de los contextos político-culturales. También, se considera que consumos y costos, al ser indicadores de mercado, no representan un resultado por sí mismos, sino que más bien son puntos de partida para tener una noción de la magnitud de los problemas en salud (151).

Los EUM desarrollados en esta investigación se planificaron en base a la recuperación de información real y disponible en los SF, en un intento de comprender lo que ocurre con los

ptesP y la atención de salud como un derecho básico, donde el medicamento es tan sólo un marcador. Demostrar su factibilidad, en ámbitos laborales concretos, presentó tanto desafíos como oportunidades de investigar en terreno y generar nuevos conocimientos basados en información local.

Una vez difundidos los datos procesados del Censo Provincial 2008 (35), se pudieron calcular las DHD (ver Tabla 11) de antidiabéticos en la población sin cobertura de salud, asumiendo que es la población nominal a cargo del subsector público.

Si bien estos resultados no pueden extrapolarse a toda la población de Alta Gracia, sí son válidos para tener una noción del consumo general de ADO e insulina (subgrupos A10B y A10A, respectivamente) (50,60-62,64,66,67).

Una interpretación teórica de los valores obtenidos en DHD corresponde a que, por cada 1.000 habitantes de la ciudad, 12 tomaban ADO y 3 utilizaban Insulina, diariamente, durante el periodo analizado.

Las DDP obtenidas para los ADO son similares entre los efectores, aunque levemente superiores en el HAU (ver Tabla 12). También la proporción de uso de estos medicamentos mantuvo una tendencia semejante, siendo más numeroso el uso combinado de Metformina y Sulfonilureas (principalmente Glibenclamida), seguida por Sulfonilureas y Metformina, sin asociar, en la población atendida (ptesP) para cada efector (ver Figura 7). Estos ADO fueron destinados a más del 90% de los ptesP, con DM tipo 2, a quienes se dispensó medicamentos durante el periodo de estudio. Se refleja un perfil de prescripción afín entre ambos efectores públicos de Alta Gracia.

En cambio, en un estudio mexicano se identificó a Glibenclamida como el ADO más utilizado, seguida de la combinación con Metformina, en menor proporción (176); mientras que, en la Atención Primaria de España, en pacientes con DM tipo 2 se observó un alto consumo de Metformina (76%), seguido por Sulfonilureas (44%) e insulinoterapia (25%), aunque no se cuantificó su uso combinado (72).

En cuanto a las Insulinas, se encontraron valores de DDP cercanos a la DDD, lo que se interpretaría como el uso de dosis de mantenimiento por la gran mayoría de estos ptesP (62,64,67).

En el uso de medicación concomitante a los antidiabéticos entre los ptesP, expresados en DDD 100 ptesP-día, el consumo en la DSP respecto al HAU fue mayor en: diuréticos (C03, en 9 veces), agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina (C09, principalmente Enalapril, el doble) y Aspirina como agente antitrombótico (B01). En cambio, los agentes hipolipemiantes (C10), tuvieron un mayor consumo en el HAU.

En cuanto a la Aspirina, sin consumo en el HAUÍ, fue incorporada a *PROCORDIA* durante el periodo de estudio, por lo que probablemente no fuese prescrita para ser dispensada en el efector, sino que esta fue adquirida por el propio paciente, si es que le fue indicada por el médico.

En la DSP, al recuperar la información desde la prescripción, se notó la reiterada presencia de Psicotrópicos (N05), razón por la cual se contabilizó y correspondió al 18% de las recetas dispensadas. Este dato no pudo establecerse en el HAUÍ debido a que no fue registrado en la base de datos informatizada del programa, ni en sus fichas (manuales).

Inicialmente, no se consideró agrupar los ptesP por tipo de DM. Desagregar la información permitió establecer comparaciones directas entre ambas instituciones a través de las DDD 100 ptesP-día y los indicadores de adherencia.

Al utilizar las DDD 100 ptesP-día para analizar y comparar el consumo entre la DSP y el HAUÍ, los resultados se transforman en porcentajes teóricos de pacientes diabéticos que diariamente utilizan cada medicamento o subgrupos de ellos (60,62,64). Este razonamiento vincula al indicador generado con la adherencia farmacológica en la población de ptesP, dando una idea global de la efectividad de los programas y permitiendo una comparación válida entre efectores.

Solamente el subgrupo de ptesPt1, que incluye DM tipo 1 y tipo 2 insulino-requiere, superó las 50 DDD 100 ptesP-día para Insulina y análogos (subgrupo A10A, ver Tabla 13).

En el caso de los ADO (subgrupo A10B), pudo haber resultado en valores superiores al 100 DDD 100 ptesP-día, debido al elevado uso combinado de estos medicamentos observado en ambos efectores (ver Figura 7). Sin embargo, no alcanzaron las 50 DDD 100 ptesP-día (ver Tablas 13 y 14).

Una vez conformadas y actualizadas las bases de datos de los ptesP, la cantidad de dispensaciones programadas debiera ser al menos una por mes por cada paciente, por lo tanto el valor "teórico o ideal" de dispensaciones en el período analizado debería ser igual a 12 por paciente (adherencia del 100%). Si bien se trata de un método indirecto que cuantifica el retiro de medicación desde los servicios de farmacia (68,72), es simple y fácil de obtener, siempre que las bases de datos se encuentren actualizadas. Constituye un resultado preliminar para desarrollar, posteriormente, estudios de adherencia al tratamiento farmacológico.

Este indicador empleado podría, incluso, considerarse como una medida de la efectividad de los programas de salud, si bien indirecta en cuanto al método (65,68), a su vez más específica que el empleo de las DDD 100 ptesP-día.

Cabe aclarar que no se cuantificaron ni analizaron, en el presente trabajo, aquellos ptesP con DM tipo 2 que no requieren medicación.

En principio, tratándose de programas de salud con provisión gratuita de medicamentos, con el acceso garantizado para esta población de pacientes crónicos, se estaría favoreciendo una elevada adherencia al tratamiento. Contrariamente a lo esperado, los promedios de dispensaciones/12 meses fueron menores a 5 en el caso de ptesP con DM tipo 2, tanto en la DSP como en el HAUI, y de 8,5 en los de tipo 1 y 2 insulino-requierees atendidos en el HAUI (ver Figuras 9 y 10). Por lo tanto, se destacó la adherencia global de este último subgrupo que alcanzó un 70%.

La escasa coordinación de ambos efectores, facilitando el acceso doble a un grupo de ptesP con DM tipo 2 (superpuestos, detectados al unificar las bases de datos), permitió observar una conducta más adherente respecto al retiro de medicación superando el 50% (ver Figura 11).

Diferentes estudios retrospectivos sobre adherencia en DM presentaron rangos entre 36-93%, mientras que otros con seguimiento electrónico prospectivo registraron entre 67-85% de las dosis de ADO; siendo la adherencia en pacientes con DM tipo 2 insulino-requierees de 62-64% (177). En otro estudio referido a cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y DM tipo 2, se utilizaron tres métodos indirectos (dos test estandarizados y recuento de comprimidos) obteniendo una adherencia del orden del 50% (71). Otro estudio en pacientes con DM tipo 2 en Atención Primaria, mostró un incumplimiento en la toma de antidiabéticos fue del 36,1%, considerando un valor menor al 80% de retiro de farmacia de las dosis prescriptas (72).

Aún persiste la concepción errónea de que la adherencia es un problema del paciente, lo que constituye un grave prejuicio difícil de revertir al momento de definir estrategias para su mejora. Se han descripto cinco dimensiones que afectan la adherencia, vinculadas a factores socio-económicos, del sistema y del equipo de salud, relacionados a la terapia, al problema de salud y al paciente (68,178). De lo presentado en este trabajo, los factores relacionados al paciente apenas han sido explorados, pero aparecieron indicios sobre la importancia de los otros factores en esta problemática.

Teniendo en cuenta la adherencia global promedio de 36,9% y la conformación de la base de datos unificada con el 77,8% de la población de ptesP esperados en el sector público, la cobertura pública de medicamentos en el período analizado fue de, aproximadamente, un 28,7%. Esta estimación es similar a lo observado en otro estudio realizado en Argentina (53), evidenciando una problemática pública a resolver desde los sistemas de salud.

Tanto los comportamientos del prestador de la asistencia sanitaria como los factores del sistema de salud se consideran determinantes clave de la adherencia terapéutica, además de los atributos del paciente (68,178).

Evaluación económica: un abordaje cualitativo a un análisis de costos

Al analizar los costos para la atención de pacientes diabéticos en los efectores públicos, no se pretendió cuantificar su impacto en los respectivos presupuestos jurisdiccionales (financiación provincial o municipal), sino hacer hincapié en el manejo presupuestario de las instituciones en sus respectivos programas e, indirectamente, en los costos sociales (costos indirectos).

La gestión de medicamentos y productos médicos para los programas estuvo asesorada y coordinada por los SF de los establecimientos asistenciales, manteniendo su rol de garante de la logística del suministro (153-155,179).

ANÁLISIS DE MINIMIZACIÓN DE COSTOS ENTRE 2 MODELOS DE GESTIÓN Y COORDINACIÓN DE PROGRAMAS DE SALUD EN EL SUBSECTOR PÚBLICO DE ALTA GRACIA

En la ALTERNATIVA 1 (hipotética), la DSP asumiría la redistribución mayoritaria de los ptesP con DM T2, quedando a cargo del HAUI la atención de complicaciones y derivaciones de casos que requieran mayor complejidad y especialización. Se trataría de un sistema de referencia y contra-referencia funcional (44,53).

El consumo de insumos sería mayor en la DSP, pero disminuirían los costos de insumos vinculados a la atención de ptesP en el presupuesto municipal. La carga de trabajo aumentaría para el Equipo de Salud, principalmente en el SF y en el laboratorio de análisis clínicos, pero la atención médica se distribuiría en toda la red de dispensarios.

En el HAUI, mejorarían la disponibilidad de turnos y la calidad de atención ambulatoria de ptesP y el consumo de insumos sería menor. La logística de distribución de insumos del programa provincial, para toda la ciudad de Alta Gracia (población sin cobertura de salud),

quedaría a cargo del servicio de farmacia del HAUJ. La carga de trabajo disminuiría para la médica del equipo *PROCORDIA*, el laboratorio de análisis clínicos y el SF, en cuanto a la atención ambulatoria de ptesP. De este modo mejoraría la calidad asistencial de los ptesP ambulatorios e internados.

En la ALTERNATIVA 2 (situación analizada), debería sumarse el costo de oportunidad “perdido” por la DSP al gastar de su presupuesto para su propio *Programa de detección de diabetes tipo 2* en vez de gestionar los recursos previstos por el *PROCORDIA* (provincial), o bien, de *Remediar* (nacional) (150).

Los costos operativos y la gestión de insumos en ambos centros no variarían sustancialmente.

En el HAUJ, la atención ambulatoria continuaría bajo la responsabilidad del único profesional médico del equipo *PROCORDIA*, con más de 300 ptesP solamente en Alta Gracia. Se mantendría la carga de trabajo para la atención ambulatoria de ptesP por consultorio externo (desbordado), laboratorio de análisis clínicos y SF.

En la ALTERNATIVA 1 (hipotética), se reorganiza la atención de los ptesP y la utilización de recursos, disminuyendo los costos en ambos centros, resultando en una coordinación eficiente.

En la ALTERNATIVA 2 (situación analizada), se distribuye la atención de los casos superpuestos en uno de los efectores y se mantienen los costos operativos en ambos, resultando en una coordinación efectiva.

ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Los medicamentos evaluados

La calificación para bioexenciones basadas en el SCB considera: la solubilidad y la permeabilidad de los IFA, la similitud de los perfiles de disolución de los productos multifuente respecto del comparador o la referencia en medios biorrelevantes, los excipientes utilizados en las formulaciones y los riesgos sanitarios para la población de una decisión de bioexención incorrecta de un IFA (77). Actualmente, continúa la búsqueda y el análisis de métodos disponibles *in vitro* para valorar bioequivalencia, así como la identificación de potenciales correlaciones *in vitro-in vivo* para bioexenciones (84).

Sólo se trabajó experimentalmente con comprimidos recubiertos de liberación inmediata conteniendo CIH-MET 500 mg, ya que esta es la máxima concentración que figura en el LME de la OMS, considerado Clase III en el SCB, y entre los posibles candidatos a bioexención si su velocidad de disolución es ***muy rápida*** respecto del producto de referencia (77,83,89).

En cambio Glibenclamida, con una concentración de 5 mg en el LME, es prácticamente insoluble en agua, se considera Clase II/IV en el SCB y requiere de estudios de bioequivalencia *in vivo* (77,83,142). Ante una clasificación provisoria no excluyente, como en este caso, se analiza en base al criterio más conservador, es decir que se lo considera de Clase IV.

Glibenclamida es un ácido débil, presenta una mayor solubilidad en un medio acuoso básico, por este motivo en el entorno fisiológico resulta de baja solubilidad. El uso de determinados fluidos intestinales simulados, como medios de disolución, muestra resultados más cercanos a las condiciones fisiológicas, por la formación de micelas que mejoran la solubilidad de Glibenclamida (180). Se descarta la posibilidad de bioexención por las características intrínsecas del fármaco y la falta de estandarización de ensayos que permitan una adecuada correlación *in vitro-in vivo*.

Los resultados de este área del proyecto son, por ende, aplicables a los medicamentos analizados: aquellos provistos por la DSP de la Municipalidad de Alta Gracia, a través del *Programa de Detección de Diabetes tipo 2*, incluyendo al Programa *Remediar*, y las formulaciones de referencia (ver criterios de elección en Materiales y Métodos). Sin embargo, la discusión de las implicancias del intercambio de marcas puede plantearse de un modo más amplio y debiera involucrar a los equipos de salud en sus respectivos ámbitos.

Estudios de disolución: equivalencia farmacéutica, bioequivalencia y eficiencia de disolución

Al evaluar el desempeño de la disolución para todas las formulaciones de CIH-MET, se alcanzó el nivel de aceptación S1 según USP, siendo el de mayor exigencia (123,181), por lo cual se consideran equivalentes farmacéuticos (ver Tablas 3 y 16).

En un documento de OMS referido a aplicaciones de bioexenciones basadas en el SCB (182), se aclara que un producto comparador para establecer la bioequivalencia no necesariamente cumple con los requerimientos de velocidad de disolución para los estudios *in vitro*. Confirmando la afirmación precedente, los resultados obtenidos justifican la elección de RL (de **muy rápida** disolución) como producto comparador o de referencia para los estudios de disolución, con respecto a RR (de **rápida** disolución), que cuenta en su haber con estudios *in vivo* de bioequivalencia (122).

Los perfiles de disolución de CIH-MET en los 3 medios biorrelevantes (Figuras 12, 13 y 14) presentan 3 formulaciones con una velocidad de disolución **muy rápida** y, por ende, similares entre sí (77,89): M2, M3 y RL.

Tomando como referencia válida RL, M1 presenta perfiles similares a pH 6,8 y 1,2; en cambio RR resulta diferente en todas las condiciones analizadas, si bien los valores obtenidos se mantienen en el mismo orden que otros trabajos publicados (93, 183,184). Por lo tanto, de los ensayos *in vitro*, M2 y M3 pueden considerarse bioequivalentes a RL.

El orden de las ED a los 15 y 30 min. se mantuvo para las diferentes condiciones, en líneas generales, variando levemente en función del pH. A pH 6,8 fue M2 > M3 > RL > M1 > RR; mientras que a pH 4,5 y 1,2 el orden fue M2 > RL > M3 > M1 > RR.

Comparación cualitativa de excipientes

La absorción de Metformina se produce principalmente en intestino delgado, siendo muy baja en estómago y colon. Ello implica que la absorción se ve afectada por modificaciones en la motilidad gastrointestinal. Si se disminuye la motilidad, recordando la baja permeabilidad de CIH-MET, se incrementa la cantidad absorbida debido al aumento en el tiempo de residencia en intestino delgado. Por lo tanto, los excipientes no deben afectar la motilidad ni la permeabilidad a los fines de considerar la bioexención. Los excipientes más comunes utilizados en comprimidos de CIH-MET (como povidona, estearato de magnesio e hidroxipropilmetilcelulosa) no afectan la motilidad gastrointestinal ni la permeabilidad (93).

A partir de los respectivos prospectos, se compararon los excipientes de las diferentes marcas utilizadas por el Programa y los medicamentos de referencia. Dado que la declaración de excipientes es obligatoria cualitativa pero no cuantitativamente (185), en la comparación (ver Tabla 19) sólo se verificó su presencia o ausencia basada en la información disponible en los prospectos, sin sus cantidades.

Se excluyeron aquellos excipientes cuya función correspondía a recubrimiento cosmético (dióxido de titanio, esencias y colorantes).

En el caso de povidona, solamente 3 marcas detallaron el uso de PVP K30, coincidiendo también con la presencia de hidroxipropilmetilcelulosa. Está descrito que un aumento en el contenido de uno u otro excipiente (o ambos) disminuye el porcentaje de metformina liberada desde las formulaciones (183,186). Cabe destacar que 2 de ellas, M1 y RR, presentaron los valores más bajos de ED; sin embargo, M2 obtuvo los mejores desempeños (ver Tablas 17 y 18).

Bioequivalencia y requisitos normativos

Retomando el análisis de las muestras de CIH-MET de acuerdo a los criterios del SCB, M2, M3 y RL presentaron una **muy rápida** disolución siendo, por lo tanto, bioequivalentes. En cambio, M1 y RR son formulaciones que mostraron una **rápida** disolución. Estas últimas requieren de estudios *in vivo* para establecer su bioequivalencia con las otras marcas, en virtud de las normativas y recomendaciones vigentes (77,83,89).

Los requisitos para la bioexención de fármacos pertenecientes a la Clase III del SCB son aún materia de discusión, dado que hay estudios que demuestran que una **rápida** disolución podría ser suficiente para garantizar la bioequivalencia de comprimidos de liberación inmediata en este grupo (93,187,188), en particular si no representan un riesgo sanitario significativo.

Las recomendaciones y los requisitos normativos (regulación) en materia de bioexenciones son muy dinámicos. Las decisiones deben balancear cuidadosamente el rigor científico para asegurar la biodisponibilidad/bioequivalencia, con el tiempo y el costo necesarios de los estudios *in vivo* y el impacto global en la accesibilidad económica y la disponibilidad en tiempo y forma para los pacientes (189).

La autoridad sanitaria nacional ANMAT ha establecido la obligatoriedad de la presentación de estudios de bioequivalencia/biodisponibilidad para las especialidades medicinales que contengan Glibenclamida (142). Aquellas especialidades medicinales que cumplan con lo solicitado serán equivalentes terapéuticos y, a partir de 2015, estos estudios serán de observancia obligatoria. Una vez vencido el plazo establecido para la presentación de

los resultados (31 de diciembre de 2014) o si los mismos no demuestran bioequivalencia con el producto de referencia, los medicamentos que no cumplan con este requisito serán suspendidos para su comercialización en Argentina.

Hasta que no se demuestre la bioequivalencia de las especialidades medicinales que contengan Glibenclamida y debido a sus características intrínsecas, los equipos de salud que atienden a pacientes diabéticos tipo 2 que utilizan este IFA deberían evitar y/o desaconsejar, en lo posible, el cambio de marcas comerciales. Sin embargo, en caso de producirse y ante la necesidad de no interrumpir el tratamiento farmacológico, lo recomendable es realizar un seguimiento farmacoterapéutico y clínico del paciente, con controles más frecuentes de los niveles de glucemia, hasta constatar una adecuada respuesta al tratamiento.

En el caso de CIH-MET, al ser Clase III en el SCB, la posibilidad de utilizar ensayos de disolución (*in vitro*) permite asegurar cuáles especialidades medicinales (marcas comerciales) son bioequivalentes basado en una **muy rápida** velocidad de disolución (85% ó más disuelto a los 15 min.) (77,89,89). No obstante, cuando las formulaciones con CIH-MET no alcanzan una velocidad de disolución **muy rápida**, no necesariamente significa inequivalencia, sino que la demostración de bioequivalencia deberá realizarse por un método *in vivo*.

El estudio *in vitro* realizado es un método sencillo y de bajo costo, aunque requeriría un respaldo legal-normativo para su implementación y uso de manera sistemática por parte de los responsables de la provisión de medicamentos para programas dirigidos a pacientes diabéticos. Esto se debe a que los fabricantes y proveedores de especialidades medicinales que no presenten una disolución **muy rápida** podrían interponer un reclamo por vía legal frente a un rechazo de sus formulaciones sin mediar un requerimiento formal de bioequivalencia desde la autoridad sanitaria.

En Argentina, los medicamentos similares son equivalentes farmacéuticos y legalmente pueden intercambiarse las marcas ante la solicitud o el consentimiento del paciente, con excepción de aquellos que contengan uno o más IFA notificados por la autoridad sanitaria debido a sus características particulares (riesgo sanitario, margen terapéutico, etc.) (10,75,76).

CONCLUSIONES

ÁREA 1: ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES

La obtención de la base de datos unificada significó un paso estratégico en la generación de conocimiento sobre la población de ptesP, con diagnóstico de DM a cargo de cada institución participante, ya que permitió la individualización de pacientes y sus características, información de la farmacoterapia utilizada, tipo de DM y patologías asociadas.

La unificación de la base de datos de ptesP (diabéticos) fue y es factible con una buena coordinación en la gestión de información entre los efectores públicos.

En la población general, incluyendo todos los grupos etarios, la prevalencia calculada de DM fue de 3,1%. Más del 80% correspondían a DM tipo 2 y 1 de cada 4 ptesP era mayor de 65 años.

Los programas públicos con provisión gratuita de medicamentos son una fuente válida de adquisición en la medida en que su financiación sea sostenible, se acompañe de recursos humanos calificados y se procuren sistemas de información fiables.

En el plano legal-normativo, los pacientes diabéticos atendidos en el subsector público se encuentran cubiertos en cuanto a prevención, diagnóstico y tratamiento de su problema de salud.

Diferentes programas públicos para la atención de DM y sus complicaciones coexisten dentro de una misma localidad, con fuentes de financiación diversas a través de los efectores municipales (dispensarios) y provincial (HAUI). Sin embargo, el solapamiento de las poblaciones atendidas en uno u otro efector y nivel del sistema de salud, denotaron una escasa coordinación.

En ambos talleres sobre URM con los equipos de salud del primer nivel de atención (dispensarios), se constató la falta de planificación a nivel de municipios y comunas en materia

de salud pública, que se expresa en la carencia de políticas institucionales y protocolos específicos.

En cuanto al URM en el taller desarrollado con farmacéuticos, las fases de utilización de los medicamentos con más cantidad de situaciones de uso irracional fueron la prescripción, seguida por la dispensación; ambas pertenecientes a la primera etapa de la cadena terapéutica.

La mayoría de la literatura promocional impresa analizada no incluyó la información sobre los riesgos del medicamento, atentando contra la calidad de la información para profesionales, siendo muy bajo el porcentaje (< 12%) que cumple con las “Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta” (112).

La Resolución 627/2007 del Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (112) es un respaldo formal que permite, a cada institución sanitaria, instaurar mecanismos de control y normativas internas sobre la promoción de medicamentos de “venta bajo receta”, con recomendaciones y sanciones válidas en su ámbito.

Con datos actualizados de la población sin cobertura de salud en Alta Gracia (35), entendida como población nominal a cargo del subsector público, se calcularon las DHD de medicamentos utilizados en diabetes (ver Tabla 11 y subgrupos A10A y A10B de la Clasificación ATC) durante el periodo de estudio.

Al registrar la dispensación de la farmacoterapia mensual por paciente, la frecuencia de dispensaciones durante los 12 meses pudo emplearse como un indicador indirecto de la adherencia al tratamiento farmacológico.

Se observó una moderada a baja adherencia promedio entre los pacientes con DM tipo 2, independientemente del efector, y este perfil se diferenció respecto de los ptesP con DM tipo 1 y tipo 2 insulino-requ coastantes, más adherentes en general (superior al 70%). Los ptesP hallados en ambas bases de datos (superpuestos) mostraron una adherencia intermedia (en el orden del 50%), pese a ser diabéticos tipo 2.

La cobertura pública de medicamentos antidiabéticos durante el periodo analizado, teniendo en cuenta la baja adherencia global observada y la base de datos unificada de ptesP, se estima por debajo del 30%.

En relación con el análisis de minimización de costos entre 2 modelos de gestión (ALTERNATIVAS 1 y 2) y programas de salud para DM, en el subsector público de Alta Gracia, se concluye que ambas alternativas planteadas requieren de coordinación entre los dos niveles de atención, siendo más eficiente la ALTERNATIVA 1 que la 2 (ver Discusión p. 64-5).

ÁREA 2: CALIDAD DE LOS PRODUCTOS

Todas las formulaciones de Metformina (CIH-MET) analizadas alcanzaron los niveles de aceptación para el desempeño de la disolución, por lo cual se consideran equivalentes farmacéuticos.

M2, M3 y RL presentaron perfiles de **muy rápida** velocidad de disolución en los medios biorrelevantes, por lo tanto M2 y M3 pueden considerarse bioequivalentes a RL.

El orden de las ED se mantuvo con leves variaciones en función del pH, presentando mejores desempeños los tres productos considerados bioequivalentes.

M2 mantuvo los mejores valores de ED, a pesar de contener povidona PVP K30 e hidroxipropilmetilcelulosa entre sus excipientes.

M1 y RR presentaron **rápida** velocidad de disolución, requiriéndose estudios *in vivo* para establecer su bioequivalencia con las otras formulaciones analizadas.

Para Metformina (CIH-MET) al ser de Clase III del SCB, la posibilidad de utilizar los ensayos de disolución a fin de establecer su bioequivalencia basada en una **muy rápida** velocidad de disolución, requiere de un respaldo legal-normativo para su implementación y uso sistemático avalado por la autoridad sanitaria.

En el caso de Glibenclamida, considerado de Clase II/IV, su bioequivalencia debe demostrarse con estudios *in vivo*, debido a sus características intrínsecas. Por ello, se desaconseja en lo posible el uso de diferentes marcas comerciales en un mismo paciente.

En ambos casos, ante la necesidad de cambios de marcas y la falta de evidencia de equivalencia terapéutica, se aconseja un seguimiento farmacoterapéutico y clínico del paciente, para valorar la respuesta al tratamiento.

COMENTARIOS FINALES

Los programas de salud con provisión pública de medicamentos para el tratamiento de DM y otras enfermedades crónicas, permiten contar con una población estable de pacientes que requieren un uso continuado de medicamentos. El trabajo coordinado y consensuado de los equipos de salud facilita las situaciones coyunturales y transiciones, minimizando el impacto negativo en los pacientes.

Entre lo proyectado o planificado, sea en función de normativas o de planes y programas, y la implementación de las acciones correspondientes desde los efectores de salud siempre existen factores facilitadores y dificultadores. Los análisis de situación de los actores involucrados resultan cruciales para mantener operativos los sistemas de salud y dar continuidad a la atención que la comunidad requiere.

Capítulo 5: BIBLIOGRAFÍA

1. Dukes MNG, Quick JD. Capítulo 1. Hacia un suministro sostenible y un uso racional de los medicamentos. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.3-19; 2002.
2. OMS. Estrategia farmacéutica de la OMS 2004-2007. Lo esencial son los países. Documento WHO/EDM/2004.2. OMS; 2004.
3. WHO. Equitable access to essential medicines: a framework for collective action. WHO Policy Perspectives on Medicines No.8. Geneve: WHO; 2004.
4. WHO. Promoting Rational Use of Medicines: Core Components. WHO Policy Perspectives on Medicines No.5. Geneve: WHO; 2002.
5. OMS, Centro de prensa. *Medicamentos: uso racional de los medicamentos* [Internet]. Nota descriptiva N°338, Mayo 2010; © WHO 2012 [acceso 2012 octubre]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs338/es/index.html>
6. OMS. Cómo desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. 2ª Ed. Ginebra: OMS; 2002.
7. Laing RO, Santoso B. Capítulo 28. Gestión del uso racional de los medicamentos. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.493-502; 2002.
8. Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Vous AGS, Everard M, Tromp D. Developing pharmacy practice. A focus on patient care. The Netherlands: WHO-FIP; 2006.
9. FIP/OMS. *Directrices conjuntas FIP/OMS sobre Buenas Prácticas en Farmacia: Estándares para la calidad de los servicios farmacéuticos* [Internet]. Hyderabad: FIP/OMS; 2011 [acceso 2012 abril]. Disponible en: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=334&table_id=
10. Ley de promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico, Ley Nacional 25649, Honorable Congreso de la Nación, República Argentina (Septiembre 19, 2002).
11. Remediar [página en Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina); c2002- [acceso 2012 julio 18]. Disponible en: <http://www.remediar.gov.ar>
12. Marco Estratégico-Político para la Salud de los Argentinos, Decreto N° 455/2000, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (Junio 12, 2000).
13. Presidencia de la Nación, Ministerio de Salud, Consejo Federal de Salud. Bases del Plan Federal de Salud 2004-2007 [monografía en Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación (República Argentina); 2004 [acceso 2007 julio 18]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/site/pdf/Plan%20Federal%20de%20Salud.pdf>
14. Álvarez L, Manges MA, Genua MI. Capítulo 1.3.2: Gestión económica y gestión de recursos humanos. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria. 3ª Edición. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria-Glaxo Smith Kline. p: 211-36; 2002.

15. Spivey PD. Capítulo 32: Garantía de unas prácticas de dispensación correctas. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.565-80; 2002.
16. OMS. Centro de prensa. *DIABETES* [Internet]. Nota descriptiva N°312, Septiembre 2012; © WHO 2012 [acceso 2012 octubre]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/index.html>
17. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global Prevalence of Diabetes. Estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 27(5):1047-53; 2004.
18. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas* [Internet]. 4th ed. Brussels: IDF; 2009. © 2012 IDF [acceso 2012 octubre]. Disponible en: <http://archive.diabetesatlas.org/es/content/resumen>
19. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas. Prólogo* [Internet]. 5th ed. IDF; 2011. © 2012 IDF [acceso 2012 octubre]. Disponible en: <http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/es/prologo?language=es>
20. WHO, Global Health Observatory (GHO). *NCD mortality and morbidity* [Internet]. © WHO 2011 [acceso 2011 agosto]. Disponible en: http://www.who.int/gho/ncd/mortality_morbidity/en/index.html
21. Roglic G, Unwin N, Bennett PT, Mathers C, Tuomilehto J, Nag S, et al. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 28:2130-5; 2005.
22. OPS. *Métodos Poblacionales e Individuales para la Prevención y el Tratamiento de la Diabetes y la Obesidad*. Resolución CD48.R9 (2008). Washington: OPS; 2008 [acceso 2011 agosto]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/gov/cd/cd48.r9-s.pdf>
23. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 35 suppl 1:S64-S71. 2012.
24. World Health Organization, International Diabetes Federation. Definition and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia. Geneva: WHO; 2006.
25. Comisión Asesora Permanente en Diabetes. Programa Córdoba Diabetes (PROCORDIA). Córdoba (Arg.): Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba; 2007.
26. Guía de Diagnóstico y Tratamiento en Diabetes, Resolución 58/2003 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (Febrero 14, 2003).
27. De Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loredo L, Braguinsky J, Cobeñas C, et al. Prevalence of diabetes, obesity, hipertensión and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab*. 30:335-9; 2004.
28. Diabetes. En: Ministerio de Salud de la Nación. Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. 1ª Edición. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina). p.116-27; 2006.
29. Slimel MD, Coppolillo FE, Masi JD, Mendoza SM, Tannuri J. Epidemiología de la diabetes en Argentina. *Av Diabetol*. 26:101-6; 2010.
30. Sánchez MA, Pagliari S, Acrogliano P, Schneider D, Belloni D. *Prevalencia de la Diabetes en la República Argentina: Proyecciones Utilizando Simulación Dinámica* [Internet]. Buenos Aires:

- 39JAIIO - CAIS 2010 (ISSN: 1853-1881); 2010. p. 3057-3064 [acceso 2012 octubre]. Disponible en: http://www.39jaiio.org.ar/sites/default/files/39jaiio-cais-16_0.pdf
31. Dirección de Estadística e Información en Salud (DEIS). *Agrupamiento de Causas de Mortalidad por División Político Territorial de Residencia, Edad y Sexo. Argentina - Año 2009* [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2011 [acceso 2011 agosto]. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/Boletin131.pdf>
32. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud. *Indicadores Básicos Argentina 2009* [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina) – OPS [acceso 2011 agosto]. Disponible en: http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores_2009.pdf
33. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud. *Indicadores Básicos Argentina 2010* [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina) – OPS [acceso 2011 agosto]. Disponible en: http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores_2010.pdf
34. Ministerio de Salud, Organización Panamericana de la Salud. *Indicadores Básicos Argentina 2011* [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina) – OPS [acceso 2012 abril]. Disponible en: http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/indicadores_2011.pdf
35. Dirección General de Estadística y Censos. *Censo Provincial de Población 2008* [Internet]. Córdoba (Argentina): Dirección General de Estadística y Censos, Gobierno de la Provincia de Córdoba [acceso 2012 octubre]. Disponible en: <http://estadistica.cba.gov.ar/Poblaci%C3%B3n/Censo2008/tabid/462/language/es-AR/Default.aspx>
36. Meschencieser G. *Uso Racional de Medicamentos* [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina); 2007 [acceso 2007 Diciembre 10]. Disponible en: <http://www.remediar.gov.ar>
37. Constitución de la Nación Argentina, Convención Constituyente, República Argentina (1994).
38. Constitución de la Provincia de Córdoba, Convención Constituyente de 1987, reformada en 2001, Provincia de Córdoba, República Argentina (2001).
39. Repetto F (coordinador). *Descentralización de la Salud Pública en los Noventa: Una Reforma a Mitad de Camino* [Internet]. Victoria (Buenos Aires, Argentina): Universidad de San Andrés; 2001 [acceso 2007 Octubre 29]. Disponible en: http://burbuja.udes.edu.ar/departamentos/economia/mariano_tommasi/cedi/dts/dt55.PDF
40. Organización de la atención de la salud de la Provincia de Córdoba según el riesgo de las patologías y la complejidad de los efectores, Resolución 1248/1997 Ministerio de Salud y Seguridad Social, Provincia de Córdoba, República Argentina (Diciembre 6, 1997).
41. Uema S, Solá N. El Farmacéutico en la Descentralización del Sistema de Salud: Análisis Crítico y Diagnóstico de la Legislación Farmacéutica en la Provincia de Córdoba, Argentina. *Acta Farmacéutica Bonaerense*.19(1):65-8; 2000.

42. Ley de Garantías Saludables, Ley Provincial 9133, Poder Legislativo, Provincia de Córdoba, República Argentina (Noviembre 13, 2003).
43. Ase I. La Descentralización de Servicios de Salud en Córdoba (Argentina): Entre la Confianza Democrática y el Desencanto Neoliberal. *Salud Colectiva*. 2(2):195-214; 2006.
44. Bello J, De Lellis M, Mozobancyk S. *Referencia y Contrarreferencia de pacientes en redes locales de salud*. *Medicina y Sociedad* [Internet]. 28(3); 2009 [acceso 2012 diciembre]. Disponible en: http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/05_Septiembre2009/inv_completo.htm
45. Ley de divulgación de la problemática derivada de la enfermedad diabética y sus complicaciones, Ley Nacional 23.753, Honorable Congreso de la Nación, República Argentina, (Octubre 17, 1989).
46. Programa Médico Obligatorio de Emergencia, Resolución 201/2002 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (Abril 19, 2002).
47. Sansó Soberats F. La referencia y la contrarreferencia como expresión de la interrelación policlínico-hospital. *Rev Cubana Med Gen Integ*. 18(3):236-8; 2002.
48. Herrera Carranza J. Aspectos éticos de la Atención Farmacéutica desde la perspectiva de la cadena terapéutica del medicamento. *Pharm Care Esp*. 3:223-6; 2001.
49. Uema S, Armando P, Solá N. Propuesta de cambio para la dispensación de medicamentos en la farmacia comunitaria. *Medicamentos y Salud*. 4(1):28-33; 2003.
50. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2da. Ed. Barcelona: Masson-Salvat; 1993.
51. Uema S. Desarrollo de los sistemas de distribución-dispensación de medicamentos en los Servicios de Farmacia. Tesis de Maestría. Córdoba (Argentina): Universidad Nacional de Córdoba; 2000.
52. Iñesta García A. Capítulo 1. Políticas de Medicamentos. Prestación y Gasto Farmacéutico. En: Iñesta García A. *Sobre medicamentos y Farmacoeconomía*. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III. p.13-56; Octubre 2011.
53. Elorza ME, Moscoso NS, Ripari Nv. Evaluación de políticas públicas de provisión de fármacos para diabetes mellitus tipo 2 en Argentina: estudio de caso. *Salud colectiva*. 8(1):35-45; 2012.
54. Paloma JB. *Evaluación de la eficacia, seguridad y eficiencia en la utilización de medicamentos. Farmacoepidemiología* [Internet]. Barcelona: Combino pharm - SEFH; 2001 [acceso 2008 Febrero 7]. Disponible en: <http://www.combino-pharm.es/upload/publicaciones/epidemiologia.pdf>
55. Ortega A. Tomo 1, Capítulo 2.11: Farmacoeconomía. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. *Farmacia Hospitalaria*. 3ª Edición. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria-Glaxo Smith Kline. p. 599-623; 2002.
56. Uema S, Bessone L, Olivera ME. Use of Ranitidine and Omeprazole in a Public Hospital in Argentina. *Lat Am J Pharm*. 27(4): 621-5; 2008.

57. Iñesta García A. Capítulo 2. Farmacoeconomía y sus Aplicaciones en el Ámbito Sanitario. En: Iñesta García A. Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III.p.57-103; Octubre 2011.
58. Capítulo 7. Fomento del uso racional de los medicamentos. En: Holloway K, Green T. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. OMS (WHO/EDM/PAR/2004.1). p.104-18; 2003.
59. Prescripción saludable de medicamentos en tiempos de crisis. Butlletí Groc. 24(2 y 3):5-12; 2011.
60. Arnau JM, Vallano A. Estudios de Utilización de Medicamentos. Medicamentos y Salud. 3(2):78-82; 2000.
61. Altimiras J, Bautista J, Puigventós F. Capítulo 2.9: Farmacoepidemiología y Estudios de Utilización de medicamentos. En: Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Farmacia Hospitalaria. 3ª Edición. Fundación Española de Farmacia Hospitalaria-Glaxo Smith Kline. p: 541-73; 2002.
62. Capítulo 6. Instrumentos para investigar el uso de medicamentos. En: Holloway K, Green T. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. OMS (WHO/EDM/PAR/2004.1). p.78-103; 2003.
63. Valsecia M, Figueras A. Estudios de Utilización de Medicamentos. Boletín PROAPS-REMEDIAR. 3(21):8-11; 2006.
64. Iñesta García A. Capítulo 3. Estudios de Utilización de Medicamentos, Revisión. En: Iñesta García A. Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III.p.104-50; Octubre 2011.
65. Iñesta García A. Capítulo 4. Cumplimiento sobre Medicamentos en Atención Primaria. En: Iñesta García A. Sobre medicamentos y Farmacoeconomía. Madrid: Escuela Nacional de Sanidad-Instituto de Salud Carlos III. p.151-84; Octubre 2011.
66. Marín GH, Cañas M, Homar C, Perrotta M. utilización de Medicamentos del Programa REMEDIAR en la Provincia de Buenos Aires, Argentina. Lat. Am. J. Pharm. 27(4):535-42; 2008.
67. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. *ATC/DDD index 2010* [database on the Internet]. [updated 2009 Oct 27; cited 2010 Feb 05]. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
68. OMS. *Adherencia a los tratamientos a largo plazo: Pruebas para la acción* [Internet]. Washington: OPS/OMS; 2004 [acceso 2012 octubre]. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/dpc/nc/adherencia-largo-plazo.pdf>
69. Instituto de Salud Pública-Gobierno de Navarra, Sección de Promoción de Salud (coord.). Manual de Educación para la Salud. Navarra (España): ONA Industria Gráfica-Instituto de Salud Pública; 2006.
70. Ortiz M, Ortiz E, Gatica A, Gómez D. Factores Psicosociales Asociados a la Adherencia al Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2. Ter Psicol. 29(1):5-11; 2011.
71. Gutiérrez-Angulo ML, Lopetegi-Uranga P, Sánchez-Martín I, Garaigordobil-Landazabal M. Cumplimiento terapéutico en pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus 2. Rev Calid Asist. 27(2):72-7; 2012.

72. López-Simarro F, Brotons C, Moral I, Cols-Sagarra C, Selva A, Aguado-Jodar A, et al. Inercia y cumplimiento terapéutico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en atención primaria. *Med Clin (Barc)*. 138(9):377–84; 2012.
73. Rankin JR, Dias VS, Quick JD. Capítulo 15. Gestión de existencias. En: *Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos*. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.244-73; 2002.
74. Wilson DR. Capítulo 45: Sistemas de información para la gestión de los medicamentos. En: *Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos*. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p. 837-52; 2002.
75. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Boletín para profesionales. 10(3-4): 33-64. Agosto 2002 [acceso: 2012 Sept 07]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boleprof_Agosto_2002.pdf
76. Uema S, Correa Salde V, Fontana D. Manual para Profesionales. Utilización del Nombre Genérico de los Medicamentos: Prescripción – Dispensación [Publicación docente]. Córdoba, Argentina: Facultad de Ciencias Químicas-Universidad Nacional de Córdoba; Julio 2003.
77. WHO. Annex 7. Multisource (generic) pharmaceutical products: Guidelines on registration requirements to establish interchangeability. In: WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Technical Report Series, No 937, 40th Report. Geneva: WHO; 2006.
78. Amidon GL, Lennernäs H, Shah V, Crison J. A theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: The correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res*. 12:413-20; 1995.
79. Wu C, Benet LZ. Predicting Drug Disposition via Application of BCS: Transport/Absorption/Elimination Interplay and Development of a Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System. *Pharm Res*. 22(1):11-23; 2005.
80. Urban F. Evaluation and suggested improvements of the Biopharmaceutics Classification System (BCS). *J Pharm Pharmacol*. 59:751-7; 2007.
81. Dokoumetzidis A, Macheras P. A century of dissolution research: from Noyes and Whitney to de Biopharmaceutics Classification System. *Int J Pharm*. 321:1-11; 2006.
82. Kasim NA, Whitehouse M, Ramachandran C, Bermejo M, Lennernäs H, Hussain AS, et al. Molecular Properties of WHO Essential Drugs and Provisional Biopharmaceutical Classification. *Mol. Pharmaceutics*. 1(1):85–96; 2004.
83. WHO. Annex 8. Proposal to waive in vivo bioequivalence requirements for WHO Model List of Essential Medicines immediate-release, solid oral dosage forms. In: WHO Expert committee on specifications for pharmaceutical preparations. Technical Report Series, No 937, 40th Report. Geneva: WHO; 2006.
84. Chen ML, Shah VP, Crommelin DJ, Shargel L, Bashaw D, Bhatti M, et al. Harmonization of regulatory approaches for evaluating therapeutic equivalence and interchangeability of multisource drug products: Workshop summary report. *Eur J Pharm Sci*. 44:506-13; 2011.

85. Amidon KS, Langguth P, Lennernäs H, Amidon GL. Bioequivalence of oral products and the biopharmaceutics classification system: science, regulation and public policy. *Clin Pharmacol Ther.* 90(3):467-70; 2011.
86. Polli JE. In vitro studies are sometimes better than conventional human pharmacokinetic in vivo studies in assessing bioequivalence of immediate-release oral dosage forms. *APPS Journal.* 10(2):289-299; 2008.
87. Formas Farmacéuticas que no requieren Estudios de Equivalencia, Disposición N° 2814/2002 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud, República Argentina (Junio 21, 2002).
88. Health Canada, Health Products and food Branch. Draft Guidance Document: Biopharmaceutics Classification System Based Biowaiver [actualizado 2012 July 19; acceso: 2012 August 31]. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/consultation/drug-medic/consult_bcs_draft_guide_ebauche_ld_scb-eng.php
89. Criterios de Bioexención de Estudios de Bioequivalencia para medicamentos sólidos orales de liberación inmediata, Disposición N° 758/2009 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud, República Argentina (Marzo 13, 2009).
90. Manzo R, Olivera M, Amidon G, Dressman J, Junginger H, Midha K, et al. Biowaiver monographs for Immediate release solid Oral Dosage Forms Based on BCS literature data: Amitriptyline. *J Pharm Sci.* 95:966–73; 2006.
91. Breda SA, Jimenez Kairuz AF, Manzo RH, Olivera ME. Solubility behavior and biopharmaceutical classification of novel high-solubility ciprofloxacin and norfloxacin pharmaceutical derivatives. *Int J Pharm.* 371(1-2):106–13; 2009.
92. Olivera ME, Manzo RH, Amidon GL, Junginger HE, Midha KK, Shah VP, et al. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ciprofloxacin Hydrochloride. *J Pharm Sci.* 100(1):22-33; 2010.
93. Cheng CL, Yu LX, Lee HL, Yang CY, Lue CS, Chou CH. Biowaiver extension potential to BCS Class III high solubility-low permeability drugs: bridging evidence for metformin immediate-release tablet. *Eur J Pharm Sci.* 22:297-304; 2004.
94. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). *Vademécum Farmacológico* [Internet] Buenos Aires: ANMAT, Ministerio de Salud de la Nación [acceso 2011 septiembre]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/vademecum/vademecum.asp
95. Gobierno de la Provincia de Córdoba-Noticias [página en Internet]. Por primera vez en el país se crea un registro único de pacientes con diabetes. Córdoba: Gobierno de Córdoba; c2005-06 [acceso 2007 julio 18]. Disponible en: <http://www.cba.gov.ar/vernota.jsp?idNota=190743>
96. Ley de Protección de los Datos Personales, Ley 25.326, Congreso de la Nación Argentina, República Argentina (Noviembre 2, 2000).

97. Pineda EB, Alvarado EL, Canales FH. Metodología de la Investigación. Manual para el Desarrollo de Personal de Salud. 2ª edición. Washington: OPS (Serie Paltex N°35);1994.
98. Minayo MCS, Assis SG, Souza ER. Evaluación por triangulación de métodos. Abordaje de Programas Sociales. Buenos Aires: Lugar Editorial SA; 2005.
99. Evaluation Research Team. Analyzing Qualitative Data for Evaluation. Evaluation Briefs N° 19. Atlanta (USA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
100. Evaluation Research Team. Analyzing Qualitative Data for Evaluation. Evaluation Briefs N° 20. Atlanta (USA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
101. Di Rienzo JA, Casanoves F, Balzarini MG, Gonzalez L, Tablada M, Robledo CW. InfoStat versión 2010. Córdoba (Arg.): Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba [acceso 2010 diciembre]. Disponible en: <http://www.infostat.com.ar>
102. Callejo Gallego, J. Observación, Entrevista y Grupo de Discusión: el silencio de tres prácticas de investigación. Rev Esp Salud Pública. 76(5):409-22; 2002.
103. Evaluation Research Team. Data Collection Methods for Program Evaluation: Observation. Evaluation Briefs N° 16. Atlanta (USA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2008.
104. Evaluation Research Team. Data Collection Methods for Program Evaluation: Interviews. Evaluation Briefs N° 17. Atlanta (USA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
105. Brudon P, Dukes MNG. Capítulo 5. Las políticas nacionales de medicamentos. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.67-82; 2002.
106. Dukes MNG, Vernengo M, Watt R. Capítulo 7. Legislación y reglamentación farmacéuticas. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.108-21; 2002.
107. Dukes MNG. Capítulo 8. Aspectos legales de la gestión de medicamentos. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.122-9; 2002.
108. FIP. *Posicionamiento político de la FIP respecto a la mejora del acceso a los medicamentos en los países en vías de desarrollo* [Internet]. Cairo: FIP; Septiembre 2005 [acceso 2012 abril]. Disponible en: http://www.fip.org/www/uploads/database_file.php?id=253&table_id=
109. Evaluation Research Team. Data Collection Methods for Program Evaluation: Document Review. Evaluation Briefs N° 18. Atlanta (USA): Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2009.

110. Johnson KW, Kasilo OMJ. Capítulo 30. Información de medicamentos y terapéutica. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. Selección, compra, distribución y utilización de productos farmacéuticos. 2ª edición en español (revisada y ampliada). Boston (USA): MSH, Inc.-OMS. p. 526-41; 2002.
111. Fresle DA. Capítulo 33: Fomento del uso apropiado de los medicamentos por parte del público y de los pacientes. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. Selección, compra, distribución y utilización de productos farmacéuticos. 2ª edición en español (revisada y ampliada). Boston (USA): MSH, Inc.-OMS. p. 581-600; 2002.
112. Buenas Prácticas de Promoción de Medicamentos de Venta Bajo Receta, Resolución 627/2007, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, República Argentina (Junio 06, 2007).
113. Collazo Herrera M, Cárdenas Rodríguez J, González López R, Miyar Abreu R, Gálvez González AM, Cosme Casulo J. La economía de la salud: ¿debe ser de interés para el campo sanitario? Rev Panam Salud Pública. 12(5):359-65; 2002.
114. Gálvez González AM. Guía metodológica para la evaluación económica en salud. Cuba, 2003. Rev Cubana Salud Pública. 30(1):37-54; 2004.
115. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. Gac Sanit. 24(2):154-70; 2010.
116. Gennaro AR, director. Remington Farmacia, Volumen II. 20ª Edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana SA; 2003.
117. Sweetman SC, editor. Martindale The Complete Drug Reference. [CD-ROM]. 36th ed. London, Chicago: Pharmaceutical Press; 2009.
118. *Clinical Pharmacology* [Internet]. Tampa (FL): Elsevier / Gold Standard; © 2012. Monographs [acceso: 2012 Ago 28]. Disponible en (acceso restringido): <https://www.clinicalpharmacology.com/Forms/AdvSearch/msearch.aspx?s=a>
119. Paixão P, Gouveia LF, Morais JAG. Prediction of the human bioavailability by using in vitro and in silico drug related parameters in a physiologically based absorption model. Int J Pharm. 429:84-98; 2012.
120. WHO. Revision/update of the guidance on the selection of comparator pharmaceutical products for equivalence assessment of interchangeable multisource (generic) products. Working document QAS/05.143/Rev.1 (RESTRICTED). Geneva: WHO; 2005.
121. Cronograma para exigencias de estudios de equivalencia entre medicamentos de riesgo sanitario significativo, Disposición N° 3185/1999 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud, República Argentina (Julio 02, 1999).
122. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Lista de Medicamentos de Referência* [Internet]. Brasília: ANVISA; 2011 [acceso 2011 Jul 25]. Disponible en: http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/05d4ff804795ef5088a68e7f55b5a11a/A_Isolados_13_07_011.pdf?MOD=AJPERES

123. United States Pharmacopeial Convention. The Official Compendia of Standard. US Pharmacopeia & National Formulary. USP32 –NF 27, 32nd ed. Rockville: The Convention; 2011.
124. Khan CA. The concept of dissolution efficiency. *J Pharm Pharmacol.* 27:48–9; 1975.
125. Cutrignelli A, Lopodota A, Trapani A, Boghetich G, Franco M, Denora N et al. Relationship between dissolution efficiency of Oxazepam/carrier blends and drug and carrier molecular descriptors using multivariate regression analysis. *Int J Pharm.* 358:60–8; 2008.
126. Reglamentación de la Ley 23.753, Decreto 1.271/1998, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (Noviembre 02, 1998).
127. Programa Nacional de Diabetes – PRONADIA, Resolución 301/1999 Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, República Argentina (Mayo 3, 1999).
128. Dirección de Información Parlamentaria del Congreso de la Nación. *Reseña de Legislación: Programa Médico Obligatorio. Legislación Nacional vigente* [Internet]. Buenos Aires: Dirección de Información Parlamentaria del Congreso de la Nación © [acceso 2012 Octubre 10]. Disponible en: <http://www1.hcdn.gov.ar/dependencias/dip/documentos/RL.109.05.00-1.pdf>
129. Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, Decreto 1.424/1997, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (Diciembre 30, 1997).
130. Modificación de las Resoluciones 45/1994 ex Secretaría de Salud y 301/1999 ex Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, Resolución 1135/2000 Ministerio de Salud, República Argentina (Diciembre 18, 2000).
131. Incorporación de Guías de Orientación para el Diagnóstico y Tratamiento de los Motivos de Consulta Prevalentes en la Atención Primaria de la Salud al Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica, Resolución 899/2001 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (Septiembre 18, 2001).
132. Guía Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo 2, Resolución 695/2009 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (Diciembre 01, 2009).
133. Adhesión de la Provincia de Córdoba a la Ley Nacional 23.753, Ley Provincial 8.785, Poder Legislativo, Provincia de Córdoba, República Argentina (Septiembre 27, 1999).
134. Comisión Provincial Asesora Permanente en Diabetes, Resolución 387/1999 Ministerio de Salud, Provincia de Córdoba, República Argentina (1999).
135. Decreto de Declaración del estado de Emergencia Sanitaria Nacional, Decreto N° 486/2002, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (Marzo 12, 2002).
136. Cátedra Libre de Salud y Derechos Humanos. *Política actual de Medicamentos en nuestro país: un análisis del Programa Remediar* [Internet]. Buenos Aires: Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires; 2005 [acceso 2012 Octubre 10]. Disponible en: www.fmed.uba.ar/depto/ddhh/multisectorial/medicamentos.doc

137. Auditoría General de la Nación. *Informe de auditoría de gestión sobre el Programa REMEDIAR al 31/12/2008. Convenios de Préstamos BID N° 1193/OC-AR y BID N° 1134/OC-AR* [Internet]. Buenos Aires: Auditoría General de la Nación; Oct 2010 [acceso 2012 noviembre]. Disponible en: http://www.agn.gov.ar/informes/informesPDF2011/2011_007.pdf
138. Ministerio de Salud. Manual de Remediar. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina); sin fecha publicación [anterior a 2005].
139. Mejorar la calidad de vida de 8.600 pacientes diabéticos. Programa Córdoba Diabetes (PROCORDIA) [Sección: Gestión en Salud]. *Ahora, la Salud*. p.1-4; Mayo 2007.
140. Ley de Medicamentos, Ley Nacional 16463, Poder Ejecutivo Nacional, República Argentina (Agosto 08, 1964).
141. Avdeef A, Kansy M, Bendels S, Tsinman K. Absorption-exciipient-pH classification gradient maps: Sparingly soluble drugs and the pH. *Eur J Pharm Sci*. 33:29-41; 2008.
142. Exigencia de estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad a ingredientes farmacéuticos activos detallados en el Anexo I, Disposición N° 4788/2012, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud, República Argentina (Agosto 22, 2012).
143. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. *Definiciones y Conceptos en estadísticas de salud* [Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación [acceso 2012 Octubre 10]. Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/definiciones.htm>
144. Acuña CH, Chudnovsky M. *El Sistema de Salud en Argentina* [Internet]. Victoria (Buenos Aires, Argentina): Universidad de San Andrés; 2002 [acceso 2007 Octubre 29]. Disponible en: http://burbuja.udes.edu.ar/departamentos/economia/mariano_tommasi/cedi/dts/dt60.pdf
145. Belló M, Becerril-Montekio VM. Sistema de salud de Argentina. *Salud Pública Mex*. 53 supl 2:S96-S108; 2011.
146. OMS. Tendencias futuras de la mortalidad mundial: importantes cambios en la distribución de las causas de muerte. En: OMS. *Estadísticas Sanitarias Mundiales 2008* [Internet]. Ginebra: OMS; 2008.p.32-34 [acceso 2012 agosto]. Disponible en: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/es/index.html
147. Quick JD, Rankin JR, Velázquez G. Capítulo 6. Estrategias de suministro de los medicamentos. En: *Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos*. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.83-107; 2002.
148. Rankin JR. Capítulo 4: Evaluación del sistema de suministro de los medicamentos. En: *Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos*. 2ª Edición. Boston: MSH, Inc. p.46-63; 2002.
149. Malagón-Londoño G, Galán Morera R. *La Salud Pública: Situación actual, propuestas y recomendaciones*. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2002.
150. Abrutzky R, Bramuglia C, Godio C. Aspectos de la Política Nacional de Medicamentos. Ley de Prescripción de Medicamentos por su nombre genérico y Plan Remediar. Documento de trabajo N°

51. Buenos Aires: Instituto de Investigaciones Gino Germani, Facultad de Ciencias Sociales-UBA; diciembre 2008.
151. Tognoni G, Barri H, Sampaoli A, Butinof M. Manual de Epidemiología Comunitaria: el camino de las comunidades. 1ra Edición. Córdoba (Argentina): Universidad Nacional de Córdoba; 2011.
152. Escudero JC. La salud colectiva en la crisis mundial. Rev Cubana Salud Pública. 38(3):491-4; 2012.
153. Normas de Organización y Funcionamiento de Farmacia en Establecimientos Asistenciales, Resolución 641/2000 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (Agosto 22, 2000).
154. Directrices de Organización y Funcionamiento de Farmacias Hospitalarias de Establecimientos Asistenciales con Internación, Resolución 1023/2012 Ministerio de Salud de la Nación, República Argentina (Julio 13, 2012).
155. Directivas para Farmacias en Establecimientos Asistenciales, Resolución 166/2012 Dirección de Jurisdicción Farmacia, Ministerio de Salud, Provincia de Córdoba, República Argentina (Mayo 2012).
156. Programa Nacional de Garantía de Calidad de la Atención Médica [página en Internet]. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación (República Argentina); c2007 [acceso 2012 noviembre]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/pngcam/>
157. Ariza Copado C, Gavara Palomar V, Muñoz Ureña A, Aguera Mengual F, Soto Martínez M, Lorca Serralta JR. Mejora en el control de los diabéticos tipo 2 tras una intervención conjunta: educación diabetológica y ejercicio físico. Aten Primaria. 43(8):398-406; 2011.
158. Montori VM. Treat the numbers or treat the patient? [editorial]. Aust Prescr. 34:94-5; 2011.
159. Conde Gutiérrez F. Encuentros y desencuentros entre la perspectiva cualitativa y la cuantitativa en la historia de la medicina. Rev Esp Salud Pública. 76(5):395-408; 2002.
160. Turabian Fernández JL, Perez Franco B. La investigación irrelevante o la investigación como deporte: una pareja explosiva. Tribuna Docente. 3:38-51; 2003.
161. Holloway K, Green T. Comités de farmacoterapia. Guía práctica (WHO/EDM/PAR/2004.1). OMS; 2003.
162. Browne CF, Fox J. Capítulo 47: Gestión del personal. En: Management Sciences for Health. La gestión del suministro de medicamentos. Selección, compra, distribución y utilización de productos farmacéuticos. 2ª edición en español (revisada y ampliada). Boston (USA): MSH, Inc.-OMS. p. 879-95; 2002.
163. Capítulo 8. Antimicrobianos e inyecciones. En: Holloway K, Green T. Comités de farmacoterapia. Guía práctica. OMS (WHO/EDM/PAR/2004.1).p.119-33; 2003.
164. OMS. La contención de la resistencia a los antimicrobianos. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos No.10 (WHO/PSM/2005.1). Ginebra: OMS; 2005.

165. Identidad o equivalencia del título de Farmacéutico y contenidos curriculares básicos de la carrera de farmacia, Resolución 566/2004 Ministerio de Educación, Ciencia y Tecnología de la Nación, República Argentina (Junio 17, 2004).
166. BUKO Pharma-Kampagne. No life without pills? The medicalisation of daily life. BUKO Pharma-News. (1); 2002.
167. ¿Fomento de la ciencia o de las ventas? [Editorial] Boletín de Medicamentos Esenciales OMS. (31):1; 2002.
168. Cabral de Barros JA. Las Políticas Farmacéuticas: ¿al servicio de los intereses de la salud? Brasilia: UNESCO; 2004.
169. Roughead L. Código de Conducta de la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos de Australia: guía de promoción de medicamentos de prescripción. Boletín de Medicamentos Esenciales OMS. (31):20-1; 2002.
170. Wzorek LF, Correr CJ, Trindade ACB, Pontarolo R. Analysis of medicine advertisement produced in Brazil. *Pharmacy Practice*. 5(3):105-8; 2007.
171. Hasslberger, S. *Consumer Drug Advertising Challenged – Ads Emphasise Sickness Not Prevention* [Internet] Nov 29, 2004. Health Supreme. Actualizado May 27, 2007 [Acceso 2009 Mar 16] [5 pág.]. Disponible en: http://www.newmediaexplorer.org/sepp/2004/11/29/consumer_drug_advertising_challenged_ads_emphasise_sickness_not_prevention.htm
172. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, Cohen JJ, et al. Health Industry Practices that Create Conflicts of Interest. A Policy Proposal for Academic Medical Centers. *JAMA*. 295:429-33 ; 2006.
173. Publicidad sobre productos de Venta Libre, Resolución 20/2005, Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación, República Argentina (Enero 25, 2005).
174. Normas generales y específicas para publicidad de productos de Venta Libre, Disposición 4980/2005, ANMAT, República Argentina (Septiembre 09, 2005).
175. Comisión de Fiscalización y Control de Publicidad de productos de Venta Libre, Disposición 2335/2007, ANMAT, República Argentina (Mayo 02, 2007).
176. Gómez García A, Soto Paniagua JG, Álvarez Aguilar C. Uso de hipoglucemiantes orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Aten Primaria*. 35(7):348-52; 2005.
177. Cramer JA. A systematic review of adherence with medication for diabetes. *Diabetes Care*. 27(5):1218-24; 2004.
178. Dilla T, Valladares A, Lizán L, Sacristán JA. Adherencia y persistencia terapéutica: causas, consecuencias y estrategias de mejora. *Aten Primaria*. 41(6):342-48; 2009.
179. Vaillancourt R. Pharmacists: The Guardians of Safe Medication Use. *Can J Hosp Pharm*. 64(1):5-6; 2011.

180. Wei H, Löbenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *Eur J Pharm Sci.* 29:45-52; 2006.
181. Gomes Ferraz H, Carpentieri LN, Pereira Watanabe S. Dissolution Profile Evaluation of Solid Pharmaceutical Forms Containing Chloramphenicol Marketed in Brazil. *Braz Arch Biol Technol.* 50(1):57-65; 2007.
182. WHO Prequalification of Medicines Programme. General notes on Biopharmaceutics Classification System (BCS)-based Biowaiver applications. Guidance document. WHO; February 2009 [acceso: 2012 Agosto 31]. Disponible en: http://apps.who.int/prequal/info_applicants/BE/BW_general_2009February.pdf
183. Block LC, Schemling LO, Couto AG, Mourão SC, Bresolin TMB. Pharmaceutical equivalence of metformin tablets with various binders. *Rev Ciênc Farm Básica Apl.* 29(1):29-33; 2008.
184. García Peña CM, León R, Baró Román G, Martínez Espinosa V. Evaluación comparativa de la liberación in vitro de una formulación de Metformina 500 mg producida en Cuba contra Glucophage®. *Lat Am J Pharm.* 28(4):585-8; 2009.
185. Definiciones y lineamientos generales acerca del modo en que deberá incluirse la información que deben contener los prospectos de especialidades medicinales cuya condición de expendio sea la de Venta Bajo Receta en sus tres categorías, Disposición 5.904/1996 Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud y Ambiente, República Argentina (Diciembre 11, 1996).
186. Mandal U, Gorda V, Ghosh A, Bose A, Bhaumik U, Chatterjee B, et al. Optimization of Metformin HCl 500 mg Sustained Release Matrix Tablets Using Artificial neural Network (ANN) Based on Multilayer Perceptrons (MLP) Model. *Chem Pharm Bull.* 56(2):150-155; 2008.
187. Jantravid E, Prakongpan S, Amidon GL, Dressman JB. Feasibility of Biowaiver extension to biopharmaceutics classification system class III drug products: cimetidine. *Clin Pharmacokinet.* 45(4):385-99; 2006.
188. Homsek I, Parojčić J, Dacević M, Petrović L, Jovanović D. Justification of metformin hydrochloride Biowaiver criteria based on bioequivalence study. *Arzneimittelforschung.* 60(9):553-9; 2010.
189. Gupta E, Barends DM, Yamashita E, Lentz KA, Harmsze AM, Shah VP, et al. Review of global regulations concerning biowaivers form immediate release solid oral dosage forms. *Eur J Pharm Sci.* 29:315-24; 2006.

Anexos y Apéndice

ANEXO I: ENCABEZADOS DE TABLAS PARA LA CONFECCIÓN DE LAS BASES DE DATOS**Base de datos HAUl: ptesP, adherencia y consumo de medicamentos***

HAUI-HC
Apellido y Nombre
Sexo
Edad (año nac.)
DNI
DM T1
DM T2
T2 c/insulina
Gestacional
enero-07
febrero-07
marzo-07
abril-07
mayo-07
junio-07
julio-07
agosto-07
septiembre-07
octubre-07
noviembre-07
diciembre-07
veces Dispensadas
INSULINA-CTE
INSULINA-NPH
GLIBENCLAMIDA 5 mg
METFOMINA 850 mg
GLICLAZIDA 30 mg
Otros ADO
ASPIRINA 100 mg
ENALAPRIL 10 mg
FENOFIBRATO 200 mg
INDAPAMIDA 1,5 mg
PERINDOPRIL 4 mg

DM T1: DM tipo 1; DM T2: DM tipo 2; T2 c/ins: DM T2 insulino-requientes.

* Se adaptó de la base de datos del *PROCORDIA* (información mensual), con una visualización de la dispensación mensual en los meses de estudio y el consumo anual.

Base de datos DSP: ptesP y consumo

APELLIDO Y NOMBRE	MES*	DISPENSARIO	DNI	AÑO NACIMIENTO
		GLIBENCLAMIDA 5 mg		
		METFORMINA 500 mg		
		METFORMINA 850 mg		
		Otros ADO		
		Otros ADO (descripción)		
		AMIODARONA 200 mg		
		AMLODIPINA 10 mg		
		ASPIRINA 100 mg		
		ATENOLOL 100 mg		
		ATENOLOL 50 mg		
		DIGOXINA 0,25 mg		
		ENALAPRIL 10 mg		
		ENALAPRIL 20 mg		
		ESPIRONOLACTONA 100 mg		
		FUROSEMIDA 40 mg		
		HIDROCLOROTIAZIDA 50 mg		
		ISOSORBIDE		
		MONONITRATO 20 mg		
		LOSARTAN 50 mg		
		NIFEDIPINA RETARD 20 mg		
		ATORVASTATINA 10 mg		
		SIMVASTATINA 10 mg		
		VITAMINA B		
		PSICOTRÓPICOS		
		Otros Mtos. (uso crónico)		

* Se trabajó a partir de las planillas mensuales y se generó una global incorporando todos los meses.

Base de datos DSP: ptesP y adherencia

APELLIDO Y NOMBRE	DISPENSARIO	DNI	EDAD
	MARZO/07		
	ABRIL/07		
	MAYO/07		
	JUNIO/07		
	JULIO/07		
	AGOSTO/07		
	SEPTIEMBRE/07		
	OCTUBRE/07		
	NOVIEMBRE/07		
	DICIEMBRE/07		
	ENERO/08		
	FEBRERO/08		
	Rp totales		

Base de datos unificada: ptesP

BD-origen	APELLIDO Y NOMBRE	DNI	HC (HAUI)	sexo	EDAD	Año nacimiento	DM T1	DM T2	T2c/íns

Base de datos unificada: ptesP de ambas bases de datos (codificados) y adherencia

ID repetidos	ID HAUI	ID DSP	ene-07	feb-07	mar-07	abr-07	may-07	jun-07	jul-07	ago-07	sep-07	oct-07	nov-07	dic-07	ene-08	feb-08	veces Disp

ID: código de identificación de ptesP

ANEXO II: OBJETIVOS Y ACTIVIDADES DE LOS TALLERES SOBRE URM

Talleres dirigidos al Equipo de Salud de los Dispensarios (primer nivel de atención)

Objetivo: analizar y discutir sobre el URM en el quehacer cotidiano de los dispensarios.

Actividades

- Seminario introductorio sobre el URM (disertación breve).
- Listado de aspectos positivos y negativos sobre el URM en cada dispensario (participantes).
- Lluvia de ideas (brainstorming) y discusión.

Taller para farmacéuticos

Objetivos

Identificar situaciones asociadas al uso irracional de medicamentos en establecimientos asistenciales.

Proponer estrategias para promover el URM.

Actividades

- Seminario introductorio sobre el URM (disertación breve).
- En las situaciones identificadas, señalar: los agentes de salud involucrados (actores), la fase de la cadena terapéutica del medicamento correspondiente y el grado de participación del farmacéutico.
- Listado de estrategias o propuestas de intervención para promover el URM.

APÉNDICE: publicaciones y comunicaciones

Trabajos vinculados a esta tesis:

Presentaciones a Congresos

- ✦ Uema SAN, Badesso R, Bessone L, Olivera ME. Coordinación de efectores para la dispensación de medicamentos al paciente diabético en Alta Gracia: resultados preliminares [póster]. En: VII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, 15 al 17 de Noviembre de 2007. San Salvador de Jujuy (Argentina): AAFH; 2007.
- ✦ Uema SAN. Atención Farmacéutica en el paciente diabético [mesa redonda]. En: VII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, 15 al 17 de Noviembre de 2007. San Salvador de Jujuy (Argentina): AAFH; 2007.
- ✦ Gonzalez AC, Ortiz P del V, Uema SAN, Olivera ME. Confección de base de datos unificada de pacientes diabéticos pertenecientes a establecimientos asistenciales públicos [presentación oral]. En: IV Jornadas Internacionales de Salud Pública, 29 al 31 de Octubre de 2008. Córdoba (Argentina): Escuela de Salud Pública, Facultad de Ciencias Médicas - UNC; 2008.
- ✦ Uema SAN, Bessone L, Olivera ME. Cumplimiento de las buenas prácticas de promoción de medicamentos de venta bajo receta [póster]. En: VIII Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, 13 al 15 de Noviembre de 2008. Santa Fe (Argentina): AAFH; 2008.
- ✦ Uema SAN, Gonzalez AC, Ortiz P del V, Olivera ME. Actividades educativas abiertas a la comunidad sobre diabetes [póster]. En: IX Congreso Argentino de Farmacia Hospitalaria, 19 al 21 de Noviembre de 2009. Neuquén (Argentina): AAFH; 2009.
- ✦ Vega EM, Uema SAN. Actividad práctica para analizar y discutir el concepto de Uso Racional de Medicamentos (URM) con farmacéuticos, aplicado en ámbitos asistenciales específicos [póster]. En: 1º RICiFa, 24 y 25 de junio de 2010. Córdoba (Argentina): Dpto. de Farmacia de la FCQ-UNC y Dpto. de Farmacia de la FCByF, UNR; 2010.
- ✦ Uema SAN, Romañuk CB, Olivera ME. Estudios de disolución de comprimidos de liberación inmediata conteniendo clorhidrato de metformina 500 mg [póster]. En: XV Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana, 16 al 18 de agosto de 2012. Cartagena de Indias (Colombia): FEFAS; 2012.
- ✦ Uema S, Olivera ME. Análisis comparativo de normativas nacionales (Argentina) y de la Provincia de Córdoba sobre Servicios de Farmacia en Establecimientos Asistenciales [póster]. En: XII Congreso

Argentino de Farmacia Hospitalaria, I Sudamericano, 21 al 24 de Noviembre de 2012. Mar del Plata (Argentina): AAFH; 2012.

Publicaciones

- Uema SAN, Vega EM, Bessone L, Caffaratti M, Lascano V, Olivera ME. Buenas prácticas de promoción de medicamentos de venta bajo receta en material promocional impreso recolectado en establecimientos asistenciales. Lat Am J Pharm. 2010;29(2):185-91.
- Uema SAN, Olivera ME. Farmacoepidemiología aplicada a programas públicos para pacientes diabéticos en Alta Gracia (Córdoba, Argentina). Revista de Salud Pública. 2011; XV(1):29-39.
- Uema SAN, Olivera ME. Importancia de los sistemas de información en programas de salud pública: bases de datos de pacientes diabéticos. Revista Facultad de Ciencias Médicas. 2012; 69(1):25-32.