

## INTRODUCCIÓN

Excelentísimo Señor Director,  
Excelentísimos Señores Académicos,  
Señoras y señores:

Al ocupar esta tribuna quiero dirigir mis primeras palabras a todos los miembros de esta Docta Corporación para expresar mi satisfacción y el legítimo orgullo de haber sido designado académico de número de esta Real Academia Nacional de Farmacia. He tenido el privilegio de ser estudiante en Compostela y profesor en Salamanca, gracias ahora por este honor y por vuestra calurosa acogida.

Quisiera también expresar mi gratitud a los académicos Excmos. Srs. Cabezas Fernández del Campo, Cadórniga Carro y Tamargo Menéndez que apadrinaron mi candidatura y depositaron en mí su confianza. Ellos han sido para mí un modelo por su trayectoria académica y profesional y me siento honrado con su amistad.

No sería justo dejar pasar esta oportunidad sin recordar a aquellas personas que han sido fundamentales en mi vida profesional y que han hecho posible mi presencia hoy aquí, en este emblemático edificio, que forma parte de la historia de la Farmacia en España.

Quiero dirigirme en primer lugar a mi maestro el Prof. Cadórniga Carro quien ha sido designado por la Academia para contestar a mi discurso de ingreso, lo que es para mí un motivo más de satisfacción. El Prof. Cadórniga es pionero del cambio producido, hace más de 30 años, en la Farmacia Galénica, una disciplina inseparable del ejercicio de la Farmacia. Ello fue posible gracias a la formación del Prof. Cadórniga en disciplinas básicas como la biofísica y la físico-química y a su espíritu crítico, apoyado en el rigor metodológico y en la evidencia experimental. Sus enseñanzas se transmiten hoy en siete Facultades de Farmacia en las que ya se ha incorporado una segunda generación de discípulos como profesores universitarios. Su impulso a la Biofarmacia y Farmacocinética desde la Universidad de Santiago de Compostela, primero, y desde la

Universidad Complutense, después, hicieron posible la implantación de esta disciplina en los nuevos planes de estudio lo que ha supuesto un importante elemento de progreso tan necesario en la formación universitaria de los farmacéuticos españoles. Con el paso de los años los criterios biofarmacéuticos y farmacocinéticos se han incorporado al diseño de nuevas formas de dosificación y a la planificación de los esquemas posológicos que forman parte fundamental de las decisiones terapéuticas. Se trató, sin duda, de la más importante aportación docente en la aproximación de la Farmacia a los problemas derivados de la utilización clínica de los medicamentos.

En la primavera de 1973, el Prof. Cadórniga me planteó la posibilidad de trasladarme a Salamanca, en cuya Universidad se habían iniciado 3 años antes los estudios de Farmacia. Acepté este desafío y comencé así mi andadura, en esta siete veces centenaria universidad a la que llegué ligero de equipaje, pero cargado de proyectos e ilusiones.

Gracias, D. Rafael, por transmitirme su entusiasmo hacia el apasionante mundo de los medicamentos y por enseñarme a adquirir el compromiso científico y profesional de un profesor universitario.

Tengo hoy la suerte de poder dirigirme también a algunos de mis antiguos profesores de Fonseca, los Excmos. Srs. Cabezas Fernández del Campo, Gómez-Serranillos Fernández, Miñones Trillo, Ruiz Amil y Sanz Pedrero. Gracias por vuestras enseñanzas que siguen vivas después de 30 años y que aprendo a valorar cada día cuando me dirijo a mis alumnos en Salamanca.

Quiero recordar también a nuestro director, el Excmo Sr. D. Julio Rodríguez Villanueva a quien conocí siendo Rector Magnífico de la Universidad de Salamanca. Debo reconocer su inestimable ayuda cuando yo era un inexperto Decano y me enfrentaba con la difícil tarea de iniciar los estudios de Farmacia en Salamanca. Gracias por el apoyo a la Facultad de Farmacia y por ser para mí un ejemplo como maestro y director de grupos de investigación.

Es una satisfacción expresar también un reconocimiento especialmente afectuoso a mis discípulos, ayer alumnos en la Facultad de Farmacia de Salamanca y hoy destacados profesionales, algunos de los cuales son brillantes profesores universitarios. Tengo sobrados motivos de agradecimiento pero quiero destacar uno sobre todos: haberme permitido compartir una ilusión. Quiero hacer extensivo este agradecimiento a cuantos comparten conmigo el trabajo cotidiano en la Facultad de Farmacia y en el Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Es mi deseo que todos se sientan hoy partícipes de este reconocimiento, porque realmente lo son.

Antes de iniciar mi discurso es de tradición y también de justicia hacer una breve referencia al ilustre farmacéutico que me precedió en la posesión de esta medalla. Tengo el honor de ocupar la vacante dejada por el Excmo. Sr. D. Víctor Villanueva Vadillo, destacado miembro de esta Academia durante más de 50 años. No he tenido la oportunidad de conocerle personalmente pero los testimonios de sus compañeros me han permitido comprender su labor como farmacéutico y admirar su categoría humana. Nacido en Burgos en 1906 realizó los estudios de Farmacia y se doctoró en la Universidad Complutense. Ejerció su profesión como Inspector Farmacéutico Municipal y ocupó durante varias décadas la Secretaría General del Sindicato de Industrias Químicas desde donde impulsó la naciente industria químico-farmacéutica española. Su destacada labor fue reconocida por instituciones españolas y extranjeras al concederle numerosas distinciones entre las que destacan la Orden al Mérito Científico de Francia y la Gran Cruz de Sanidad de España. En 1945 ingresó en esta Academia con un discurso titulado “Factores determinantes de un proyecto industrial de química-farmacéutica nacional”, donde realiza un análisis crítico de las principales materias primas utilizadas para la fabricación industrial de medicamentos, desde el carbón y sus derivados a la efedra y el cornezuelo. Se trataba, en realidad, de una decidida y oportuna llamada a la iniciativa privada de las empresas farmacéuticas españolas para impulsar este importante sector industrial en unos tiempos difíciles para nuestro país. Llenar el vacío dejado por el Dr. Villanueva Vadillo posiblemente no está a mi alcance aunque aspiro, al menos, a ser un digno sucesor de esta medalla.

## A PROPOSITO DEL TÍTULO

*“Aunque algunos riesgos son inevitables muchos pueden ser reducidos. El conocimiento de estos riesgos puede hacerlo posible”*

*David W. Bates, 1998.*

La eficacia en indicaciones específicas y el perfil de seguridad permiten definir, desde hace 50 años, el potencial terapéutico de los tratamientos farmacológicos. Los ensayos clínicos controlados, considerados como estudios aislados o recurriendo a un meta-análisis, constituyen el “patrón oro” de la terapéutica que se ha visto consolidado con los criterios establecidos sobre evidencia científica (1).

La mayoría de los ensayos clínicos están diseñados de acuerdo con su objetivo prioritario; conseguir la autorización de nuevos medicamentos por las agencias reguladoras u otros organismos oficiales. Por ello se dice que tienen una validez interna, es decir, los resultados obtenidos en un estudio permiten afirmar que los efectos del tratamiento son aplicables a una población de pacientes análoga, en unas condiciones similares a las que habían sido introducidas en el protocolo del ensayo clínico. La población incluida en estos estudios puede presentar diferencias, a veces importantes, en relación con la que se encuentra en la práctica clínica habitual. Los criterios de inclusión/exclusión limitan el acceso a pacientes de determinados grupos de edad, como niños, adolescentes y ancianos, a los que presentan patologías concomitantes, a los pacientes más graves o aquéllos que están sometidos simultáneamente a otros tratamientos farmacológicos. En términos generales puede afirmarse que en los ensayos clínicos se incluyen los “mejores pacientes” que son tratados por investigadores clínicos destacados en hospitales seleccionados que disponen de medios suficientes.

Las exigencias metodológicas de los ensayos clínicos afectan también al desarrollo del tratamiento en relación con el seguimiento, control y criterios de valoración. A pesar de ser legítimas estas restricciones, que hacen posible la realización de los ensayos clínicos, son

evidentes las limitaciones que tienen los resultados de eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos (2-3).

Esta situación ha incrementado la necesidad de disponer de información procedente de estudios realizados con rigor metodológico e integrados en la práctica clínica habitual que permitan definir la efectividad real del tratamiento. Con frecuencia los resultados de los estudios observacionales son inferiores a los que expresan la eficacia establecida en los ensayos clínicos controlados. Para algunos medicamentos con un buen perfil de seguridad, propiedades farmacocinéticas idóneas y bajo potencial de interacciones es posible aproximar su efectividad a la eficacia del tratamiento establecida en los ensayos clínicos.

En lo referente a la seguridad los sistemas de farmacovigilancia tienen como objetivo estudiar, identificar y valorar los efectos de uso agudo y crónico de los tratamientos farmacológicos. En España este seguimiento ha sido adoptado por las autoridades sanitarias a partir de una experiencia piloto realizada en Cataluña a comienzos de los años 80 (4).

En nuestra opinión, estamos asistiendo a una nueva etapa en el tema de seguridad de los medicamentos; etapa, como expresa Manasse (5-6), pionero de este cambio, de toma de conciencia de que los medicamentos se utilizan en un medio imperfecto por lo que a lo largo de todo el proceso secuencial de acciones y decisiones que abarcan su utilización clínica se producen fallos o errores que contribuyen a incrementar el riesgo de incrementar su capacidad para producir efectos adversos. Esta situación, que afecta a la calidad de la terapéutica farmacológica, provoca cambios en la relación beneficio/riesgo de numerosos medicamentos en diferentes poblaciones de pacientes. Por ello, es preferible hacer referencia a los "acontecimientos adversos producidos por medicamentos" (AAM). No se trata de un cambio semántico en relación a las reacciones adversas producidas por medicamentos, ya que el término "acontecimiento" incorpora además aquellos efectos no deseados que se producen como consecuencia de los denominados errores de medicación (7). Las reacciones adversas implican una utilización adecuada de los medicamentos y no son siempre prevenibles. Los acontecimientos adversos, por el contrario, son la expresión de fallos o errores del sistema y por tanto pueden llegar a ser evitados. La disminución de efectos adversos está muy relacionada con los progresos en el desarrollo de nuevos fármacos más seguros y en el diseño de nuevas formas de dosificación, aunque en ocasiones pueden ser prevenidos con una terapéutica de soporte como ocurre, por ejemplo, con la emesis, cardiotoxicidad o neutropenia asociadas a la quimioterapia del cáncer.

## JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

La importancia de las reacciones adversas producidas por medicamentos ha sido generalmente infravalorada en relación con los importantes efectos beneficiosos que su uso implica para el cuidado y prevención de la salud. Las compañías farmacéuticas favorecen especialmente la difusión de aquellos datos de seguridad procedentes de los ensayos clínicos controlados que no suelen reflejar el comportamiento real del medicamento en la práctica clínica, especialmente cuando ha transcurrido algún tiempo desde su puesta en el mercado. Actualmente estamos asistiendo a un intento de hacer más precisa la terminología relacionada con la patología iatrogénica causada por medicamentos, lo que permitirá estandarizar la metodología, facilitar la comparación entre diferentes estudios, reducir la variabilidad de los resultados y dar robustez a las conclusiones obtenidas (8).

En la actualidad se reconoce que la morbilidad e incluso la mortalidad derivadas del uso clínico de los medicamentos son elevadas y que sus consecuencias sanitarias y económicas pueden ser calificadas de graves (9). Se ha estimado que los efectos adversos son responsables del 0,85 y el 3,9% de las visitas a los Servicios de Urgencias y causan, como mediana, entre el 5 y 6% de los ingresos hospitalarios en distintos Servicios Médicos (10). Diferentes estudios confirman que la mayoría de los ingresos son debidos a acontecimientos adversos prevenibles y por tanto podrían haber sido evitados (11-12). Un metaanálisis recientemente publicado en el que se recogen 39 estudios prospectivos, donde se analiza en profundidad la magnitud del problema, concluye que esta “epidemia silenciosa” es responsable del 0,32% de la mortalidad en pacientes hospitalizados. Ello representó, en E.E.U.U., 106.000 muertes en 1994 y estos datos son superponibles con los de otros países europeos y Canadá (13). Este hecho sitúa a los efectos adversos entre las principales causas de muerte en los países desarrollados, por encima de los accidentes, la neumonía y la diabetes, y los convierten en una importante patología médica.

La información referente a los costes originados por los acontecimientos adversos es escasa, aunque los resultados procedentes de diversos estudios epidemiológicos permiten avanzar que los recursos consumidos son muy importantes. Los acontecimientos adversos provocan un incremento significativo de la estancia hospitalaria y de los costes de hospitalización, en los que se incluyen tratamientos médicos y quirúrgicos; Bates y cols (14) establecieron, en 1997, que el coste medio por hospitalización se duplicaba en aquellos pacientes que experimentaban reacciones adversas. Johnson y Bootman (15) utilizando un modelo de coste de la enfermedad en el que se valora la morbilidad y mortalidad de las reacciones adversas concluyen que su coste alcanza los 76,6 billones de dólares anuales en E.E.U.U. Esta cifra es similar al gasto global en medicamentos en el medio ambulatorio, lo que justifica la conocida expresión “dólar por dólar” habitual en los comunicados de las autoridades estadounidenses y que expresa gráficamente lo que representan desde un punto de vista económico los acontecimientos adversos para el sistema sanitario.

Así pues, los errores de medicación, por su magnitud y trascendencia, constituyen un verdadero problema de salud pública con una importante repercusión económica. Los profesionales, las sociedades científicas y las autoridades sanitarias están adquiriendo conciencia de su responsabilidad y han adoptado diferentes iniciativas dirigidas a atenuar sus consecuencias. El informe Al Gore, presentado en el Congreso de E.E.U.U. el pasado año, sobre mejora de la calidad en la atención sanitaria considera a los errores de medicación como una de las causas de la mala utilización de los recursos sanitarios (16). Este informe destaca la necesidad de disponer y desarrollar métodos y medidas para detectar y valorar los errores de medicación y de implantar aquellas estrategias que se han considerado efectivas para prevenirlas y evitar sus consecuencias. Los métodos que se han utilizado para detectar estos errores van dirigidos a analizar todo el sistema que integra el uso de medicamentos, con objeto de identificar los factores asociados y las causas que los originan. Por tanto, el objetivo no se limita a detectar los efectos no deseados que se producen en la práctica clínica, sino que se trata de analizar, conocer y controlar las causas que favorecen su aparición. De esta forma es posible evitar que estos errores vuelvan a producirse, ya que se ha demostrado que son fundamentalmente el resultado de fallos del propio sistema y no deben ser, por tanto, atribuidos al error humano.

## LA SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS: LOS ANTECEDENTES

*“Primum non nocere”*  
*Hipócrates (460-370 a.C.)*

En el siglo V a.C., los griegos utilizaban remedios (*phármaka*) para paliar o curar las enfermedades. Para los griegos el término de *phármakon* poseía un doble sentido: el de remedio y el de veneno. Ello indica que ya en estos momentos, tanto en la teoría como en la práctica de la terapéutica, estaba presente el dilema de no saber con certeza si una determinada sustancia que iba a ser utilizada con fines terapéuticos tendría una acción beneficiosa o, por el contrario sería, perjudicial para el paciente.

A lo largo de la historia, los estudios sobre los fármacos se centraron en llegar a conocer si éstos podían producir efectos nocivos y, en caso de que los produjeran, encontrar sustancias capaces de contrarrestarlos. Los escritos sobre venenos y contravenenos se amplían, primero con los griegos, luego con los latinos helenísticos y sobre todo con los escritos de Dioscórides y de Plinio. Sin embargo, ya se encuentran alusiones al tema en culturas arcaicas anteriores, recogidas por ejemplo en la literatura ayurvédica de *Caraka* y *Sushruta*, en la India se prohibía dar a conocer un veneno si a la vez no se mostraba un antídoto capaz de contrarrestar sus efectos, en el *Avesta* zoroástrico y en el *Ishinho* japonés. También se llegaron a proponer castigos o penas para cuando los medicamentos perjudicaban o causaban efectos tóxicos; el código babilónico de Hammurabi (2200 ó 2050 a.C.) en sus artículos 218 y 219 proponía cortar las manos al médico que causara la muerte de un paciente si se trataba de un hombre libre, si era un esclavo bastaba con reponer otro. Galeno (131-201 d.C.) advirtió sobre los peligros de las prescripciones oscuras y mal redactadas.

El dilema se mantendrá en la Edad Media y en el Mundo Moderno. La historia de la Toxicología, desde Antonio Musa Brassavola en el Renacimiento hasta los paracelsistas del siglo XVII, que intentan utilizar los metales con fines terapéuticos, nos lo confirma. Esta idea se mantendrá



en la Ilustración por Thiey, Fothergill, Falconer, Fowler, Percival y Frank, cuyas obras ponen de manifiesto, una vez más, la difícil frontera entre fármacos y venenos (16).

El siglo XIX no va a alterar estos hechos, pero es testigo de un cambio radical en la concepción de la terapéutica, cambio que persiste en nuestros días. Hasta entonces el médico era un mero servidor de la naturaleza, intentando ayudar con sus operaciones a favor del restablecimiento de la salud (*natura sanat, medicus curat*): la famosa fuerza curadora de la naturaleza (*vis medicatrix naturae*). Es decir, el médico, con su terapéutica, coadyuvaba a la acción sanadora natural. Con la introducción del método científico en Medicina, se produce un progreso al utilizar productos que no sólo ayudan a restaurar la salud por medios naturales, sino que por sus características son capaces de actuar directamente sobre los procesos bioquímicos y fisiológicos (17).

En el siglo XX, la problemática de los efectos adversos inducidos por medicamentos ha adquirido, si cabe, una mayor importancia, ya que la morbimortalidad derivada de la utilización de medicamentos y sus consecuencias socioeconómicas se incrementan día a día de un modo inexorable. El desarrollo de las modernas industrias química y biotecnológica ha permitido sintetizar y disponer de nuevos fármacos, iniciándose una verdadera revolución en el campo de la terapéutica (18). Mientras que a comienzos de este siglo los médicos disponían de escasos recursos terapéuticos para ofrecer a los pacientes que acudían a su consulta, en la actualidad se dispone de un número elevado de fármacos, dotados de una gran actividad intrínseca, y su consumo por la población es cada vez más elevado. Sin embargo, el viejo sueño de Paul Erlich de lograr una *bala mágica* farmacológica, que actuase sólo frente a las células o funciones alteradas sin interferir en la integridad del resto del organismo, todavía no se ha conseguido plenamente, pese a las manipulaciones que se realizan en la estructura química de las moléculas dotadas de actividad farmacológica, al desarrollo de fármacos dirigidos a estructuras concretas, como los anticuerpos monoclonales frente a antígenos específicos, o al diseño de nuevas formas farmacéuticas que aseguran una distribución selectiva. Por ello, la terapéutica actual además de la efectividad y el beneficio clínico que proporciona, con resultados muy favorables en situaciones críticas y de difícil manejo, continúa suponiendo inevitablemente un riesgo para el paciente.

El hecho más relevante en la historia reciente sobre efectos adversos inducidos por medicamentos data de 1937, en E.E.U.U., donde 105 personas murieron al utilizar el “Elixir de sulfanilamida, Massengill”, una formulación líquida de sulfanilamida, primera sulfamida antimicrobiana

introducida en terapéutica, que contenía dietilenglicol como excipiente (19). Este grave accidente condujo a promulgar en 1938 *la Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, ley que exigió, por primera vez, la realización de ensayos de toxicidad antes de la comercialización de los medicamentos y que modificó las competencias de la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana, organismo que, de ocuparse hasta entonces de confiscar los medicamentos adulterados, pasó a estar encargado de supervisar y controlar la evaluación de la seguridad de los nuevos medicamentos y productos sanitarios introducidos en el mercado. Es preciso mencionar, como apunte a esta reseña histórica, que desgraciadamente esta tragedia no evitó que a lo largo de este siglo se hayan producido otros casos epidémicos de muertes por el empleo de dietilenglicol. Uno de ellos afectó en 1985 a 5 personas en nuestro país, por su empleo en una formulación tópica de sulfadiazina argéntica (20); los últimos episodios producidos en esta década se han registrado en Nigeria, Bangladesh, Argentina y finalmente en Haití, donde entre los años 1995 y 1996 ha causado la muerte de 88 niños, al contaminar la glicerina utilizada como excipiente de una solución oral de paracetamol (21). Ante estos hechos evidentemente, cualquier comentario resulta banal y se enfrenta con la impotencia de no poder hacer extensivas a los países en vías de desarrollo las regulaciones en materia de medicamentos en vigor en otros países.

En 1952, apareció la primera edición del tratado de Meyler sobre efectos adversos de los medicamentos, obra que está considerada como la primera publicación de estas características. Ello refleja el interés por disponer de fuentes de información en esta área, ante el creciente desarrollo de nuevos fármacos y la sensibilización sobre los problemas relativos a su seguridad que se produce en la segunda mitad del siglo XX.

Entre otros múltiples acontecimientos, el hito histórico más representativo y que más ha influido posteriormente, tanto en el desarrollo de la investigación farmacológica, como en los procesos legales que afectan a los medicamentos, fue la tragedia de la talidomida, ocurrida a principios de los años sesenta. En 1961, William McBride, un ginecólogo australiano publicó una carta en el *Lancet* describiendo el aumento alarmante del número de neonatos con malformaciones congénitas y la aparición de una rara malformación, la focomelia, en asociación con la ingestión del hipnótico talidomida, en el primer trimestre del embarazo. Este fármaco se prescribía ampliamente con la creencia de que era más inocuo que los barbitúricos, seguridad que se basaba principalmente en la imposibilidad de llegar al suicidio con una dosificación elevada (22). Paralelamente, Lenz llegó a conclusiones similares en Alemania, país que

fue el más afectado por este desastre, estimándose que entre 6.500 y 7.000 niños nacieron con estas malformaciones (23). Este incidente condujo al establecimiento de controles teratogénicos mucho más rigurosos que los hasta entonces en vigor y al desarrollo de normas legales más exhaustivas sobre las evaluaciones preclínicas y clínicas de los fármacos. Ejemplos de ello son en E.E.U.U. la “Kefauver-Harris amendment”, aprobada en 1962, y en Europa la Directiva EC 65/65 y la “Medicines Act”, promulgada en 1968 en Gran Bretaña, las cuales regularon los aspectos metodológicos necesarios para valorar la seguridad y la eficacia de los nuevos medicamentos destinados al ser humano (24).

En cualquier caso, la normativa vigente en los países occidentales no impide la aparición imprevista de efectos adversos con los nuevos fármacos, aunque la dificulte en gran medida. Los estudios de toxicidad en modelos animales y los ensayos clínicos en voluntarios sanos y pacientes que se realizan durante el desarrollo de un medicamento son métodos útiles, válidos y necesarios para evaluar su riesgo terapéutico, pero por sus propias características aportan una información limitada. A este respecto, cabe citar el demostrativo estudio de revisión sobre los principios activos cuya comercialización había sido interrumpida por problemas de seguridad en E.E.U.U., Reino Unido y España, entre 1974 y 1993, una vez implementadas en estos países las modernas regulaciones en materia de registro de nuevos medicamentos (25). El estudio reveló que un total de 29 fármacos, que representaban de un 3% a un 4% de los nuevos fármacos registrados en estos países durante estas dos décadas, habían tenido que ser retirados posteriormente del mercado farmacéutico por razones de seguridad. Entre estos hay algunos ejemplos bien conocidos por las graves consecuencias que se derivaron de su utilización clínica:

·CLIOQUINOL: antidiarreico. Provocó en Japón trastornos del SNC como neuropatía mielo-óptica subaguda. Más de 30.000 pacientes sufrieron trastornos en la deambulación, parálisis y trastornos oculares, incluyendo ceguera.

BENOXAPROFEN: antiartrítico. Provocó en 3.600 pacientes reacciones adversas graves, incluyendo 61 muertes en el Reino Unido. Las muertes fueron atribuidas a fracaso hepático.

PRACTOLOL: fue considerado responsable de reacciones oculares graves incluyendo ceguera, provocando en el Reino Unido 23 muertes. El laboratorio indemnizó a más de 1.000 pacientes tratados con dicho fármaco.

ZIMELDINE: antidepresivo. Provocó reacciones adversas graves en más de 500 pacientes con lesiones hepática y convulsiones. Se consideró responsable de 7 muertes.

FLOSINT: antiinflamatorio. Provocó reacciones adversas graves en 217 pacientes incluyendo 7 muertes.

Por este motivo, después de la comercialización de un medicamento es absolutamente necesario disponer de unos mecanismos de vigilancia continua, en relación con su seguridad y efectividad, que completen los ensayos clínicos y permitan establecer la relación beneficio-riesgo en condiciones asistenciales reales, delimitando los grupos de población que presenten mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas.

## REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

La OMS definió en 1969 las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como “todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis utilizadas normalmente para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica” (26).

Karch y Lasagna publicaron en 1975 otra definición de RAM que coincide con la establecida por la OMS, aunque especifican que no se deben considerar como RAM los fallos terapéuticos, es decir, las reacciones derivadas de la falta de obtención del efecto que se pretende conseguir con la administración del medicamento.

La Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) asumió también la definición de RAM de la OMS, salvo que concretó más el término de “medicamento” haciendo constar explícitamente que el efecto perjudicial puede aparecer tras la administración de “una forma de dosificación de un medicamento o una fórmula magistral”. El documento de la SEFH señala que considera importante resaltar que las diferencias de formulación pueden entrañar cambios en la biodisponibilidad del principio activo e influir en la aparición de RAM, así como que la vigilancia de RAM es necesaria tanto para los medicamentos registrados como para las formulaciones magistrales.

Se debe puntualizar respecto al concepto de RAM de la definición de la OMS que se excluyen de la misma los efectos nocivos que resultan del uso inapropiado de los medicamentos, las intoxicaciones por sobredosificación accidental o intencionada y el incumplimiento de la prescripción.

La American Society of Hospital Pharmacy (ASHP) en un documento en el que recoge las directrices a seguir en los programas de farmacovigilancia para el seguimiento y notificación de RAM, las define como: “cualquier respuesta inesperada, no deseada, no intencionada a un medicamento que: 1) obligue a interrumpir el tratamiento (terapéutico o diagnóstico), 2) requiera cambiar el tratamiento, 3) precise modificar la dosis (excluyendo ajustes menores en la dosificación), 4) dé lugar al

ingreso del paciente en un hospital, 5) prolongue la estancia hospitalaria, 6) necesite tratamiento, 7) complique significativamente el diagnóstico, 8) afecte negativamente el pronóstico, ó 9) produzca una lesión temporal o permanente, incapacidad o muerte”. Asimismo señala que las reacciones alérgicas y las idiosincrásicas están incluidas en la definición anterior. En relación con definiciones anteriores, ésta es más restrictiva e introduce la idea de efecto inesperado y la consideración de la trascendencia de la reacción. En este sentido, puntualiza expresamente que excluye como RAM los efectos colaterales, a los que considera reacciones esperadas y conocidas, que no alteran el tratamiento del paciente, y son de frecuencia predecible y relacionadas con la dosis, como por ejemplo, la sequedad de boca producida por algunos antihistamínicos o las náuseas y vómitos producidos por los antineoplásicos. Al igual que la OMS, no considera como RAM los síndromes de las intoxicaciones accidentales y las sobredosificaciones.

En este sentido, la definición de la FDA incluye otros aspectos, considerando como RAM: “cualquier experiencia no deseada asociada con el uso de un medicamento, se considere o no relacionada directamente con él; incluye, por tanto, cualquier efecto colateral, daño, toxicidad o reacción de hipersensibilidad, o fallo de la acción farmacológica esperada”. Además, a efectos de notificación, la FDA recomienda que se comuniquen las sospechas de los acontecimientos adversos graves que incluyen aquellos casos que: “produzcan la muerte, pongan en peligro la vida (riesgo real de fallecimiento), den lugar a hospitalización o prolongación de la misma, causen incapacidad (significativa, persistente o permanente), malformaciones congénitas o requieran una intervención para prevenir un daño o una lesión permanente”.

En España, la Ley del Medicamento (Ley 25/90 de 20 de diciembre) establece la obligación, por parte de los profesionales sanitarios, de declarar los efectos inesperados o tóxicos para las personas o la salud pública que pudieran haber sido causados por los medicamentos. Por otra parte, la Orden Ministerial de 12 de noviembre de 1973, que constituye la base legal de la farmacovigilancia en nuestro país, establece como “de procedente comunicación” las reacciones que: “obliguen al ingreso del paciente en un hospital o prolonguen, agraven o compliquen su enfermedad; produzcan accidentes, malformaciones, enfermedades o intoxicaciones mortales o graves, ocasionen incapacidad laboral; produzcan reacciones alérgicas; determinen la utilización de medicamentos innecesarios para el tratamiento de la afección del paciente; fuercen a la supresión de la medicación o a que no se pueda administrar la

dosificación más eficaz, o afecten al paciente en complicaciones de menor intensidad pero que su estudio pueda ser de interés”.

Todas las definiciones expuestas anteriormente se centran en la atribución del efecto a un medicamento específico y resultan muy útiles cuando se trata de determinar el perfil de seguridad de un nuevo medicamento. Sin embargo, estas definiciones no incluyen los efectos nocivos causados por errores que pueden producirse durante el proceso asistencial, tales como la administración de una dosis incorrecta o por una vía de administración inapropiada (27), mientras que al clínico práctico, desde la perspectiva del manejo de sus pacientes y, por supuesto, a los propios pacientes les interesa una definición más amplia de reacción adversa que incluya cualquier acontecimiento no deseado que se pueda producir en el curso de un tratamiento farmacológico y que, por tanto, permita conocer y controlar todos los aspectos relacionados con la seguridad de los medicamentos.

Con frecuencia se utilizan otros términos como sinónimos de reacción adversa, cuyo concepto es diferente desde el punto de vista farmacológico, lo que ha contribuido a crear cierta confusión, especialmente entre lectores no iniciados. Cabe precisar que las reacciones adversas inducidas por medicamentos engloban distintos tipos de efectos que se distinguen fundamentalmente por los mecanismos que intervienen en su producción. Así, es posible considerar términos como los siguientes (28):

**Efectos colaterales.** Son aquellos efectos nocivos no deseados, debidos a la propia acción farmacológica del medicamento, que se producen tras la administración de dosis terapéuticas. Algunos ejemplos serían la sequedad de boca que causan los anticolinérgicos o la bradicardia producida por los bloqueantes  $\beta$ -adrenérgicos. Es decir, las propiedades farmacológicas de un medicamento están asociadas con dos tipos de efectos: unos deseables y buscados y otros indeseables cuyas consecuencias deben ser evitadas.

**Efectos secundarios.** Son aquéllos que se producen como consecuencia indirecta del efecto terapéutico buscado. Ejemplos de ello son la diarrea que puede presentarse tras la administración de tetraciclinas y otros antimicrobianos de amplio espectro, o la candidiasis oral que aparece durante el tratamiento con corticoides inhalados. La distinción entre efecto secundario y colateral no siempre es fácil y en ocasiones es simplemente académica.

**Reacciones de hipersensibilidad.** Son reacciones de naturaleza inmunológica que ocurren como resultado de una sensibilización anterior al fármaco o a productos químicos estructuralmente relacionados. Por lo

tanto, se precisa un contacto previo y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo. Su intensidad no está relacionada con la dosis administrada.

***Reacciones idiosincrásicas.*** Son aquellas reacciones que resultan de una sensibilidad peculiar de un individuo a los efectos de un fármaco, como consecuencia de alguna característica distintiva y propia del individuo, expresada como idiosincrasia. En sentido estricto, las reacciones de hipersensibilidad quedarían incluidas en este tipo, pero por lo general este término se utiliza exclusivamente para referirse a las reacciones de base genética, debidas a una dotación enzimática especial del individuo; por ejemplo, la apnea por suxametonio en individuos con pseudocolinesterasa plasmática anormal.



## CLASIFICACIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS

Se han utilizado distintas clasificaciones para catalogar las reacciones adversas en función de los mecanismos implicados en su producción. La clasificación más aceptada internacionalmente es la propuesta por Rawlins (29), quien diferenció las reacciones adversas atribuibles a fármacos en dos grandes tipos. Las reacciones de tipo 1 o tipo A que son aquéllas que corresponden a respuestas farmacológicas exageradas y predecibles a partir del perfil de actividad del fármaco, mientras que las reacciones de tipo 2 o tipo B son los efectos tóxicos inesperados, no relacionados con la dosis, diferentes de las acciones conocidas del fármaco.

Posteriormente, sobre la clasificación citada anteriormente, se han considerado dos tipos nuevos: los tipos C y D (30). Ello supone que, en la actualidad, las reacciones adversas se clasifiquen en los cuatro tipos siguientes:

**Reacciones de tipo A** (del inglés Augmented). Consisten en una respuesta “aumentada” o exagerada de un medicamento, administrado a las dosis terapéuticas habituales, relacionada primaria o secundariamente con sus acciones farmacológicas. Son, por tanto, reacciones predecibles y generalmente dependientes de la dosis. Algunos ejemplos serían la hemorragia por anticoagulantes o la somnolencia por ansiolíticos.

Su incidencia es elevada, sobre todo cuando se administran dosis elevadas, y tienden a presentarse con mayor frecuencia en ciertos subgrupos de población con factores predisponentes como ancianos, pacientes con enfermedades concurrentes, etc. Generalmente se trata de cuadros que no suelen poner en peligro la vida del paciente, y que mejoran rápidamente con la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Dado que son efectos esperados, normalmente se suelen identificar antes de la comercialización del fármaco y se incorporan a su ficha técnica.

**Reacciones de tipo B** (del inglés Bizarrrre). Son reacciones “raras”, en el sentido de que no se pueden explicar habitualmente a partir de las características farmacológicas del medicamento, por lo que son

impredecibles. No suelen depender de la dosis administrada y su aparición en relación con el momento de la exposición al fármaco es variable.

En una gran mayoría de estas reacciones intervienen mecanismos inmunológicos, pero también pueden ser debidas a una constitución genética atípica del paciente e implicar varios mecanismos. Cabe precisar que algunos autores utilizan el término de reacciones idiosincrásicas como sinónimo de reacciones de tipo B (31), pero no hay acuerdo sobre ello (32) y habitualmente este término se aplica sólo para designar a las reacciones determinadas genéticamente, como ya se ha mencionado con anterioridad.

La incidencia de las reacciones de tipo B es menor que la de las reacciones de tipo A, pero por lo general son clínicamente más graves y algunas pueden tener un desenlace fatal. No mejoran al reducir la dosis del fármaco y cuando la administración de éste se suspende, la mejoría suele ser gradual, pudiendo tardar bastante tiempo en desaparecer totalmente.

**Reacciones de tipo C** (del inglés Chronic). Son aquellas asociadas a tratamientos crónicos, es decir, que aparecen tras la administración prolongada durante meses o años de un medicamento, como la dependencia por benzodiazepinas o la nefropatía por analgésicos.

**Reacciones de tipo D** (del inglés Delayed). Son las reacciones adversas “retardadas” o diferidas provocadas por los medicamentos. Se trata de efectos que se manifiestan tiempo después de la administración del fármaco y, a diferencia de las reacciones anteriores, la exposición puede ser ocasional y no continuada. Incluyen la carcinogénesis y las alteraciones de la reproducción que abarcan tanto los procesos que afectan a la fertilidad, como las anomalías estructurales que se producen en el embrión en desarrollo y, por último, las alteraciones de la última fase del embarazo que pueden afectar a los diferentes sistemas y órganos del feto.

Las reacciones tipo B de baja incidencia, junto con algunas reacciones tipo C y las reacciones adversas diferidas resultan difíciles de identificar antes de la comercialización del fármaco, constituyendo el principal objetivo de los sistemas de farmacovigilancia (33).

## **MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE LAS REACCIONES ADVERSAS**

Los mecanismos implicados en la producción de las reacciones adversas son numerosos y están controlados por diferentes factores. Hay que destacar que muchas veces es difícil catalogar a una determinada reacción, por participar en su producción más de un mecanismo o porque éstos no se conocen suficientemente; en otros casos, resulta difícil explicar porqué una reacción adversa se produce en unos pacientes y no en otros.

Analizamos a continuación algunos mecanismos responsables de las reacciones adversas producidas por medicamentos (34).

## 1. Reacciones adversas de tipo A relacionadas con la dosis.

### 1.1. Modificaciones biofarmacéuticas.

*“Las píldoras pueden atravesar el estómago sin disolverse debido al estado del paciente, a la composición de la píldora o a la naturaleza de la cubierta”*

*Proctor, 1862.*

Durante décadas se consideró que todas las formas de dosificación que contenían cantidades análogas del mismo fármaco eran equipotentes cuando se utilizaban en la práctica clínica. La calidad de la formulación se definía por el contenido en principio activo, el grado de pureza de los componentes y la estabilidad química de los principios activos. Sin embargo, formas farmacéuticas elaboradas cumpliendo los requisitos técnicos y legales establecidos no resultaban terapéuticamente eficaces, lo que sugirió la existencia de la liberación del principio activo. Así, los criterios de eficacia clínica y biodisponibilidad se incorporaron progresivamente a los estándares de calidad exigibles en el desarrollo de nuevas formas de dosificación (35).

El Acta de la FDA de 1938 incorporó los criterios biológicos a los físicos y físico-químicos, como consecuencia de los resultados obtenidos en diversos estudios sobre la influencia de diferentes factores en la disgregación de formas sólidas. En 1948 la Farmacopea Británica (36) adoptó como oficial el ensayo de disgregación de comprimidos, propuesto poco después por la Farmacopea de Estados Unidos (37). Se trata de una primera aproximación de utilidad en la industria farmacéutica para asegurar la homogeneidad en los diferentes lotes de fabricación. Este mismo año, Sperandio estableció que la velocidad de disolución de los principios activos constituye un importante parámetro en el control de la biodisponibilidad. Entre 1953 y 1960 Campbell, Morrison y cols (38), pertenecientes al Departamento de Salud en Canadá, relacionaron el tiempo de disgregación con la biodisponibilidad de formas orales recubiertas. En los años 60 se analizaron los diferentes factores que influyen en la velocidad de disolución y se consideró a la

biodisponibilidad como un factor condicionante de la eficacia terapéutica (39).

Los cambios en las características biofarmacéuticas de las formas de dosificación pueden ocasionar reacciones de tipo A por modificar la biodisponibilidad o por producir cambios inesperados en la cinética de liberación de los principios activos. La biodisponibilidad está condicionada por diferentes factores entre los que destacan aquéllos que controlan la disgregación en las formulaciones sólidas y la disolución del principio activo. Algunos cambios en los componentes de la formulación o en las características de los principios activos que podrían considerarse irrelevantes pueden modificar la biodisponibilidad y producir cambios significativos en la respuesta. Son bien conocidas las consecuencias de la intoxicación por difenilhidantoína ocurrida en Australia y Nueva Zelanda en los años 60. La causa fue el cambio de un excipiente, la lactosa por fosfato calcico, que condujo a un incremento en la biodisponibilidad del agente antiepiléptico (40). En 1978 una reducción en el tamaño de las partículas de la digoxina, aceptado por un fabricante, provocó un fuerte incremento de la biodisponibilidad con síntomas de intoxicación digitálica en muchos pacientes lo que obligó a una reducción de la posología (41). Una situación similar, aunque de distinto signo se produjo recientemente en España como consecuencia de un cambio en el proveedor de levotiroxina que suministró la hormona sin micronizar. La levotiroxina es muy poco soluble en agua por lo que la magnitud granulométrica es un factor crítico para su disolución y absorción. El incremento del tamaño de partícula provocó un descenso de la biodisponibilidad de la hormona detectado en el control rutinario de los niveles de TSH en niños con hipotiroidismo idiopático. Numerosos pacientes manifestaron efectos adversos como depresión severa, somnolencia, aumento de peso, caída del cabello, etc. No utilizar levotiroxina micronizada supuso para los pacientes una pérdida del control de la enfermedad y el riesgo de presentar efectos cardiacos graves por cardiomiopatía e insuficiencia cardiaca (42-43).

Los problemas de bioinequivalencia de las formulaciones de levotiroxina a llevado a la FDA a requerir de los fabricantes nueva documentación y exigencias técnicas sobre la especialidad antes de agosto del año 2000 para continuar la producción industrial de este medicamento en sus distintas presentaciones.

Los progresos en formulación farmacéutica de estos últimos años ha llegado a plantear problemas de supraequivalencia que requieren una reducción en la dosificación para asegurar la equivalencia terapéutica en relación con formulaciones convencionales.

La introducción en terapéutica de una microemulsión de ciclosporina para administración oral a obligado a reconsiderar los criterios de bioequivalencia establecidos por la FDA y por la Unión Europea (44-45). Para mantener la capacidad inmunosupresora de la ciclosporina es preciso una reducción de la dosis del 40-60% respecto a la formulación de referencia, una disolución oleosa. La nueva formulación reduce significativamente la variabilidad inter e intraindividual lo que supone ventajas asistenciales con repercusión económica. Las guías sobre bioequivalencia no consideran aún las consecuencias que pueden derivarse de una menor variabilidad farmacocinética y de un mejor perfil de liberación (46-48).

En las formulaciones de liberación controlada puede producirse el fenómeno de “dumping” con el riesgo de reacciones adversas derivadas de la acumulación local del fármaco o de la absorción inmediata de una dosis que puede llegar a provocar cambios inesperados en la respuesta. El Osmosin® fue una formulación de liberación controlada de indometecina registrada en 1982 y diseñada para mejorar la tolerancia digestiva de este agente antiinflamatorio. Las cápsulas estaban diseñadas para liberar lentamente la indometacina mediante un mecanismo osmótico. Errores en el diseño de la formulación, no detectados durante su desarrollo, provocaron ulceraciones en la mucosa intestinal debidos a la liberación masiva del fármaco y de iones de potasio con poder corrosivo que se habían incorporado como excipiente. Las hemorragias digestivas fueron responsables al menos de 650 reacciones adversas graves y 20 muertes lo que provocó la retirada de la formulación en 1983 (49).

Los estudios de bioequivalencia deben asegurar un perfil de disolución que permita obtener los beneficios que justificaron el diseño de la formulación (50-51). Así mismo, las relaciones *in vivo/in vitro* hacen posible reducir o incluso eliminar la necesidad de los ensayos clínicos (52-55). En 1997 la FDA publicó una guía recomendada para el procedimiento abreviado de nuevas aplicaciones, destinada a formulaciones de liberación controlada para administración oral (56).

Los estudios *in vivo* están diseñados para asegurar que:

- El fármaco presente un perfil de liberación adecuado a los objetivos clínicos planteados
- La formulación no debe liberar el principio activo de forma inmediata
- Las formulaciones genéricas sean bioequivalentes de acuerdo con estudios en dosis únicas y en situación de “steady-state”
- La presencia de alimentos no provoque cambios en el perfil de liberación

Para alcanzar estos objetivos se han establecido tres tipos de estudios *in vivo*:

- Estudio en dosis única frente a una formulación de referencia en condiciones de ayuno
- Estudio en dosis única frente a la formulación de referencia comprobando los efectos de los alimentos
- Estudio en dosis múltiple en situaciones de ayuno y en presencia de alimentos

Los estudios de disolución *in vitro* deben tener en cuenta las siguientes precauciones:

- Determinar el porcentaje de fármaco disuelto en las primeras 2 horas para asegurar que la formulación no libera cantidades significativas
- Conocer los efectos de cambios en las condiciones de disolución para detectar los posibles efectos en la liberación debidos a la presencia de alimentos que incrementen la agitación gástrica y el tiempo de retención.

Los progresos que se han producido en el diseño de las formas de dosificación han permitido modificar el perfil biofarmacéutico de numerosos medicamentos con importantes implicaciones en la eficacia, seguridad y coste. Entre las aportaciones más significativas que han aparecido en los últimos años es preciso considerar a las formulaciones lipídicas de anfotericina B. Estas formulaciones surgieron ante la necesidad de disminuir los efectos adversos de la anfotericina B, manteniendo, como mínimo, la misma eficacia. Constituyen, por lo tanto, opciones para el tratamiento de infecciones fúngicas, ya que son menos tóxicas que la anfotericina B en tomas convencionales, permitiendo el uso de dosis más altas, con mayor seguridad y en consecuencia con un índice terapéutico más elevado (57-59).

Las formulaciones lipídicas ocasionan incrementos en la creatinina sérica inferiores a los que ocasiona la anfotericina B. Los incrementos de creatinina sérica causados por las formulaciones lipídicas, a dosis altas, afectan al 24-40% de los pacientes, frente al 43-65%, con anfotericina B. Cuando nos fijamos en el grupo de pacientes que duplican la creatinina sérica basal, esto ocurre en un 19-28% con las formulaciones lipídicas, dependiendo de la dosis empleada, frente a un 47-53% de los tratados con anfotericina B (dosis de 0,6-1 mg/Kg) (60-62).

El tiempo medio de tratamiento necesario para que aparezcan estos efectos con las formulaciones lipídicas, calculado mediante un análisis Kaplan-Meier, oscila entre 34 y 109 días, frente a los 10-31 días de tratamiento con anfotericina B convencional (63-65), cuando el criterio es

una subida hasta más de 1,5 mg/dL o 2,0 mg/dL, respectivamente, desde la situación basal. En el caso de utilizar como parámetro la duplicación de los niveles de creatinina sérica basal, el tiempo medio de tratamiento, con dosis altas de formulaciones lipídicas (5 mg/Kg), para que aparezca este efecto es de 41 días, frente a los 19 días de media con anfotericina B a dosis de 0,6-1 mg/Kg (66-67).

Esta mayor seguridad permite la administración de dosis más altas, que con anfotericina B convencional con, al menos, la misma eficacia, aunque la consecuencia final de esas dosis más altas es también una mayor eficacia.

En el caso de pacientes neutropénicos con infecciones fúngicas documentadas o sospechadas, las altas dosis de anfotericina B en formulaciones lipídicas son superiores a las convencionales, en cuanto a eficacia y seguridad, pudiendo constituir una terapia de elección en el tratamiento de las infecciones fúngicas invasivas, particularmente en pacientes en los que la enfermedad progresa (68-70).

Normalmente, se emplean cuando la anfotericina B ha ocasionado una nefrotoxicidad, la infección no responde a la anfotericina B u otros antifúngicos, existe una insuficiencia renal previa, o hay una intolerancia a la anfotericina B. Sin embargo existen casos en los que el tratamiento con las formulaciones lipídicas sería una muy buena alternativa, a la anfotericina B, como tratamiento de primera línea.

Uno de los aspectos que aún queda por valorar de estas formulaciones, y que sin duda, en todos los productos de alto valor añadido, debería realizarse, es el estudio de coste-beneficio y coste-utilidad, que nos ayudaría a completar los criterios de utilización. Los escasos estudios existentes (71-72) emplean los datos de trabajos publicados para la obtención de los porcentajes de respuesta y nefrotoxicidad y los datos de dosificación de sus centros y de duración de tratamientos. Estos estudios pueden ser considerados una primera aproximación.

Por ello sería conveniente la realización de estudios de coste-beneficio o coste-utilidad, frente al estándar de tratamiento antifúngico, es decir anfotericina B, empleando los datos de respuesta, nefrotoxicidad y otros efectos adversos, así como dosis y duración del tratamiento, del mismo grupo de pacientes para los que cuantificásemos los costes. Si el tamaño de la muestra no fuese lo suficientemente grande, se podría plantear el complementar estos datos con los publicados para pacientes en las mismas condiciones, por ello sería necesario segmentar estos estudios, al menos, por patologías como hematología, trasplante de órganos sólido, etc.

## 1.2. Modificaciones farmacocinéticas.

### 1.2.1. Variabilidad individual.

La respuesta obtenida cuando se administra una dosis fija de un medicamento es variable de unos pacientes a otros e incluso en un mismo paciente en el curso del tratamiento. Es posible, por tanto, obtener efectos terapéuticos, ineficacia e incluso respuestas tóxicas en el caso de medicamentos con estrecho margen terapéutico. La variabilidad inter e intraindividual es debida a diferentes factores que afectan a la relación entre la dosis administrada y la intensidad y duración de los efectos farmacológicos observados. Esta variabilidad presenta dos componentes: uno farmacocinético y otro farmacodinámico, aunque este es, con frecuencia, más difícil de caracterizar (73).

La variabilidad interindividual es bien conocida y justifica desde hace décadas los distintos esquemas posológicos utilizados en diferentes poblaciones de pacientes; niños, ancianos, pacientes con insuficiencia renal o hepática, etc.

La variabilidad intraindividual es menos conocida y con frecuencia es ignorada como causa responsable de la aparición de cambios inesperados en la respuesta que se manifiestan preferentemente en tratamientos crónicos. La determinación sistemática de las concentraciones séricas de algunos medicamentos sometidos a control en centros hospitalarios pone de manifiesto cambios, en ocasiones importantes, que pueden justificar respuestas erráticas (74-75).

La mayoría de los fármacos con estrecho margen terapéutico (digoxina, gentamicina, acenocumarol, etc.) presentan una baja variabilidad intraindividual. En las últimas décadas, aquellos medicamentos en investigación clínica que presentaban un estrecho margen terapéutico y alta variabilidad intraindividual no superaban los estudios en fase II ante las dificultades que plantearía establecer una posología segura y eficaz. Sin embargo los importantes progresos producidos en algunas áreas de la terapéutica farmacológica (cáncer, SIDA, transplantes, etc.) han obligado a aceptar una elevada variabilidad intraindividual en medicamentos con un estrecho margen terapéutico. En estos casos las consecuencias de fracaso terapéutico o toxicidad pueden ser fatales para el paciente.



Muchos medicamentos son ampliamente metabolizados en el organismo, siendo estos procesos de biotransformación la principal causa de la variabilidad individual tanto en la biodisponibilidad como en los parámetros que definen el proceso de eliminación.

La mayoría de los medicamentos que presentan una alta variabilidad interindividual son substratos de enzimas del subtipo CYP3, una de las tres principales subclases del citocromo P-450 o de la glicoproteína-P. Aunque los hepatocitos contienen elevadas concentraciones de citocromo P-450, estas enzimas han sido también localizadas en el retículo endoplasmático de diferentes tipos de células. En las células del intestino humano se han caracterizado cuatro subtipos de enzimas CYP3A (CYP3A3, CYP3A4, CYP3A5 y CYP3A7); estos enterocitos con citocromo P-450 se localizan próximos a la superficie de las microvellosidades del yeyuno. La contribución de estas enzimas en los cambios que se producen en la biodisponibilidad oral ha sido demostrada con ciclosporina y más recientemente con los inhibidores de la proteasa: indinavir, nelfinavir y saquinavir utilizados en el tratamiento del SIDA (76-77).

Para conocer la magnitud de los cambios que pueden producirse en el perfil farmacocinético como consecuencia del metabolismo intestinal es preciso analizar la variabilidad interindividual en la expresión de las enzimas CYP3A. Las concentraciones de CYP3A4 hepática y su actividad catalítica varían, al menos diez veces, entre diferentes individuos. Sin embargo, se desconoce la actividad de los enterocitos CYP3A4 para la mayoría de los medicamentos debido a las dificultades existentes para su determinación, ante la imposibilidad de recurrir a métodos no invasivos como el test del aliento de la eritromicina.

La participación de estas enzimas en el metabolismo de medicamentos y su influencia en los cambios de la biodisponibilidad pueden ser conocidos por manipulación farmacológica del CYP3A4 con inductores, como la rifampicina, el fenobarbital y la dexametasona, o inhibidores como la eritromicina, la cimetidina y el ketoconazol. La asociación saquinavir-ritonavir es ampliamente utilizada en pacientes VIH<sup>+</sup> cuando se incorporan al tratamiento los inhibidores de la proteasa. El ritonavir, por su efecto como inhibidor enzimático, provoca un incremento de 50 veces en el valor de área bajo la curva del saquinavir por bloqueo del efecto de primer paso. La mejora provocada en el perfil farmacocinético del saquinavir reduce su variabilidad interindividual, determinada a partir del área bajo la curva, del 68% al 20%. La asociación de ketoconazol al tratamiento con ciclosporina incrementa la biodisponibilidad oral de ésta entre un 22 y un 56%, lo que permite reducir

la dosis del agente inmunosupresor. La asociación con el ketoconazol incrementa también la biodisponibilidad oral de diversos citotóxicos, lo que puede permitir ampliar las posibilidades de la vía oral en el tratamiento del cáncer. Sin embargo, la utilización de estas asociaciones debe limitarse en lo posible debido a que los riesgos de una terapéutica combinada pueden superar a los beneficios potenciales (78-79).

La glicoproteína-P es una bomba de eflujo conocida por su participación en los mecanismos de resistencia en la quimioterapia del cáncer y que ha sido aislada de diferentes órganos y tejidos, incluyendo la mucosa intestinal. La biodisponibilidad oral de agentes citotóxicos como paclitaxel, docetaxel y vinblastina, agentes inmunosupresores como ciclosporina y tacrolimus, y antihipertensivos como flodipina, está limitada por la glicoproteína-P. Recientemente se ha comprobado la contribución conjunta del enzima CYP3A4 y de la glicoproteína-P en las modificaciones de la biodisponibilidad de la ciclosporina en pacientes con trasplante renal.

Para medicamentos con estrecho margen terapéutico es deseable una baja variabilidad interindividual y lo que es más importante una baja variabilidad en las dosis sucesivas durante el tratamiento.

La variabilidad farmacocinética se incrementa significativamente en medicamentos que presentan una biodisponibilidad oral baja. En los últimos años se han introducido en terapéutica numerosos medicamentos con un estrecho margen terapéutico y baja biodisponibilidad que se administran, por exigencias clínicas, por vía oral. Debido al incremento con respecto a la variabilidad se produce un mayor riesgo tanto de aparición efectos tóxicos como de fracasos terapéuticos. En el caso de la ciclosporina se ha podido establecer una asociación entre el diagnóstico previo de nefrotoxicidad producida por el inmunosupresor y la frecuencia de rechazo crónico. Cuando se manifiesta una alta variabilidad se reducen las dosis para evitar estas concentraciones tóxicas y se incrementa el riesgo de una exposición subterapéutica que facilita la respuesta de células-B que posiblemente son responsables del rechazo crónico.

La FDA ha incorporado la regla del 80/20 que reconoce la alta variabilidad farmacocinética que presentan muchos medicamentos y su importancia en los estudios de bioequivalencia. Utilizando un índice similar podría afirmarse que un coeficiente de variación intraindividual superior al 20% incluiría a aquellos medicamentos de especial control. En este grupo quedarían incluidos medicamentos como furosemida, nifedipina, defenilhidantoína, verapamil, atenolol, rifampicina, etc. (80).

El incremento en la biodisponibilidad oral y el previsible descenso de la variabilidad intraindividual deben contribuir a mejorar la eficacia y

seguridad de los tratamientos. Ello es posible mediante cambios en la estructura química del fármaco, o el diseño de nuevas formulaciones que modifiquen el perfil biofarmacéutico. Las formulaciones de liberación modificada tienen entre sus objetivos disminuir la variabilidad intraindividual y mejorar la seguridad del tratamiento.

*“Todo síntoma en el paciente anciano debería asociarse con el uso de medicamentos mientras no se encuentre otra causa”*

*Jerry Gurwitz, 1996.*

Distintas situaciones fisiológicas, especialmente los extremos de edad y la presencia de enfermedades asociadas, sobre todo las que afectan a las funciones hepática y renal, pueden alterar el perfil farmacocinético dando lugar a reacciones adversas.

En los ancianos confluyen una serie de características que los diferencian de otros grupos de edad y que determina que sean más frecuentes y graves los problemas de fracaso terapéutico y sobre todo de toxicidad como se recoge en la figura 1.

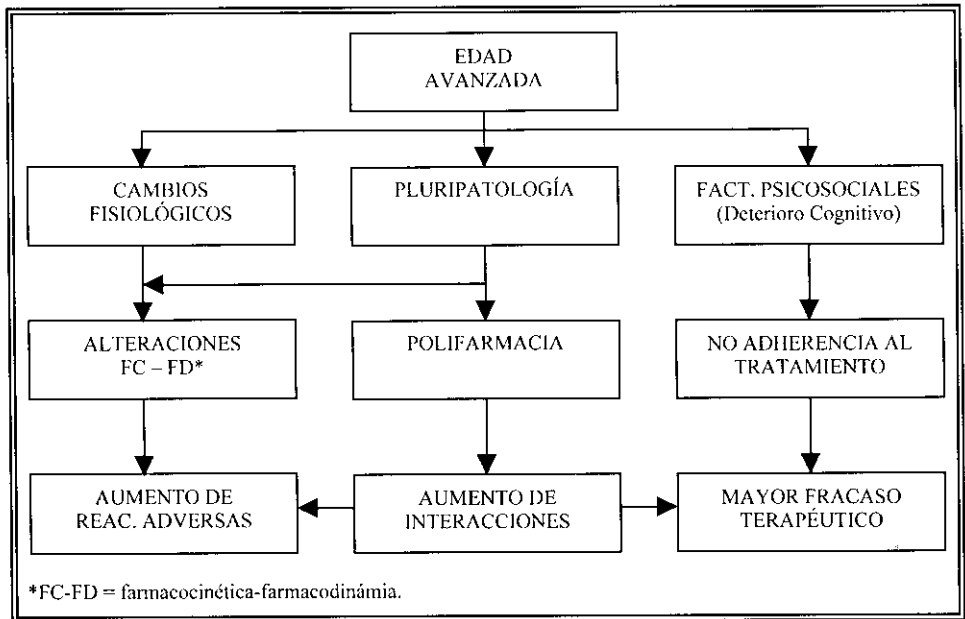


Figura 1. Modificación en la respuesta a los medicamentos en pacientes de edad avanzada.

Así, por una parte, en el anciano se producen cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que pueden modificar la respuesta al tratamiento. Por otra parte, la situación habitual de pluripatología, con el consecuente aumento en el número de fármacos prescritos y los factores psicosociales que rodean a la población geriátrica contribuyen al hecho, bien constatado, de una mayor incidencia de interacciones medicamentosas y de reacciones adversas, así como una menor adherencia al tratamiento.

El proceso de envejecimiento conlleva una serie de cambios fisiológicos en la composición corporal y en la capacidad funcional de los distintos órganos que se traducen en alteraciones de los procesos de disposición de los medicamentos; como consecuencia se pueden producir modificaciones en la eficacia o en la toxicidad de los fármacos administrados. Los cambios fisiológicos inherentes al envejecimiento se producen con distinta intensidad de un individuo a otro e incluso en el mismo individuo de un órgano a otro. El envejecimiento diferencial es responsable de un incremento de la variabilidad interindividual cuya consecuencia práctica en terapéutica es el hecho de no poder utilizar por sistema una determinada posología sin considerar la situación fisiopatológica del paciente. Para una misma edad cronológica, unos pacientes podrían considerarse como adultos de mayor edad, mientras otros tendrán que tratarse como un subgrupo de población claramente diferenciado desde el punto de vista cinético. Los procesos farmacocinéticos más afectados en el anciano son la distribución y sobre todo la eliminación (metabolismo y excreción) (81-83).

La absorción gastrointestinal es el proceso menos afectado por el envejecimiento. El anciano presenta un aumento del pH gástrico y un retraso del vaciamiento gástrico, así como una disminución de la motilidad y del flujo sanguíneo intestinal que hacen pensar en la posibilidad de que se modifique el proceso de absorción. Sin embargo estas alteraciones fisiológicas no tienen apenas repercusión clínica, habiéndose demostrado que la fracción de dosis absorbida para la mayoría de los fármacos no se modifica y que sólo la velocidad de absorción, en algunas circunstancias, puede ser algo menor. Solamente en aquellos fármacos con un acentuado efecto de primer paso puede verse incrementada la biodisponibilidad.

En el anciano se encuentran disminuidas el agua corporal total y la masa corporal magra, mientras que la proporción de grasa aumenta respecto al agua corporal total. Por este motivo, los fármacos que se distribuyen principalmente en el agua corporal total alcanzan concentraciones plasmáticas más altas en el anciano, especialmente si la

dosis se calcula, como es habitual, a partir del peso corporal total. En este caso para calcular la dosis de fármacos potencialmente tóxicos es conveniente utilizar el peso corporal ideal. Por otro lado, los fármacos con elevada liposolubilidad que se distribuyen extensamente en la grasa corporal pueden acumularse en el organismo lo que se manifiesta por un incremento en la semivida de eliminación.

El metabolismo de los fármacos tiene lugar principalmente en el hígado cuya capacidad de biotransformación depende especialmente de los sistemas enzimáticos y del flujo sanguíneo. En el anciano hay una disminución tanto de la masa hepática como de la actividad enzimática y, además, el flujo sanguíneo también se encuentra disminuido, por lo que la eliminación de los fármacos que sufren una extensa metabolización va a ser generalmente menor en los ancianos.

La disminución en la eliminación renal de los fármacos, incluso en ausencia de enfermedad renal, es la alteración farmacocinética más importante y mejor documentada en el anciano. El número de glomérulos, el flujo plasmático renal, la filtración glomerular y la secreción tubular activa disminuyen con la edad, observándose una reducción en el aclaramiento renal de los fármacos administrados, con una prolongación de la semivida de eliminación. Para ajustar la dosis se utiliza el aclaramiento de creatinina, ya que la creatinina sérica en el anciano no es válida como índice de la función renal, porque puede no modificarse o aumentar menos de lo esperado, debido a que se encuentra reducida la masa muscular y por tanto la producción de creatinina.

La disminución en la eficacia de los procesos de eliminación contribuye a un aumento de la incidencia de reacciones adversas por sobredosificación en la población geriátrica y motiva que se deben extremar las precauciones en el cálculo de los regímenes posológicos y el control del tratamiento. Con los psicofármacos y los anticoagulantes esta situación es crítica debido a la gravedad de los efectos adversos que pueden producir y a que los ancianos muestran también una mayor sensibilidad a estos fármacos para una misma concentración sérica (84).

Para establecer adecuadamente la dosis en el anciano es preciso considerar primero cual es el mecanismo prioritario en la eliminación del medicamento del organismo. Sería preciso extremar las precauciones en aquellos fármacos que se eliminan fundamentalmente por excreción renal. En segundo lugar, es preciso considerar el estado de salud y la edad del paciente. En este sentido, a efectos de dosificación y asumiendo que con frecuencia las líneas de separación no están bien definidas, se pueden establecer dos grupos de pacientes de edad avanzada: la persona mayor de 65 años, cuyas características funcionales se corresponden con su edad

cronológica, y la persona mayor de 80 años, debilitada o de alto riesgo, con pluripatología. En los primeros es conveniente adaptar la dosis especialmente para aquellos medicamentos que se excretan por vía renal y son potencialmente tóxicos. Este ajuste se realizaría a partir del grado de función renal del paciente, estimado mediante el aclaramiento de creatinina.

Por otra parte, el anciano debilitado, mayor de 80 años, va a presentar generalmente una función renal disminuida, con aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min. En consecuencia, por lo que respecta a la dosificación de fármacos, deben considerarse lo mismo que un adulto joven con insuficiencia renal moderada. En este caso la posología se debe modificar siguiendo alguna de las recomendaciones establecidas para conseguir la dosis en pacientes con insuficiencia renal, considerando un aclaramiento de creatinina de 30 a 50 mL/min (85).

En el paciente geriátrico sometido a tratamiento farmacológico debe prestarse una particular atención al perfil de tolerancia y a la aceptabilidad por el paciente con el fin de asegurar la adherencia al tratamiento. Estas consideraciones son las que en definitiva determinan el rendimiento terapéutico óptimo de los tratamientos farmacológicos en el anciano.

### 1.2.2. Optimización de la posología.

La individualización de las dosis es una práctica habitual destinada a mejorar la relación beneficio-riesgo en fármacos con estrecho margen terapéutico. La variabilidad en el perfil farmacocinético es, con frecuencia, la causa principal de modificaciones en la respuesta a un tratamiento farmacológico que va desde la ineficacia a la toxicidad severa. Algunos parámetros farmacocinéticos se relacionan mejor con la respuesta que con la dosis administrada, lo que proporciona un índice indirecto, pero fiable, para mejorar la eficacia y seguridad de los tratamientos (86-87).

La tabla 1 recoge los métodos utilizados para la optimización farmacocinética, incluyendo la información disponible y los procedimientos utilizados.

La mayoría de los medicamentos se dosifican en función del peso corporal aunque en algunos casos, como con los agentes citotóxicos, se recurre también a la superficie corporal. Aunque muchas funciones fisiológicas (gasto cardíaco, flujo de sangre hepática y renal, velocidad de filtración glomerular, etc.) se correlacionan con este parámetro no ocurre así con los parámetros que definen la disposición de los fármacos y especialmente su aclaramiento. Ello limita la utilidad de este método de dosificación estándar que ha sido sometido a críticas razonadas. A pesar

## I.- MÉTODOS “A PRIORI”

**Información:**

Valores medios de parámetros farmacocinéticos y características somatométricas de los pacientes: peso, superficie corporal, etc.

**Procedimiento:** • Cálculo de dosis en ecuaciones farmacocinéticas.

**Métodos poblacionales:**

**Información:**

Relaciones establecidas en la población entre parámetros farmacocinéticos y características fisiopatológicas: edad, patología, comedicación, etc.

**Procedimiento:** • Nomogramas  
• Estimación de parámetros individuales en modelos poblacionales y cálculo de dosis.

## II.- MÉTODOS ESTOCÁSTICOS

**Información:**

Datos de concentración sérica del fármaco en el paciente

**Procedimiento:** • Estimación de parámetros individuales por regresión y cálculo de dosis.

**Métodos bayesianos:**

**Información:**

Datos de concentración sérica en el paciente y parámetros farmacocinéticos poblacionales (valores medios y varianzas)

**Procedimiento:** • Estimación bayesiana de parámetros individuales y cálculo de dosis.

Tabla 1. Métodos de optimización farmacocinética.

de haberse demostrado las importantes variaciones a que conduce su uso, sigue siendo práctica habitual la dosificación en función de la superficie corporal de fármacos que presentan un estrecho margen de seguridad.

Actualmente se recurre a diferentes estrategias para optimizar la dosificación que están basadas en la aplicación de principios farmacocinéticos: Los métodos de dosificación "a priori" utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de la enfermedad que influyen en los parámetros farmacocinéticos (88-89). Estos métodos se utilizan habitualmente para el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal y, con mayores dificultades, en la insuficiencia hepática. La farmacocinética de poblaciones es de gran utilidad ante la posibilidad que ofrece de incluir diversas covariables que mejoran significativamente la capacidad de predicción. Así, estudios poblacionales realizados con docetaxel, un taxoide semisintético con gran actividad en diferentes tumores sólidos encuentra diferentes covariables predictivas de un descenso del aclaramiento plasmático: edad superior a 70 años, hipoalbuminemia, elevación de  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida y niveles elevados de las transaminasas. Debido a que existe una correlación entre el aclaramiento de docetaxel y el riesgo de neutropenia severa, estas características permiten identificar a los pacientes de riesgo y ajustar la dosis para prevenir los efectos adversos.

Un segundo grupo de métodos, denominados de control adaptado, están basados en realizar el ajuste de dosis utilizando los valores individuales de las concentraciones séricas de fármacos obtenidos en condiciones prefijadas. Para que las concentraciones séricas de un fármaco tengan utilidad clínica, es siempre necesario que la relación existente entre concentraciones y efectos farmacológicos, tanto terapéuticos como tóxicos sea conocida. Se denomina margen terapéutico al intervalo de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con la mínima toxicidad, en la mayoría de los pacientes. Conceptualmente, el margen terapéutico es un criterio estadístico que representa una combinación de curvas de probabilidad obtenidas a partir de estudios realizados en amplias poblaciones de pacientes. Por ello, los márgenes terapéuticos definidos para algunos fármacos no son aplicables ni a todos los pacientes ni a todas las situaciones clínicas. Los fármacos que cumplen los criterios que justifican la monitorización de las concentraciones séricas son diversos: agentes cardiovasculares, antibióticos, anticonvulsivantes, psicofármacos, inmunosupresores, citotóxicos, etc. (90-91).

En los últimos años se han realizado importantes progresos en la aplicación de principios farmacocinéticos en la dosificación de agentes



citotóxicos. Aunque la monitorización de metrotexato es una práctica habitual en los hospitales, es más reciente su aplicación a la dosificación de fluorouracilo, etopósido, melfalan y busulfan. Así, recientemente, se han podido relacionar las concentraciones séricas de busulfan con la aparición de la veno-oclusión hepática y con el pronóstico del trasplante de médula ósea (92-94).

Las especiales características de distribución que presentan algunos fármacos o las características de algunos compartimentos corporales, obligan a establecer relaciones entre la respuesta al tratamiento y las concentraciones tisulares o intracelulares. Así, las concentraciones intracelulares de un metabolito activo de la zidovudina, un antirretroviral ampliamente utilizado en pacientes VIH<sup>+</sup>, se ha asociado con la evolución de las células CD4. Esta relación ha sido utilizada para proponer un cambio en la dosificación que mejore la respuesta inmunológica de los pacientes sometidos a tratamiento.

Finalmente deben destacarse los métodos con sistema de ajuste “feedback”, basados en la aplicación de la farmacocinética poblacional que trata de sistematizar la información sobre la farmacocinética de un fármaco en grupos de pacientes y cuyos objetivos fundamentales podrían resumirse en los siguientes:

- Determinar el valor medio de los parámetros farmacocinéticos en distintos grupos de población.

- Identificar y valorar las relaciones cuantitativas que existen entre los diferentes factores demográficos, fisiológicos y de tratamiento.

- Evaluar la variabilidad inter e intraindividual del comportamiento farmacocinético que existe entre los individuos que componen la población.

Para caracterizar el perfil cinético de un fármaco en una determinada población es preciso definir y cuantificar tres tipos de parámetros poblacionales: los parámetros de efectos fijos, los parámetros de efectos aleatorios interindividuales y los parámetros de efectos aleatorios intraindividuales. Para conseguir la correcta caracterización de estos parámetros cinéticos es precisa información referente a las concentraciones que alcanza el fármaco en los fluidos biológicos así como definir a los pacientes según sus características demográficas y su situación clínica (95-96).

Los estudios farmacocinéticos convencionales en pacientes, especialmente en algunos subgrupos de población (pacientes críticos, niños, ancianos, etc.), presentan muchas dificultades. Ello ha dado lugar a una nueva metodología propuesta inicialmente por Sheiner en 1979 que utiliza modelos farmacostatísticos que facilitan la obtención de

parámetros farmacocinéticos poblacionales a partir de la información generada durante el cuidado rutinario de los pacientes o en el transcurso de los ensayos clínicos en fase III y IV. Un modelo farmacostatístico está constituido por un modelo estructural y un modelo estadístico. El primero incluye un modelo farmacocinético que describe la evolución de las concentraciones séricas predichas en función de los parámetros farmacocinéticos individuales. El modelo estadístico se diseña con el objeto de evaluar la magnitud de la variabilidad de los parámetros farmacocinéticos y de la variabilidad residual.

La caracterización de los parámetros farmacocinéticos de población tiene su aplicación más importante en el campo de la dosificación de medicamentos, tanto en el diseño del régimen inicial, “dosificación a priori”, como en la individualización de la posología mediante técnicas de estimación bayesiana. Cuando se establece un régimen inicial de dosificación interesa predecir las concentraciones séricas que se pueden alcanzar, así como la posibilidad de que éstas se sitúen fuera del intervalo terapéutico a fin de prever la necesidad y frecuencia de seguimiento del paciente. Habitualmente se utilizan los parámetros de efectos fijos para establecer las pautas de dosificación iniciales; no obstante, de esta forma se predice únicamente la curva media de concentraciones, de la cual puede diferir significativamente la evolución de las concentraciones del fármaco en un determinado paciente. Sólo el conocimiento de los parámetros de efectos aleatorios permite estimar en que medida puede desviarse del valor medio la concentración sérica que realmente se va a alcanzar en cada paciente. Se puede afirmar, por tanto, que los parámetros de efectos aleatorios interindividuales constituyen un indicador muy útil para la seguridad del fármaco, mientras que los parámetros de efectos aleatorios residuales permiten establecer límites de modificaciones mínimas en la dosificación y ayudan a identificar errores en la determinación de las concentraciones séricas.

En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias que facilitan la optimización de la posología a partir de la determinación de las concentraciones séricas de fármacos o de sus metabolitos. Las técnicas bayesianas han demostrado presentar la mejor capacidad predictiva y constituyen una aplicación del teorema de Bayes a la estimación de los parámetros farmacocinéticos individuales. Las bases de la aproximación farmacocinética de Bayes fue propuesta por Sheiner (97) y el método fue implementado en un ordenador por Peck y cols (98). Actualmente los métodos bayesianos están incorporados en diversos programas informáticos de farmacocinética clínica. En esencia, este método combina la información de los parámetros farmacocinéticos de población con los

datos de las concentraciones séricas determinadas en el paciente para obtener las estimadas de los parámetros farmacocinéticos individuales. Este proceso puede repetirse a medida que se dispone de más información hasta que las concentraciones séricas observadas y la respuesta clínica se consideren aceptables. La correcta implementación de estas técnicas bayesianas requiere disponer de estimadas exactas y precisas de los tres tipos de parámetros de población que caracterizan el comportamiento cinético del fármaco. Es importante considerar que las estimadas de estos parámetros deberán ser obtenidas a partir de datos procedentes de poblaciones específicas de pacientes de características similares a las de la población sobre la que se aplican las técnicas bayesianas. La farmacocinética de poblaciones proporciona un instrumento esencial y con enormes perspectivas de futuro ya que permitirá considerar todas aquellas covariables que hayan demostrado influir significativamente en la cinética de disposición del fármaco. Con ello se debería conseguir un descenso de la variabilidad de las concentraciones predichas y por tanto asegurase una optimización de la posología.

Estos métodos han sido aplicados en diferentes campos de la terapéutica y especialmente en el tratamiento de las enfermedades infecciosas en pacientes de UCI, grandes quemados, pacientes hematológicos, etc., en la depresión y la epilepsia. Recientemente se han incorporado a la individualización posológica de agentes citotóxicos, inmunosupresores, agentes antiulcerosos, etc. (99-101)

### 1.2.3. Interacciones farmacológicas.

Las interacciones farmacológicas pueden ser responsables de cambios significativos en el perfil de seguridad de los medicamentos y representan, según los estudios, del 2 al 4% de las reacciones adversas de relevancia clínica (102). Estos acontecimientos adversos pueden ser de nueva aparición o tratarse de un incremento en la incidencia o severidad de efectos adversos previamente detectados en los ensayos clínicos. Su aparición puede atribuirse a modificaciones en las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas. En las primeras se llega a producir un incremento de las concentraciones séricas y tisulares que pueden desencadenar efectos similares a las que se producen en las intoxicaciones agudas o crónicas como consecuencia de una sobredosificación. Las interacciones farmacodinámicas suelen producirse cuando se asocian medicamentos que actúan sobre los mismos receptores o sistemas fisiológicos. Una interacción muy frecuente de este tipo es la que afecta a los depresores del sistema nervioso central como benzodiazepinas,

antihistamínicos, fenotiazinas, etc. Así mismo, las alteraciones del equilibrio electrolítico inducidas por un fármaco pueden potenciar la toxicidad de otro, como ocurre con los efectos de los digitálicos o de los relajantes musculares debido a la hipopotasemia desencadenada por diuréticos o anfotericina B. Las interacciones farmacodinámicas suelen clasificarse en aditivas (ej. bloqueo del nodo AV con metoprolol y diltiazem), antagonicas (ej. efecto de naloxona en la intoxicación por opioides) y sinérgicas (ej. asociación de aminoglucósidos y betalactámicos en el tratamiento de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*) (103).

Entre las interacciones farmacocinéticas con relevancia clínica destacan aquéllas que se producen como consecuencia de la inhibición de las enzimas responsables del metabolismo de medicamentos, principalmente CYP2C19, CYP3A4, CYP2D6, CYP3A4 y CYP2C19. La inhibición enzimática que se manifiesta cuando se produce la administración simultánea de dos o más fármacos es dosis-dependiente, frecuentemente selectiva y en general reversible. La mayoría de los inhibidores reversibles contienen nitrógeno en su molécula, incluyendo imidazoles, piridinas y quinolinas. Estos componentes se unen al grupo prostético y a la región lipofílica de la enzima bloqueando la actividad enzimática. Por ello, la potencia de un inhibidor depende de su liposolubilidad y de la fuerza de la unión con el grupo prostético de la enzima (104-107).

La importancia clínica de la inhibición enzimática depende de diferentes factores, entre los que destaca el margen terapéutico del fármaco implicado. Los pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes, antidepresivos o fármacos cardiovasculares presentan un riesgo superior que cuando los medicamentos presentan un amplio margen terapéutico. Los efectos desencadenados por las interacciones son, con frecuencia, bien controlados aunque, en algunas ocasiones, pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente. Un ejemplo bien conocido se produjo con el mibefradilo, un bloqueante de los canales de calcio tipos T y L, que fue retirado del mercado en junio de 1998, un año después de su introducción en terapéutica. El mibefranilo inhibía el CYP3A4 interfiriendo con el metabolismo de 25 fármacos de uso habitual como digoxina, varapamilo, diltiazem, etc. Poco después de su retirada fueron publicados cuatro casos de shock cardiogénico, uno de ellos fatal, en pacientes en tratamiento con mibefranilo junto a un  $\beta$ -bloqueante en los que se había decidido el cambio a un calcioantagonista dihidropiridínico para un mejor control de la presión arterial. Debido a la larga semivida de eliminación del mibefradilo, de 17 a 25 horas, se precisa un periodo de 10 a 12 días antes de iniciar el tratamiento alternativo. Los efectos de esta

interacción son graves y requieren tratamiento urgente de la depresión miocardiaca e hipotensión con glucagón, calcio, vasopresores y agentes inotrópicos (108).

Los acontecimientos adversos producidos a consecuencia de las interacciones deben ser evitados adoptando algunas precauciones, incluyendo el uso de otras alternativas terapéuticas con la misma indicación. No obstante siempre es preciso valorar si el riesgo potencial de la interacción supera los posibles beneficios clínicos de la asociación de dos o más medicamentos.

Las interacciones en las que se ha visto implicada la terfenadina llevaron a su retirada en algunos países y a la adopción de precauciones en otros, así como a la necesidad de valorar tratamientos alternativos.

La terfenadina es un antihistamínico no sedante ampliamente utilizado en el tratamiento de las rinitis estacionales y otros procesos alérgicos. Desde su introducción en terapéutica en 1976, se asoció su uso con numerosos casos de arritmias cardiacas con alta mortalidad (109-110). La cardiotoxicidad se producía no sólo en casos de sobredosificación sino cuando se utilizaba a dosis terapéuticas debido a la existencia de otros factores de riesgo. La terfenadina administrada por vía oral es metabolizada de forma prácticamente completa, por efecto del “primer paso”, en un metabolito activo, la fexofenadina. Este metabolito carece, sin embargo, del efecto despolarizante de la terfenadina cuya potencia es similar a la quinidina. Por tanto, si se produce un bloqueo metabólico y la terfenadina alcanza inalterada la circulación sistémica se provoca una prolongación en el intervalo QT del electrocardiograma. Con ello se predispone al paciente a arritmias ventriculares, filtración ventricular y muerte. Los principales factores que pueden desencadenar este efecto son los siguientes:

- a) Fármacos o nutrientes que inhiben el enzima CYP3A4 responsable de la biotransformación de la terfenadina (ej. claritromicina, eritromicina, ketoconazol, fluconazol, etc.).
- b) Fármacos pro-arrítmicos, como sotalol, quinidina, etc.
- c) Algunas características del paciente, como enfermedades cardiacas o hepáticas, prolongación congénita del intervalo QT, hipopotasemia, hipomagnesemia, etc.

La terfenadina fue retirada en diversos países europeos y en los E.E.U.U. y Canadá. En España no se ha retirado, aunque se han incluido algunas precauciones sobre su uso, a pesar de disponer de encuestas que demuestran que los consejos dirigidos al paciente no alcanzan al 50% de la población.

Ante el riesgo potencial que representa esta interacción es preciso recurrir a alternativas terapéuticas de mayor seguridad como son los antihistamínicos que carecen de efectos cardiotoxicos. La clorfeniramina sería una buena opción por su baja toxicidad, duración de efectos prolongada (1-2 días) y por presentar un efecto antiprurítico mayor que los antihistamínicos no sedantes. La clorfeniramina provoca una sedación moderada cuando se administra a las dosis habitualmente recomendadas (4 mg/4-6 horas). No obstante, estudios clínicos recientes han demostrado que dosis muy inferiores (8 mg al acostarse) logran un bloqueo próximo al máximo de los receptores de la histamina y una eliminación de forma prácticamente completa la sedación (111).

Otra posibilidad es recurrir al metabolito activo de la terfenadina, que actúa selectivamente sobre los receptores H<sub>1</sub> de la histamina, sin interaccionar con los receptores anticolinérgicos, ni  $\alpha_1$ -adrenérgicos. Su mayor polaridad en relación a la terfenadina le confiere una menor capacidad de difusión a través de la barrera hematoencefálica, por lo que produce una menor sedación. Así mismo, impide la interacción con los canales de potasio del miocardio, por lo que no posee efectos arritmogénicos (112). Su absorción oral es rápida y su semivida de 14 h permite la administración en dosis única diaria. La fexofenadina, a diferencia de terfenadina y astemizol, se elimina en su mayor parte inalterada, y la fracción que se metaboliza, aproximadamente el 5%, no lo hace por el CYP3A4, sino por otras enzimas. Esto evita interacciones con una gran variedad de fármacos inhibidores de este sistema, como por ejemplo ketoconazol o eritromicina.

La fexofenadina presenta una eficacia similar a la de terfenadina, tanto en rinitis alérgica estacional (dosis de 120 mg/día) como en urticaria idiopática crónica (dosis de 180 mg/día). Todavía se dispone de pocos estudios comparativos de este fármaco con otros antihistamínicos de segunda generación.

La fexofenadina aparece como resultado de la búsqueda de un mejor perfil beneficio/riesgo en el grupo de los antihistamínicos; ya que con una ligera variación estructural, se ha logrado disminuir la toxicidad potencial de terfenadina manteniendo una eficacia similar (113).

La decisión de mantener una asociación de dos o más medicamentos puede estar apoyada en que sus beneficios superan a los riesgos potenciales para el paciente. El riesgo de miopatía o rhabdomiolisis se incrementa notablemente cuando los inhibidores de la hidroximetilglutaril-CoA reductasa (HMG-CoA reductasa) (lovastatina, simvastatina, etc.) se asocian a ciclosporina, eritromicina, genfibrozilo, ácido nicotínico, etc. principalmente como consecuencia de la inhibición del CYP3A4. Esta

interacción es confirmada por un descenso marcado en la colesterolemia, elevación de algunas enzimas y niveles séricos elevados del fármaco en el que se ha producido una inhibición del metabolismo.

En pacientes de alto riesgo con diversos trastornos vasculares como estenosis carotídea, enfermedad vascular periférica, angina y aneurisma de aorta se pueden presentar hipertensión e hiperlipemina junto a otros factores de riesgo. Con frecuencia en estos pacientes no es posible controlar la hiperlipemia con los inhibidores de la HMG CoA reductasa precisando la asociación con ácido nicotínico, si no hay historia de diabetes o gota, o un fibrato como genfibrozilo.

Los pacientes con angina y estenosis carotídea presentan un riesgo superior al 10% anual de presentar un proceso coronario que puede ser reducido en un 40% por el tratamiento farmacológico. Este efecto es muy superior al que puede producirse a consecuencia de la interacción cuya incidencia no supera el 1%, es grave sólo en casos excepcionales, puede ser detectado en controles de laboratorio y es reversible cuando se interrumpe el tratamiento (114).

Los acontecimientos adversos producidos a consecuencia de las interacciones farmacológicas han estimulado la necesidad de conocer las implicaciones clínicas que se derivan de las diferencias en el potencial de interacciones que presentan diversos fármacos con las mismas o similares indicaciones. Muchos de los progresos que se han producido en diferentes áreas de la terapéutica son consecuencia de la aparición de nuevos medicamentos con una eficacia similar sobre los tratamientos disponibles pero con un margen terapéutico más amplio, un mayor perfil de tolerancia y un riesgo menor de producir interacciones. El desarrollo de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) es un buen ejemplo del uso de estrategias adecuadas para conseguir un mejor control del tratamiento de la depresión (115-117).

El grado de inhibición enzimática es función de la potencia de un fármaco para inhibir el enzima y de la concentración que se alcanza para una dosis determinada. Por ello el potencial de interacciones de los ISRS se asocia con algunas propiedades farmacocinéticas específicas como el efecto dosis-dependiente y la larga semivida de eliminación para paroxetina y fluoxetina. Por el contrario, la sertralina no inhibe su aclaramiento, la semi-vida de eliminación no se modifica en un amplio margen de dosis y los incrementos de dosis producen cambios proporcionales en las concentraciones séricas.

Las diferencias que presentan los ISRS sobre los citocromos P-450 han sido conocidas de forma progresiva y en ocasiones inesperada durante el uso clínico de estos medicamentos. Ello ha sido debido a la falta de

métodos para detectar las posibles interacciones durante los estudios preclínicos o en las fases iniciales de la investigación clínica. En la actualidad se han incorporado diferentes métodos para conocer el potencial de interacciones de nuevos medicamentos en desarrollo (118).

Para poder predecir las posibles consecuencias de una interacción producida como resultado de los cambios en la capacidad de biotransformación de los medicamentos es preciso identificar los enzimas implicados y la contribución relativa de las diferentes vías metabólicas.

En algunos casos diferentes reacciones metabólicas están provocadas por un único enzima, mientras que en otros casos pueden estar implicados diversos enzimas en una sola reacción metabólica. Así, en el metabolismo del indinavir, un inhibidor de la proteasa, el CYP3A4 cataliza cuatro reacciones de oxidación: N-oxidación, N-desulfuración, indano hidroxilación y fenil hidroxilación para producir seis metabolitos en microsomas hepáticos humanos. Por el contrario, en la reacción de S-oxidación de las fenotiazinas están implicados el CYP2A6, CYP2C8 y el CYP2D6. La disponibilidad de anticuerpos e inhibidores químicos permite identificar los isomorfos CYP implicados en el metabolismo de medicamentos. Así mismo los progresos que se han producido en la instrumentación analítica han facilitado la caracterización del perfil de biotransformación de los medicamentos en el organismo.

Algunos métodos hacen posible predecir la capacidad para producir interacciones a partir de la estructura química del fármaco y de la caracterización de las pautas de unión con las enzimas implicadas en su metabolismo. La aplicación de la modelización molecular y el análisis cuantitativo de la relación estructura-actividad (QSAR) han permitido conocer la relación entre la estructura tridimensional de las fluoroquinolonas y su capacidad de inhibición sobre el CYP1A2.

El uso de sistemas enzimáticos *in vitro*, como son los microsomas hepáticos, enzimas purificados, líneas celulares, etc. (119), presentan algunas ventajas, aunque sus resultados deben ser interpretados con precaución debido a la discrepancias que pueden producirse en relación con los estudios *in vivo*. Estas diferencias son atribuidas a la influencia de la concentración del medicamento en el metabolismo, a la necesidad de mecanismos de activación de algunos inhibidores o a la adaptación del organismo al efecto de algunos fármacos que no se produce en las experiencias *in vitro*.

La extrapolación *in vitro/in vivo* se ve dificultada por la influencia de algunos parámetros farmacocinéticos como la biodisponibilidad, el aclaramiento intrínseco o la fijación proteica y por parámetros fisiológicos como el flujo de sangre hepático.



Cuando se analizan las consecuencias de la inhibición enzimática en las concentraciones séricas del fármaco se deduce que el valor del área bajo la curva tras la administración oral ( $AUC_{oral}$ ) es independiente del flujo de sangre hepático, mientras que el  $AUC_{IV}$  está condicionado por el aclaramiento intrínseco, el flujo de sangre hepático y la fracción no unida a las proteínas séricas. Así, un descenso del aclaramiento intrínseco provoca un incremento proporcional en el AUC después de la administración oral con independencia del aclaramiento del fármaco. Sin embargo, en la administración intravenosa el descenso del aclaramiento intrínseco afecta especialmente al valor de AUC de fármacos con bajo aclaramiento mientras que cuando el aclaramiento es alto, el aclaramiento hepático está limitado por el flujo de sangre hepático. En consecuencia, el efecto de la inhibición enzimática *in vivo* depende del fármaco implicado, de su aclaramiento y de la vía de administración utilizada (120).

El potencial de interacciones puede ser evaluado directamente en humanos o pacientes recurriendo a diferentes tests, como el del aliento de eritromicina o el del dextrometorfano. En el primero es posible medir la actividad de CYP3A4 en condiciones similares a las que se producen durante el tratamiento. A partir del  $CO_2$  expirado es posible calcular la constante de inhibición a dosis terapéuticas y predecir los posibles riesgos que pueden derivarse con el uso clínico del medicamento (121-124).

La determinación del fenotipo CYP2D6 puede ser conocida a partir de las concentraciones en orina o suero del dextrometorfano y de su derivado demetilado. La combinación de estos resultados con los del fenotipado o genotipado permiten predecir las posibles interacciones de las que pueden derivarse riesgos en la práctica clínica.

### **1.3. Modificaciones farmacodinámicas.**

Las reacciones adversas tipo A pueden producirse también por modificaciones farmacodinámicas. En este caso, factores genéticos así como distintas situaciones fisiológicas (edad, embarazo, etc.) y patológicas (hepatopatías, alteraciones electrolíticas, insuficiencia renal, etc.) pueden alterar la respuesta tisular a la acción de los fármacos y aumentar el riesgo de padecer reacciones adversas (125).

Las tecnologías genómicas están siendo cada vez más utilizadas por las industrias biotecnológicas y farmacéuticas con el fin de identificar los mecanismos de las enfermedades y acelerar el descubrimiento de nuevos fármacos. En combinación con técnicas químicas se están utilizando estas tecnologías para el desarrollo de nuevas moléculas activas. Más del 90%

de las nuevas moléculas que inician el desarrollo preclínico nunca alcanzan la clínica, debido a una eficacia insuficiente o a un perfil de toxicidad inaceptable. Incluso tras los ensayos clínicos iniciales realizados en algunos pacientes todavía existe riesgo de toxicidad inesperada en una pequeña parte de la población, como ocurrió con fenfluramina o terfenadina y más recientemente con mibefradilo.

La farmacogenética estudia las variaciones genéticas subyacentes a las diferentes respuestas a los fármacos. Los estudios farmacogenéticos han establecido la importancia de las enzimas polimórficas responsables del metabolismo de los fármacos, tales como el CYP2D6, miembro de la superfamilia del citocromo P-450, en la respuesta diferencial de los pacientes a los fármacos.

Recientemente, se han identificado factores genéticos tanto a nivel de la diana farmacológica como del mecanismo de enfermedad. Así, la ApoE4, un alelo del locus de la apolipoproteína E, no sólo se correlaciona con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad de Alzheimer sino que también predice una respuesta disminuida al tratamiento con inhibidores de la colinesterasa. En la tabla 2 se presentan otros ejemplos de polimorfismo de genes relacionados con enfermedades que predicen la respuesta a determinados fármacos (126).

Enfermedades como el cáncer, aterosclerosis y los trastornos neurodegenerativos, todas con diferentes condiciones pero con un punto final clínico similar, tienen distinta etiología y diferente respuesta al tratamiento; esta es la hipótesis subyacente de los estudios farmacogenómicos.

Para los estudios farmacogenómicos se ha utilizado la metodología del genotipaje del DNA, que incluye tanto estudios de unión como de asociación. Los estudios de unión relacionan la herencia de una región cromosómica particular con la herencia de una determinada enfermedad en individuos de la misma familia. Los estudios de asociación correlacionan la presencia de una región cromosómica con un rasgo, enfermedad o respuesta farmacológica en individuos no emparentados. Para los estudios de unión se necesitan aproximadamente 500.000 genotipos, equivalentes a 1.000 miembros de una familia con 500 marcadores microsatélites, mientras que para los estudios de asociación se requieren 100 millones de genotipos equivalentes a 1.000 individuos con 100.000 marcadores. Sin embargo, los datos de respuesta a fármacos son muy difíciles de obtener a partir de miembros de una misma familia. Esto, junto a otras consideraciones tecnológicas hace que se prefieran utilizar los estudios de asociación a través de *polimorfismos de nucleótidos únicos*

<b><u>MECANISMOS Y GENES</u></b>	<b><u>EFEECTO FARMACOGENÉTICO</u></b>
<b>Metabolismo de fármacos</b>	
N-Acetiltransferasas (NAT1 y NAT2)	El fenotipo de acetiladores lentos (40-60% de los caucásicos) procede de 3 alelos principales en NAT2 y presenta un aclaramiento reducido, asociado a toxicidad, de muchos fármacos: isoniazida, fenelzina y procainamida
CYP2D6	Defecto en CYP2D6 da lugar al fenotipo de metabolizadores lentos (5-10% de los caucásicos). Metaboliza menos del 25% de todos los fármacos, incluyendo muchos fármacos cardiovasculares y antipsicóticos.
<b>Diana farmacológica</b>	
Receptor de la 5-HT <sub>2a</sub>	Polimorfismos en el promotor y en la región codificadora de este receptor se han relacionado con la eficacia del tratamiento con clozapina.
Timidilato sintetasa (TS) Dihidrofolato reductasa (DHFR)	Sobreexpresión de estas enzimas son mecanismos por los cuales las células tumorales adquieren resistencia a antimetabolitos tales como 5-FU y metotrexato.
<b>Mecanismo de la enfermedad</b>	
Apolipoproteína E	El alelo ApoE4 está asociado con un riesgo elevado del desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y menor respuesta al tratamiento con tacrina.
Proteína transportadora de colesterol ester la Lipoproteína lipasa β-fibrinógeno	Polimorfismo en los tres genes se han asociado con una progresión de aterosclerosis y respuesta a pravastatina, inhibidor de la HMGCoA reductasa.

Tabla 2. Polimorfismo de genes relacionados con enfermedades que predicen la respuesta a determinados fármacos.

(SNPs). Los SNPs son simples sustituciones de bases apareadas que ocurren dentro y fuera del genoma( 127).

En los próximos años la rápida acumulación de secuencias humanas de RNAm y se dirigirá a la identificación de miles de SNPs para los estudios de asociación genómicos. Sin embargo, todavía existen peligros potenciales y algunas limitaciones como la heterogeneidad alélica. En poblaciones abiertas, los alelos múltiples en varios genes, a menudo, son la base del componente hereditario de un rasgo. En estudios de unión todos los alelos en un locus particular contribuyen a la señal, mientras que estudios de asociación detectarían la contribución de un alelo único. Consecuentemente, las asociaciones se detectan con marcadores cercanos en enfermedades con alelos comunes, como la fibrosis quística o la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, genes con alelos muy poco frecuentes, como LPL, no pueden ser detectados por estudios de asociación. El éxito de esta investigación dependerá del riesgo relativo específico de la población asociado a cada alelo de respuesta a fármaco. Alelos con un riesgo relativo fuerte, tales como ApoE4 para la enfermedad de Alzheimer en la población caucasiana pueden ser detectados en estudios genómicos.

Las consecuencias fenotípicas del polimorfismo que afectan a la respuesta farmacológica están asociadas, presumiblemente, con cambios a nivel del RNA y de las proteínas. El análisis transcripcional proporciona otra aproximación para identificar marcadores farmacogenómicos. Las aplicaciones farmacogenómicas basadas en los perfiles de transcripción incluyen el análisis de los tejidos de los pacientes en respuesta a la terapia durante los ensayos clínicos.

Los estudios basados en la expresión parecen ser especialmente apropiados en los cánceres ya que el RNA puede ser obtenido de muestras de biopsias y de cirugía. Esta tecnología detecta rápidamente los cambios somáticos asociados al desarrollo de algunos tumores y su respuesta a la quimioterapia. Así, los cambios somáticos asociados a la terapia incluyen amplificación del oncogén erb-B2, el cual predice una buena respuesta a la terapia con CMF (ciclosfosfamida, metotrexato y 5-Fu) en el cáncer de mama (128). En otras enfermedades, los perfiles de transcripción pueden ser utilizados para identificar genes candidatos; así, por ejemplo, el perfil de transcripción de células inflamatorias y epiteliales de alvéolos bronquiales pueden identificar marcadores candidatos a la respuesta a la terapia del asma.

Los genes candidatos podrían ser explorados o examinados por polimorfismo ya que podrían estar presentes en un gran porcentaje de pacientes. Alternativamente, la expresión de los genes que predicen

respuesta a fármacos podrían ser ensayados de forma rutinaria a nivel proteico, mediante test basados en anticuerpos, en suero o en esputo.

Las áreas actuales de desarrollo tecnológico en cuanto a perfiles de transcripción incluyen protocolos de amplificación del RNA que permite el uso de muy bajas cantidades del material de partida, como el obtenido por microdissección por captura con láser, y facilita el aislamiento de células individuales de material contaminado en muestras clínicas heterogéneas. Se requiere, a su vez, el desarrollo de dispositivos y sistemas asociados a imagen para mejorar la sensibilidad.

Para muchas aplicaciones farmacogenómicas y diagnósticas las proteínas continúan siendo los marcadores de elección. La relativa estabilidad de las proteínas en muestras clínicas y el uso de técnicas con ELISA permiten la utilización práctica de estos marcadores de forma sencilla. El análisis proteico de muestras clínicas a gran escala puede ser llevado a cabo por PAGE en dos dimensiones (2D-PAGE), acoplado a un espectrómetro de masas para la identificación proteica. Los estudios proteómicos pueden surgir muy pronto para la identificación directa de marcadores farmacogenómicos altamente predictivos en sangre y otros fluidos corporales. En poco tiempo los farmacogenómicos serán usados estratégicamente para optimizar las predicciones de los efectos de los fármacos en el hombre.

Los expertos clínicos siempre han reconocido las variaciones interindividuales en cuanto a la expresión de la enfermedad y la respuesta a los fármacos. El arte de la medicina consiste en identificar y superar estas variaciones. Los estudios farmacogenómicos han supuesto el primer intento para establecer la base científica de tales variaciones.

Entre los factores fisiológicos pueden ser responsables de cambios en la respuesta a fármacos por alteraciones farmacodinámicas posiblemente el más importante sea la edad. Los niños y los ancianos experimentan respuestas anómalas a los medicamentos que no pueden ser interpretadas por cambios en el perfil farmacocinético.

La maduración de varias regiones neuroanatómicas y sistemas neurotransmisores se produce a tiempos diferentes durante el desarrollo y ello afecta a la respuesta de los fármacos psicotrópicos. Hace más de 15 años Lander descubrió a la serotonina (5-HT) como una potencial "señal de desarrollo" al establecer diferencias en la función en cerebros maduros e inmaduros. La depleción neonatal de 5-HT con p-clorofenilalanina retrasa la iniciación de la neurogénesis en aquellas regiones donde actúa la 5-HT, mientras que la estimulación con 5-metoxitriptamina produce efectos dosis-dependientes en el desarrollo sinóptico. Los receptores de la serotonina alcanzan su mayor nivel en el periodo fetal o al inicio de la vida

postnatal y descienden hasta el periodo adulto. Para algunos subtipos de receptores el mayor número se produce durante el desarrollo del cerebro cuando las sinapsis funcionantes no están aún presentes. Los receptores 5-HT<sub>1A</sub> son muy abundantes durante el desarrollo y frecuentemente se localizan en regiones de las que están ausentes en el cerebro adulto. Estos receptores juegan un importante papel en el crecimiento de células neuronales y gliales mediante efectos tróficos de factores de crecimiento nervioso. La administración de imipramine en ratas adultas produce sedación mientras que este efecto no se detecta hasta las cuatro semanas de edad en las ratas jóvenes. Las diferencias ontogenéticas en el desarrollo del sistema de monoaminas podría explicar las variaciones en la respuesta a los antidepresivos en niños, adolescentes y adultos.

Resultados similares se han encontrado en estudios con los receptores de la dopamina (D<sub>1</sub> y D<sub>2</sub>) que explican las diferencias en la respuesta a diferentes agentes neurolépticos (129-132)

El envejecimiento produce un reemplazamiento de neuronas por células gliales en el cerebro y este cambio anatómico puede ser parcialmente responsable de las modificaciones en la respuesta a los medicamentos y de la mayor sensibilidad observada en el anciano. Los cambios fisiológicos producidos por diferentes enfermedades de base que son más acusados en el paciente geriátrico pueden afectar a todos los órganos y sistemas. Por ejemplo, la arteriosclerosis coronaria puede incrementar el riesgo de efectos arritmogénicos de los antidepresivos tricíclicos. Las respuestas anómalas observadas en estos pacientes pueden ser debidas a cambios en la fijación del fármaco a los receptores, a un descenso en el número de los mismos o a modificaciones en la respuesta celular iniciada con la fijación al receptor (133). Es bien conocido que la respuesta cronotrópica al isoproterenol intravenoso está disminuida en el anciano en relación con pacientes adultos. Este cambio ha sido atribuido al nivel de acoplamiento efector-receptor. La medida de la densidad de receptores adrenérgicos totales realizada usando radioligandos antagonistas en músculo cardíaco de modelos experimentales revela que no se producen cambios con la edad. Sin embargo, estudios realizados con agonistas demuestran que la capacidad para formar un receptor de alta afinidad está disminuida y se asocia con un descenso en la producción de AMP y activación de la adenilciclase. Además de estos cambios bioquímicos se producen diferencias estructurales en el nodo con fibrosis y pérdida de células reguladoras que pueden jugar un papel importante en la menor respuesta al isoproterenol.

La respuesta a benzodiazepinas, opiáceos y anticoagulantes está por el contrario aumentada en la población geriátrica en relación a los

pacientes adultos. Estos cambios en la respuesta asociados a las modificaciones en el perfil farmacocinético justifican el incremento de reacciones adversas observado en este grupo de población.

Los principales síntomas asociados a los efectos adversos por medicamentos en el anciano incluyen confusión, náuseas, alteraciones del equilibrio, sedación, etc. Algunos de estos síntomas pueden ser consecuencia de otras enfermedades y ocasionalmente de otros medicamentos (134).

El impacto económico de los acontecimientos adversos en estos pacientes es muy elevado aproximándose al coste global de diversas enfermedades como el Alzheimer, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares. Los acontecimientos adversos producidos por medicamentos representan, en este grupo de población, una de las causas más frecuentes de muerte. Aproximadamente un 40% de las muertes en pacientes de más de 65 años está relacionada con los efectos adversos (135).

## **2. Reacciones adversas de tipo B no relacionadas con la dosis.**

Las reacciones adversas de tipo B, no relacionadas con la dosis administrada, abarcan las reacciones de hipersensibilidad o alérgicas, las reacciones pseudoalérgicas y las determinadas genéticamente.

Las reacciones alérgicas se deben a interacciones específicas entre los fármacos o, más comúnmente, sus metabolitos con los componentes del sistema inmune (136). Como ya se mencionó, precisan un contacto previo sensibilizante y, cuando éste ya se ha producido, la reacción puede ser precipitada por la administración de una mínima dosis del fármaco o de compuestos de estructura similar.

Las reacciones alérgicas a fármacos se suelen catalogar en cuatro tipos utilizando la clasificación general de Gell y Coombs que, aunque simplista, resulta práctica para su comprensión; además, se suelen considerar las reacciones autoinmunes. No obstante, en una reacción pueden coexistir varios tipos de mecanismos (137-138).

### **2.1. Reacciones de tipo I o de hipersensibilidad inmediata.**

En las reacciones de tipo I o de hipersensibilidad inmediata o anafilácticas, el antígeno reacciona con la IgE fijada a mastocitos y basófilos lo que da lugar a la liberación de mediadores (histamina, SRS-A, PAF, leucotrienos, etc.). Estos agentes bioactivos producen vasodilatación,

aumento de la permeabilidad capilar y contracción del músculo liso, efectos que se manifiestan clínicamente como urticaria, angioedema, hipotensión, broncoespasmo o shock anafiláctico, dependiendo de la localización y severidad de las reacciones. La lista de agentes implicados es extensa e incluye a la penicilina y otros antibióticos, productos biológicos como las gammaglobulinas antilinfocitarias, asparraginas, insulina, estreptoquinasa, etc.

## 2.2. Reacciones de tipo II o reacciones citotóxicas.

En las reacciones de tipo II o reacciones citotóxicas, el antígeno se encuentra unido a la superficie de ciertas células (células sanguíneas, endotelio vascular) y al interactuar con el anticuerpo específico (IgG, IgM) se activa el complemento, produciéndose la lisis celular. Este tipo de reacciones están frecuentemente implicadas en la aparición de efectos adversos hematológicos (anemia hemolítica, agranulocitosis, etc.).

## 2.3. Reacciones de tipo III con formación de inmunocomplejos.

Las reacciones de tipo III se debe a inmunocomplejos circulantes formados por el anticuerpo (IgG, IgM) y el antígeno. Cuando estos complejos se depositan en los capilares o en otros tejidos, como los glomérulos renales, la activación del complemento atrae leucocitos polimorfonucleares que liberan enzimas proteolíticos y producen daño celular. Las reacciones de este tipo inducidas por fármacos se manifiestan en la mayoría de los casos como enfermedad del suero, caracterizada por fiebre, erupción cutánea, artritis, adenopatías, nefritis y neuritis. Se sospecha que la nefritis intersticial por fármacos es secundaria a este tipo de reacción.

## 2.4. Reacciones de tipo IV de hipersensibilidad tardía o celular.

Las reacciones tipo IV de hipersensibilidad tardía o celular están mediadas por linfocitos T sensibilizados específicamente frente a un determinado antígeno. Cuando reaccionan con este antígeno liberan linfoquinas que inducen la reacción inflamatoria. Estas reacciones están representadas principalmente por la dermatitis de contacto que se produce por la administración tópica de antibióticos, parabenos, anestésicos locales, antihistamínicos tópicos, etc. También algunas reacciones mixtas que afectan al pulmón parecen incluir un mecanismo de este tipo.



En las reacciones autoinmunes por fármacos, cuyo ejemplo más conocido es el lupus eritematoso sistémico, el fármaco o un metabolito inducen alteraciones en la inmunorregulación en individuos genéticamente predispuestos, lo que conlleva la producción de autoanticuerpos y las manifestaciones clínicas (139). Se ha demostrado que la hidralazina y la procainamida tienen una capacidad pronunciada para inducir síndromes lúpicos y con menor frecuencia, isoniazida, clorpromazina y metildopa. Otros fármacos pueden exacerbar un lupus eritematoso sistémico preexistente.

La mayoría de los fármacos, por su bajo peso molecular, tienen que unirse a proteínas portadoras para inducir una respuesta inmune. Esta unión suele efectuarse a través de metabolitos reactivos y no directamente por los propios fármacos (140). Los metabolitos reactivos se forman a través de reacciones de biotransformación de tipo I, fundamentalmente de oxidación, y se degradan o inactivan mediante reacciones de tipo II, las cuales suelen inactivar rápidamente los metabolitos reactivos y así previenen o reducen la liberación de haptenos circulantes capaces de interaccionar con el sistema inmune. Por ello, del equilibrio neto entre ambos tipos de reacciones de biotransformación depende el potencial inmunógeno del fármaco en una determinada situación. La figura 2 representa de forma esquemática la secuencia de procesos implicados en estas reacciones. Si alguna de estas reacciones metabólicas está determinada genéticamente, la aparición de la reacción adversa va a estar condicionada por ambos tipos de mecanismos: inmunológicos y farmacogenéticos; es decir, en determinados casos desaparece la frontera entre la alergia medicamentosa y la farmacogenética (141).

Los antiepilépticos carbamazepina, fenitoína y fenobarbital producen un síndrome de hipersensibilidad multiorgánico que comienza habitualmente con fiebre, erupción eritematosa y linfadenopatías y que puede proseguir con hepatitis, nefritis y alteraciones hematológicas. Esta reacción ocurre en 1 de 1.000-10.000 pacientes y se atribuye a los metabolitos epoxidados de estos fármacos. Se ha demostrado que los pacientes que desarrollan esta reacción presentan una deficiencia de la enzima epóxido-hidrolasa, responsable de la inactivación de estos metabolitos reactivos (142). Otro ejemplo lo constituyen las reacciones de hipersensibilidad graves que producen las sulfamidas, las cuales se atribuyen a los metabolitos hidroxilamina de estos antimicrobianos. Las isoenzimas CYP2C9 y CYP3A4 están involucradas en la formación de estos metabolitos reactivos y la glutatión-transferasa en su inactivación. En este caso también, una deficiencia en la glutatión-transferasa determinada genéticamente se asocia a la aparición de estas reacciones.

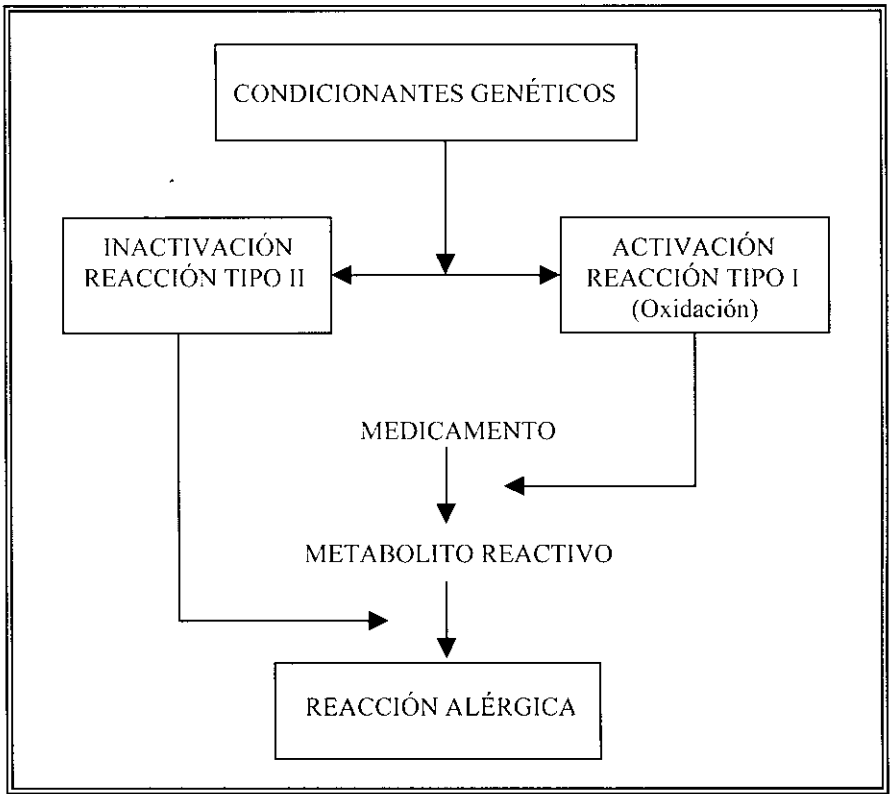


Figura 2. Formación de metabolitos reactivos y reacción alérgica a medicamentos.

Entre las reacciones de tipo B se incluyen también las reacciones pseudoalérgicas que son aquellas que se asemejan clínicamente a las reacciones alérgicas, pero que no tienen un mecanismo inmunológico como base patogénica. A diferencia de las alérgicas, pueden aparecer en la primera administración del medicamento, sin haber mediado un contacto previo, muchas veces son el resultado de alguna acción farmacológica del medicamento y pueden ser desencadenadas por compuestos estructuralmente diferentes que presentan dicho efecto en común. Aparecen en un número escaso de individuos, por lo que en ocasiones se sospecha una base genética.

Entre estas reacciones cabe mencionar aquellas que se producen por liberación inespecífica de histamina y otros mediadores de los mastocitos, produciendo respuestas similares a las de las reacciones alérgicas mediadas por IgE, como ocurre por ejemplo con los opiodes o los contrastes yodados, fármacos que causan con frecuencia reacciones

anafilactoides. Los bloqueantes neuromusculares, el ciprofloxacino y la vancomicina pueden causar tanto reacciones alérgicas como reacciones anafilactoides. En algunos casos, la aparición de la reacción puede tener relación con la velocidad de administración del fármaco por vía IV, como ocurre con la vancomicina (143).

Otras reacciones pseudoalérgicas derivan de la propia acción farmacológica del medicamento que induce la reacción, como ocurre con los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina que pueden producir rash y angioedema al inhibir la degradación de la bradiquinina, o el broncoespasmo inducido por la aspirina y antiinflamatorios no esteroideos producido por su efecto inhibitor de la ciclooxigenasa.

Existen reacciones, catalogadas por algunos autores como pseudoalérgicas, que cumplen criterios de reacción de tipo A y también reacciones determinadas genéticamente que dependiendo de los autores se consideran como pseudoalérgicas o de tipo A. Ello refleja la dificultad para clasificar muchas veces a las respuestas indeseables de los medicamentos. De hecho, a medida que se conocen mejor el mecanismo de acción de un fármaco, una reacción considerada inicialmente como de tipo B puede pasar a ser considerada como de tipo A.

Las reacciones farmacogenéticas aparecen en individuos que presentan una constitución genética atípica, la cual suele determinar una modificación en la producción de una enzima específica. Están causadas por un número escaso de fármacos y afectan a grupos concretos de población, cuya proporción varía en función de características étnicas. La tabla 3 expone las principales características diferenciales entre las reacciones alérgicas y las condicionadas genéticamente (144). No obstante, como ya se expuso anteriormente, en algunas reacciones adversas están implicados mecanismos inmunológicos y genéticos.

Las reacciones farmacogenéticas se subdividen en dos grupos, dependiendo de que la modificación genética cause a su vez una alteración farmacocinética o farmacodinámica.

Las reacciones adversas de origen genético por alteraciones cinéticas se deben en su mayoría a cambios en el metabolismo del fármaco motivados por la falta o modificación en la actividad de una determinada enzima implicada en una reacción metabólica de fase I (fundamentalmente de hidrólisis u oxidación) o de fase II (principalmente de acetilación). Un ejemplo es la reacción ya mencionada que produce el suxametonio en personas que tienen una pseudocolinesterasa plasmática con muy baja afinidad por el fármaco, por lo que éste no es hidrolizado y provoca una parálisis muscular que se prolonga durante 2 ó 3 horas, en lugar de unos minutos. Probablemente el caso más conocido de alteración

Característica	Reacción Alérgica	Determinada Genéticamente
Exposición previa	Necesaria	No necesaria
Mecanismo de la reacción	Inmunológico	Alteraciones del metabolismo Alteraciones farmacodinámicas
Incidencia en la población	Variable	Solo en pacientes genéticamente Predeterminados
Fármacos implicados	Variable	Escasos fármacos
Manifestaciones clínicas	Síndromes clínicos asociados con reac. inmunológicas	Generalmente respuesta no relacionada con el mecanismo de acción del fármaco.

Tabla 3. Diferencias entre las reacciones alérgicas y las condicionadas genéticamente.

farmacocinética es la que afecta a los fármacos sometidos a acetilación que se debe a diferencias en la actividad de la enzima N-acetiltransferasa 2 (NAT2), cuya distribución en la población es bimodal, distinguiéndose acetiladores rápidos y acetiladores lentos. El fenotipo acetilador varía para los diferentes grupos étnicos y está asociado con la aparición de determinadas reacciones adversas; por ejemplo, el riesgo de desarrollar neuropatía periférica por isoniazida es mayor en acetiladores lentos. Un ejemplo de reacciones en pacientes con baja capacidad de oxidación es la neuropatía y la hepatotoxicidad causadas por una excesiva acumulación de perhexilina, en pacientes con deficiencia en la isoenzima CYP2D6 (debrisoquina-hidroxilasa) del citocromo P-450 (145).

En su mayoría, las reacciones de tipo farmacodinámico determinadas genéticamente están asociadas a un déficit enzimático, el cual puede incluso permanecer asintomático hasta que la administración del fármaco lo pone en evidencia. Así, un ejemplo es el déficit de glucosa -6-fosfato-deshidrogenasa que da lugar a una menor resistencia de los eritrocitos a la acción de los fármacos oxidantes (primaquina, sulfamidas, nitrofurantoina, etc.), cuya administración puede desencadenar una anemia hemolítica. También se consideran en este apartado las reacciones que se producen en pacientes con enfermedades genéticas que provocan una alteración de la respuesta a algunos fármacos. Ejemplo de ello es la

precipitación de crisis de porfiria en pacientes con porfirias hepáticas por la administración de fármacos inductores de la enzima ALA sintetasa hepática (146).

### **3. Reacciones adversas tipo C.**

Las reacciones adversas de tipo C aparecen después de una exposición prolongada y mantenida a un medicamento. Estas reacciones suelen producirse por cambios adaptativos, como ocurre cuando se desarrollan fenómenos de dependencia después de un tratamiento con opioides, o también en la disquinesia tardía que puede presentarse en los tratamientos continuados con neurolepticos (147). Otras reacciones adversas son los fenómenos de rebote o cuadros de abstinencia que se desencadenan como respuesta a la interrupción brusca de un tratamiento farmacológico. En la mayoría de estos casos, los fármacos implicados actúan sobre los complejos mecanismos de homeostasis del organismo, particularmente sobre los sistemas nervioso, cardiovascular o endocrino, y su retirada provoca un desequilibrio transitorio del control homeostático, resultando en la aparición de los efectos adversos. Por ejemplo, los diversos cuadros de abstinencia que aparecen al suspender la administración de psicofármacos (opioides, barbitúricos, etc.) o la hipertensión de rebote cuando se suspende la administración de antihipertensivos de acción central, como la clonidina. Otras reacciones son las que ocurren cuando se interrumpe un tratamiento con corticoides u hormonas tiroideas, cuya administración prolongada interfiere con los sistemas de retroalimentación hormonal.

Por último, se incluyen en esta categoría otras reacciones a largo plazo que suponen la acumulación o depósito de algún producto tóxico a nivel de tejidos, como la retinopatía pigmentaria que produce la cloroquina o la fibrosis pulmonar que producen algunos fármacos como la amiodarona (148).

### **4. Reacciones adversas tipo D.**

Las reacciones adversas tipo D o diferidas incluyen fundamentalmente la carcinogénesis y las alteraciones de la reproducción. En el desarrollo de carcinogénesis pueden intervenir mecanismos de genotoxicidad y mecanismos de inmunotoxicidad. Así, algunos agentes citostáticos se comportan como mutágenos e inducen alteraciones del

genotipo celular, habiéndose asociado al desarrollo de un segundo tumor, años después de alcanzada la remisión del primero. Por ejemplo, la ciclofosfamida se ha asociado con la aparición de cáncer de vejiga y de leucemias no linfocíticas. Los agentes inmunosupresores como la azatioprina suprimen la inmunidad celular, lo que facilita el desarrollo de diferentes neoplasias como linfomas y leucemias agudas.

Las alteraciones en la reproducción se producen por mecanismos muy diversos, ya que en este apartado se engloban:

- a) las reacciones que resultan en una disminución de la fertilidad, como por ejemplo la azoospermia causada por los citostáticos alquilantes.
- b) las malformaciones congénitas (teratogénesis), como la focomelia producida por la talidomida o los defectos en el tubo neural que puede ocasionar el ácido valproico. Éstas se producen por mecanismos poco conocidos que incluyen efectos directos de las sustancias teratógenas sobre el embrión en desarrollo y efectos multifactoriales. Se cita como ejemplo que más de 25 años después de conocerse el potencial teratógeno de la talidomida, se siguen considerando como posibles 24 mecanismos diferentes.
- c) las alteraciones en la última fase del embarazo que generalmente son consecuencia de las acciones farmacológicas del medicamento sobre el feto, como las hemorragias por anticoagulantes orales.

Finalmente, dentro de las reacciones diferidas se incluyen las reacciones que se producen por virus o priones, como el síndrome de Creutzfeldt-Jakob que apareció años después de la administración de preparados de hormona del crecimiento.

# REPERCUSIÓN CLÍNICA DE LAS REACCIONES ADVERSAS

## 1. El margen terapéutico.

Numerosos estudios ponen de manifiesto las especiales precauciones que deben adoptarse para prevenir los acontecimientos adversos cuando se emplean medicamentos con estrecho margen terapéutico. Esta expresión no es fácil de cuantificar aunque es posible hacer alguna aproximación en este sentido.

La diferencia entre la dosis máxima tolerada y la dosis mínima eficaz refleja la seguridad que presentan diferentes medicamentos. El escalado de dosis en la fase I de los ensayos clínicos tiene como objetivo llegar a establecer la dosis máxima tolerada así como el intervalo de dosis asociado con la máxima eficacia clínica y con una mínima incidencia de efectos adversos. Si este intervalo es pequeño sería preciso incluir sistemas especiales de control de tratamiento para obtener los mayores beneficios clínicos y garantizar la seguridad para el paciente.

Con frecuencia las concentraciones séricas y tisulares se relacionan mejor con la respuesta que las dosis administrada. Por ello, es preferible expresar el margen terapéutico utilizando parámetros que reflejen las características farmacocinéticas. Así, Patnaik (149) define el margen terapéutico de un medicamento como la diferencia entre la exposición máxima tolerada y la exposición mínima eficaz. La exposición sistémica de un fármaco se expresa habitualmente por el valor del área bajo la curva de las concentraciones séricas que se relaciona con los efectos terapéuticos y tóxicos de muchos medicamentos. Se presentan mayores dificultades cuando se trata de diferenciar los medicamentos que presentan un margen terapéutico amplio o estrecho debido a la naturaleza multifactorial de la relación dosis-respuesta.

Benet y Goyan (150) definen a los fármacos con estrecho margen terapéutico como aquéllos en los que los cambios relativamente pequeños en las concentraciones séricas o tisulares producen cambios grandes en la respuesta farmacológica. Sin embargo al analizar la curva sigmoidea

dosis-respuesta es fácil comprobar que el margen de dosis utilizado va a condicionar la intensidad de la respuesta. Esta situación se acentúa para aquellos fármacos que presentan una cinética no lineal del tipo Michaelis-Menten. Para estos fármacos, la relación dosis-concentración deja de ser lineal para valores de concentración superiores a  $K_M$  y las concentraciones séricas experimentan grandes incrementos para modificaciones pequeñas de las dosis administradas

Debido a las grandes diferencias interindividuales en los valores de  $K_M$  y a la elevada variabilidad que presentan las concentraciones mínimas eficaces podrían establecerse para medicamentos con estas características dos grupos de pacientes: a) aquéllos con un valor bajo de  $K_M$  o una concentración sérica efectiva alta, en las que el margen terapéutico sería estrecho y b) aquéllos con un valor alto de  $K_M$  o una concentración sérica efectiva baja que presentarían un margen terapéutico amplio.

La cinética dosis-dependiente puede establecer diferencias en relación con la indicación. La aspirina es considerado un fármaco que no presenta un margen terapéutico estrecho pero esta característica debería limitarse a su uso como analgésico. Cuando se utiliza en el tratamiento de enfermedades inflamatorias para lo que se requieren dosis altas, la aspirina se comporta como un fármaco con margen terapéutico estrecho debido a la eliminación no-lineal.

En la curva sigmoidea dosis-respuesta, la intensidad de la pendiente ha sido utilizada como un índice para valorar la amplitud de margen terapéutico. Sin embargo la validez de este índice es, con frecuencia, teórica debido a que la variabilidad interindividual farmacocinética y farmacodinámica limita su aplicación. El valor de  $\gamma$  de la ecuación de Hill presenta una gran variabilidad interindividual incluso en poblaciones homogéneas de pacientes. Ello explicaría algunas respuestas anómalas observadas durante el tratamiento en relación con la dosis administrada.

Los fármacos pueden actuar sobre diferentes receptores para provocar efectos terapéuticos o tóxicos. Ello no plantearía problemas si la actuación sobre uno u otro receptor dependiera de la concentración pero la variabilidad farmacodinámica provoca importantes interferencias. La relación entre  $CE_{50}$  del efecto sobre la frecuencia cardiaca y la  $CE_{50}$  sobre la reducción de la presión sistólica puede variar entre 0,1 y 10,0 para muchos  $\beta$ -bloqueantes. Para atenuar la bradicardia, este cociente debería ser superior a la unidad, lo que lamentablemente no es posible conseguir en todas las subpoblaciones de pacientes. En consecuencia, la amplitud del margen terapéutico estaría condicionada por el valor del cociente entre las concentraciones terapéuticas y tóxicas.



La necesidad de establecer criterios para definir los medicamentos con estrecho margen terapéutico ha llevado a diferentes organismos sanitarios a proponer algunas directrices generales. La FDA considera que los medicamentos presentan un margen terapéutico estrecho cuando cumplen alguna de las siguientes condiciones: a) la diferencia entre la dosis letal media ( $DL_{50}$ ) y la dosis efectiva media ( $DE_{50}$ ) es igual o inferior a 2; b) la diferencia entre la concentración sérica mínima que produce efectos tóxicos ( $C_{tox}$ ) y la concentración sérica mínima efectiva ( $C_{efe}$ ) es igual o inferior a 2; c) cuando se requiere un sistema de control para asegurar la eficacia y toxicidad del tratamiento (149-151).

En 1997 algunas legislaciones estatales en E.E.U.U. establecieron, con algunas variaciones, diversos criterios a los que responden los medicamentos con estrecho margen terapéutico. Así, el estado de New Jersey incluye en su legislación aquellos medicamentos que cumplen, al menos, tres de los siguientes criterios: a) que se ajusten a las exigencias establecidas por la FDA (21 C.F.R. 320.33), salvo que su registro sea anterior a 1938; b) que se destinen a tratamientos agudos o crónicos en pacientes graves; c) que su uso esté asociado a efectos adversos severos, interacciones potencialmente graves o presenten una fuerte pendiente en la curva dosis-efecto; d) que exista evidencia clínica de que las modificaciones en el perfil farmacocinético pueden tener consecuencias graves. El consejo para la revisión en la utilización de medicamentos del estado de New Jersey debe seleccionar los medicamentos que presentan un margen terapéutico estrecho, entre ellos carbamazepina, clonidina, minoxidilo, difenilhidantoína, quinidina, teofilina, ácido valproico, warfarin, etc. Entre las formas de dosificación se incluyen cápsulas, comprimidos, parches transdérmicos, cápsulas y comprimidos de liberación controlada, aerosoles, etc. Sin embargo, no se especifican los criterios que justificaron la inclusión en esta categoría aunque se hace referencia a la diferenciación de la FDA (152).

## **2. La relación beneficio/riesgo.**

La mayoría de los medicamentos presentan efectos beneficiosos acompañados de reacciones indeseables, lo que requiere una adecuada valoración de la relación beneficio/riesgo que es variable según las indicaciones y las características del paciente. Esta situación se plantea con numerosos medicamentos ampliamente utilizado en la práctica clínica.

La aspirina, medicamento de referencia obligada en el centenario de su introducción en terapéutica como analgésico y antipirético, constituye

un buen ejemplo sobre la importancia del balance beneficio/riesgo en la terapéutica farmacológica.

Desde hace 20 años se ha incrementado el interés hacia sus efectos terapéuticos en las enfermedades cardiovasculares. Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la aspirina reduce el riesgo de infarto de miocardio e ictus isquémico en pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares preexistentes. La prevención del infarto de miocardio en personas sanas es, sin embargo, menos evidente. En la actualidad la aspirina es ampliamente utilizada en la prevención primaria y secundaria de enfermedades cardiovasculares en la población general. Sin embargo, estudios recientes han confirmado que el tratamiento con aspirina está asociado a un incremento del riesgo de hemorragia cerebral. La aspirina acetila selectivamente la serina en la cadena prolipeptídica de la prostaglandina G/H sintetasa-1 plaquetaria lo que provoca una pérdida insensible de su actividad ciclooxigenasa. El resultado es un descenso de la conversión de ácido araquidónico a prostaglandina G<sub>2</sub> y finalmente de la prostaglandina H<sub>2</sub> y tromboxano A<sub>2</sub> que son importantes mediadores en la agregación plaquetaria y en la formación de trombina. El incremento de riesgo absoluto de hemorragia cerebral es constante e independiente de las características del paciente y de la enfermedad preexistente como la hipertensión y la hipercolesterolemia. Por el contrario, el beneficio absoluto de la aspirina es proporcional a los factores de riesgo. Por ello, en prevención primaria, en la cual el riesgo de procesos cardiovasculares es menor que en prevención secundaria, el exceso de riesgo puede llegar a superar los beneficios del tratamiento. Esta situación es similar al uso de antiarrítmicos del grupo I en pacientes que han sufrido un infarto de miocardio o de anticoagulantes en pacientes con fibrilación atrial (153-155).

En pacientes de bajo riesgo, particularmente en prevención primaria, los médicos deberían ser cuidadosos con la prescripción de aspirina debido a que el riesgo de accidentes cardiovasculares es inferior al riesgo de hemorragia cerebral provocado por aspirina. Por ello, los beneficios y riesgos de la aspirina deben ser evaluados en función del perfil de riesgo del paciente.

### **3. Definición de los factores de riesgo.**

Conocer los factores de riesgo asociados a un tratamiento farmacológico constituye un objetivo prioritario para mejorar la relación beneficio/riesgo especialmente en aquellos medicamentos que presentan un estrecho margen terapéutico.

Han transcurrido casi 60 años desde que John Paul Link demostró los efectos hemorrágicos, fatales para el ganado, producidos por las cumarinas contenidas en el forraje. Este hallazgo permitió la introducción de nuevos raticidas que fueron ampliamente utilizados en todo el mundo durante décadas. Sin embargo, las cumarinas fueron perdiendo progresivamente su actividad como consecuencia de una selección natural debido a una enzima, la vitamina K epoxidorreductasa capaz de bloquear el efecto de los anticoagulantes. Afortunadamente esta mutación es rara en la especie humana lo que ha permitido mantener la eficacia terapéutica de las cumarinas que representan actualmente una aportación farmacológica importante en el tratamiento del tromboembolismo. No obstante, los anticoagulantes orales pueden provocar frecuentes episodios hemorrágicos cuyas consecuencias pueden llegar a ser graves o incluso fatales. Diferentes estudios llegan a la conclusión de que el 30-40% de los pacientes sometidos a tratamiento presentan hemorragias gástricas. Esta complicación está ampliamente documentada y se ha relacionado con los parámetros que definen la coagulación, especialmente el tiempo de protrombina. El riesgo que supone estos acontecimientos adversos ha provocado limitaciones en la prescripción por médicos generales lo que ha privado a numerosos pacientes de los beneficios que se derivan de la anticoagulación por vía oral. Estos beneficios han sido relacionados recientemente, en estudios clínicos controlados, con el tiempo de protrombina normalizado (INR), adaptando las guías de utilización cuya tercera edición ha sido publicada en 1998. El control periódico de la coagulación facilita al médico la prescripción de la mínima dosis efectiva capaz de superar los problemas tromboembólicos y minimizar el riesgo de hemorragias. No obstante, la dosificación de los anticoagulantes orales continúa siendo un problema debido a la elevada variabilidad en la respuesta. El Newcastle Study Group ha publicado recientemente un estudio donde se analizan los resultados del control de la coagulación en 242 pacientes sometidos a tratamiento prescrito por médicos generales. De la población incluida en el estudio sólo un 54% presentaba un valor de INR dentro del rango establecido. Estos resultados ponen de manifiesto la importancia de factores de riesgo como alimentos, fármacos, alcohol y el problema crítico del embarazo. La resistencia a las cumarinas fue asociada con la ingesta de ciertos alimentos como espinacas, berzas, brócoli, brotes vegetales, etc. Aunque este efecto está bien documentado se ignora con frecuencia en el momento de la prescripción (156-158).

La aspirina y los AINEs en general incrementan el riesgo de hemorragia de los anticoagulantes. Los estudios sobre los efectos beneficiosos que pueden derivarse de la asociación de aspirina y

anticoagulantes orales en la cardiopatía isquémica han fomentado la utilización conjunta de ambos medicamentos. El uso de AINES incrementa en 13 veces el riesgo de hemorragias gastrointestinales en pacientes tratados con anticoagulantes orales, aunque la interacción es frecuentemente ignorada y sus consecuencias pueden ser fatales.

En el estudio australiano anteriormente citado, 5 pacientes sufrieron hemorragias a pesar de presentar valores de INR asociados a un buen control de la coagulación. Estos resultados han permitido demostrar que el riesgo de estos tratamientos se incrementa con las condiciones de comorbilidad como el ictus, la cirugía reciente, el alcoholismo, el cáncer y la insuficiencia renal.

Aunque los factores de riesgo asociados a la terapia anticoagulante son conocidos, sólo recientemente se ha tratado de estratificar a los pacientes según el riesgo de hemorragia. Esta clasificación debe ayudar al clínico en la toma de decisiones a la iniciación del tratamiento.

El denominado “índice de riesgo de hemorragia” clasifica a los pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes orales en tres niveles de riesgo (159). El riesgo de hemorragia a los 12 meses es del 3% en pacientes de bajo riesgo, del 12% para pacientes de riesgo moderado y del 48% para pacientes de alto riesgo. Los factores de riesgo incluidos en el cálculo del índice fueron cuatro: edad mayor de 65 años, historia de hemorragia gastrointestinal, historia de ictus y presencia de una o más condiciones de comorbilidad (infarto de miocardio reciente, insuficiencia renal, anemia severa y diabetes. Los pacientes que presentan 3-4 factores se consideran de alto riesgo, si presentan 1-2 se consideran de riesgo intermedio y si no presentan ninguno son pacientes de bajo riesgo. El riesgo de hemorragia con anticoagulantes orales puede verse modificado con la incorporación de nuevos tratamientos farmacológicos para las diferentes comorbilidades como ocurre, por ejemplo, con el tratamiento frente a *H. pylori* para la úlcera gástrica.

El índice ha sido convenientemente validado y discrimina bien los pacientes que pueden sufrir hemorragias de aquéllos con bajo riesgo. Su principal indicación es suministrar información al clínico sobre los beneficios para el paciente de la terapia anticoagulante que deberá ser considerado conjuntamente con su estado funcional y cognitivo y la posible adherencia al tratamiento. Se podrán seleccionar así aquellos pacientes que requieren una monitorización intensiva para reducir los posibles acontecimientos adversos. Para algunos pacientes, sin embargo, los riesgos del tratamiento anticoagulante pueden superar los beneficios potenciales.

Precauciones adicionales deben ser tomadas en relación con la duración de la terapia anticoagulante que continúa sin estar bien definida. Para el tromboembolismo venoso se admite una duración entre seis semanas y seis meses salvo que existan factores de riesgo como la tromboflebitis hereditaria o comorbilidades trombogénicas.

#### **4. Prevención de acontecimientos adversos.**

Algunos efectos indeseables de los medicamentos pueden ser prevenidos aumentando la seguridad para el paciente y controlando los costes de tratamiento.

Los antiinflamatorios no esteroides (AINEs) son medicamentos ampliamente utilizados que se caracterizan por su alta efectividad en las indicaciones establecidas y por presentar un buen perfil de seguridad. No obstante, un pequeño porcentaje de los pacientes tratados experimenta efectos adversos de los que pueden derivarse complicaciones graves. Los efectos gastrointestinales pueden ir desde una simple dispepsia, que desaparece después de las primeras semanas de tratamiento, hasta la hemorragia y perforación que requieren hospitalización y pueden provocar la muerte. Aunque un 70-80% de los pacientes tratados con AINEs pueden presentar lesiones endoscópicas, sólo el 1-4% de los pacientes presentan efectos gastrointestinales de importancia clínica. Por tanto, hay poca correlación entre ambos tipos de efectos adversos. Las complicaciones derivadas del uso de AINEs han sido evaluadas por el Arthritis, Rheumatism and Aging Medical Information System (ARAMIS), institución fundada hace ahora 25 años en E.E.U.U. por el Instituto Nacional de la Salud. Se calcula que unos 107.000 pacientes son hospitalizados anualmente en E.E.U.U. a consecuencia de los efectos gastrointestinales provocados por AINEs y que unas 16.500 muertes anuales están relacionadas directamente con el uso de estos medicamentos. Está demostrado que el 80% de las muertes provocadas por úlceras se producen en pacientes sometidos a tratamiento con AINEs. Estas cifras de mortalidad son similares a las producidas por diversas enfermedades neoplásicas como el cáncer cervical, el melanoma maligno o la leucemia (160). Los costes directos e indirectos de los pacientes que requieren hospitalización son muy elevados (161).

Es importante definir los factores de riesgo de las complicaciones gastrointestinales serias provocadas por los AINEs para mejorar la seguridad en su utilización clínica y controlar los costes del tratamiento. Se han identificado cuatro factores principales de riesgo: hemorragia

gastrointestinal previa, úlcera péptica, edad superior a 75 años y enfermedad cardíaca. Los pacientes sin ninguno de estos factores presentan un riesgo del 0,4% de desarrollar efectos gastrointestinales severos, que se incrementa hasta el 9% para aquellos pacientes que presentan los cuatro factores de riesgo. Expresado en términos monetarios, el coste de prevenir una complicación grave disminuye 20 veces en este último grupo de pacientes (162). Estudios recientes indican que la erradicación de *H. pylori* antes de iniciar el tratamiento con AINES disminuye la frecuencia de úlcera por lo que debería ser implantado el tratamiento antibiótico en pacientes de alto riesgo (163). Esta estrategia debería ser analizada mediante estudios de coste-efectividad.

Para atenuar las consecuencias de estas reacciones adversas pueden utilizarse dos tipos de estrategias: la profilaxis, con misoprostol o fármacos antisecretores y el uso de AINES con menores efectos tóxicos. Entre estos últimos destacan los nuevos inhibidores de la COX-2, un isomorfo expresado preferentemente en el tejido inflamado, que presentan menores efectos gastrointestinales, renales y sobre la agregación plaquetaria manteniendo las propiedades analgésicas y antiinflamatorias (164-165).

El tratamiento preventivo mejor conocido es, posiblemente, el que utiliza agentes protectores como el misoprostol, una prostaglandina de síntesis que incrementa el flujo sanguíneo de la mucosa. Pese a estar aprobado para esta indicación han existido discrepancias sobre su utilidad en relación con la eficacia, efectos adversos y coste y su uso está poco implantado en nuestro país. La eficacia del misoprostol ha sido confirmada definitivamente en el estudio MUCOSA (Misoprostol Ulcer Complications Outcomes Safety Assesment) que se diferencia de otros estudios en que no utiliza la presencia de lesiones endoscópicas como variable subrogada del efecto preventivo. La endoscopia fue utilizada únicamente para confirmar el diagnóstico. No obstante, la diarrea, un efecto adverso dosis-dependiente asociado al uso de misoprostol, es causa de abandono en más del 40% de los pacientes tratados. Adicionalmente, el riesgo de aborto hace que el misoprostol esté contraindicado en mujeres en edad fértil (166).

Está sometido a debate si el tratamiento con misoprostol es costo-efectivo. La administración de 800 mg/día supone un coste por paciente de 6.000 pts/mes, lo que representa, de acuerdo con los estudios epidemiológicos, un coste próximo a los 10 millones de pesetas por complicación gastrointestinal severa evitada. Este coste supera ampliamente los 18.700\$ US fijado en los hospitales norteamericanos como coste del tratamiento de los casos más graves que requieren cirugía.

No obstante deberían adaptarse estos costes a la situación específica de cada país. En todo caso, una profilaxis con misoprostol a todos los pacientes con artritis reumatoide supone un coste 5 veces superior al que supondría no recurrir al tratamiento. Parece conveniente, por tanto, limitar la administración a subpoblaciones de riesgo. Recientemente se ha registrado en España la asociación diclofenac/misoprostol de la que se tiene experiencia de varios años en otros países europeos.

La profilaxis de los efectos adversos de los AINEs puede abordarse con fármacos antsecretorios debido a que los efectos gastrointestinales dependen de la presencia de ácido. Los antagonistas- $H_2$  de la histamina disminuyen los síntomas de la dispepsia asociada al uso de AINEs pero es dudosa su eficacia en la prevención de la úlcera gástrica. El efecto de la ranitidina a las dosis habituales no se diferencia del placebo en la prevención de las úlceras gástricas aunque reduce los síntomas de la dispepsia frecuente en pacientes tratados con AINEs. Ello ha sido demostrado en dos estudios prospectivos con una duración de 8 semanas y evaluación endoscópica. El uso de dosis altas puede mejorar ligeramente la eficacia, pero incrementa significativamente los costes de tratamiento (167-168).

La supresión de la secreción ácida en el estómago mediante los inhibidores de la bomba de protones puede contribuir a disminuir la toxicidad gastrointestinal provocada por los AINEs. Dos estudios clínicos publicados recientemente y muy bien diseñados, demuestran que el omeprazol administrado a la dosis de 20-40 mg/día es efectivo en lograr la cicatrización de úlceras y erosiones y en prevenir las úlceras recurrentes provocadas por los AINEs. Estos estudios, que incluyeron 1.500 pacientes tratados con diferentes AINEs, confirman que el omeprazol y, posiblemente también otros inhibidores de la bomba de protones, son más eficaces y mejor tolerados que la ranitidina y el misoprostol. Los pacientes tratados durante 6 meses con omeprazol (20 mg/día) como terapia de mantenimiento presentaron una frecuencia de recidivas de úlcera gastroduodenal menor que los tratados con ranitina. No obstante se precisan estudios amplios sobre efectividad clínica utilizando diferentes AINEs y de coste-efectividad para consolidar definitivamente estos resultados. En los análisis farmacoeconómicos es preciso considerar la rapidez de acción, la duración del tratamiento preventivo y el grado de cumplimiento de la prescripción.

Pese a las posibilidades terapéuticas disponibles, las hemorragias gástricas por AINEs continúan detectándose en los Servicios de Urgencia de los hospitales y requieren atención médica, soporte farmacológico y hospitalización. En un estudio realizado por nuestro grupo, los AINEs

fueron la primera causa de ingreso hospitalario por acontecimientos adversos producidos por medicamentos (169). Se trata de pacientes que presentando factores de riesgo no están protegidos adecuadamente de los efectos adversos que pueden producir estos medicamentos. Estos efectos son mayoritariamente prevenibles y deben, por tanto, ser evitados.

## **5. Los acontecimientos adversos de medicamentos con baja toxicidad potencial.**

Los acontecimientos adversos pueden producirse también cuando se utilizan medicamentos considerados de baja toxicidad pero que se prescriben en poblaciones en las que existen riesgos potenciales como ocurre con los ancianos, inmunodeprimidos, etc. (170).

Las benzodiazepinas están consideradas como medicamentos que presentan un buen perfil de seguridad lo que ha contribuido, sin duda, a una utilización masiva como ansiolíticos e hipnóticos. No obstante, algunos efectos adversos son detectados por análisis psicométricos, modelos de motivación o métodos basados en la teoría de errores, etc. Estos efectos, de escasa importancia para muchos pacientes, pueden llegar a tener consecuencias graves en algunas situaciones.

Una directiva de la Unión Europea concluía que el 10% de los heridos y fallecidos en accidentes de tráfico consumían habitualmente psicofármacos. Diferentes estudios habían conducido a resultados que permiten considerar a las benzodiazepinas entre los factores de riesgo de la conducción de automóviles y otros vehículos motorizados. Sin embargo, sólo recientemente se han podido superar las dificultades metodológicas para que estos estudios permitan llegar a conclusiones definitivas. Ello ha sido posible mediante la aplicación de un diseño de caso-cruzado en que cada uno de los individuos fue su propio control. Este diseño permitió también recientemente llegar a relacionar el uso de la telefonía móvil con un mayor riesgo de accidentes de tráfico (171-172).

Las benzodiazepinas producen una alteración, dependiente de la dosis, en la sedación, tiempo de reacción y otras funciones psicomotoras. Los pacientes tratados con benzodiazepinas ansiolíticas presentan, de acuerdo con estos estudios, un mayor riesgo de sufrir accidentes de tráfico, en relación a la población no tratada. Así mismo, se ha podido establecer una relación dosis-respuesta en el nivel de riesgo. Sin embargo, el consumo de benzodiazepinas hipnóticas no incrementa el riesgo de sufrir accidentes posiblemente debido al momento de la administración que facilita un pequeño efecto residual durante el periodo habitual de



conducción. El médico debería advertir a los posibles conductores de los riesgos del tratamiento y, mejor aún, reconsiderar la necesidad de las benzodiazepinas especialmente las que presentan una larga duración de efectos.

Las caídas en pacientes ancianos representan un incremento de la morbilidad y mortalidad y suponen un consumo adicional de recursos para el sistema sanitario. Se trata de un problema multifactorial en el que se ha incluido recientemente el uso de benzodiazepinas y algunas de sus características específicas como la posología y la semivida de eliminación. El incremento del riesgo de caídas repetidas en estos pacientes puede llegar a ser 15 veces mayor por el uso de benzodiazepinas en relación a los pacientes no tratados. En algunos países se han implantado programas destinados a la prevención de caídas y de las fracturas de cadera asociadas en ancianos, en los que se incluyen restricciones en el uso de psicofármacos, especialmente benzodiazepinas (173).

En los años 60 una canción, que popularizaron los Rolling Stones, “La madre del pequeño Helper” reflejaba ya el abuso de las benzodiazepinas entre los jóvenes. Ahora, 40 años después, debería extremarse la precaución en la prescripción de benzodiazepinas especialmente en pacientes como la, posiblemente ya abuela, de los hijos de Helper.

## DETECCIÓN Y EVALUACIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

La vigilancia de los efectos adversos inducidos por los medicamentos se ha considerado tradicionalmente como una actividad importante a desarrollar en el ámbito hospitalario, asociada con una mejora de la calidad de la terapéutica farmacológica. De hecho, en EE.UU., la Joint Commission for Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) siempre ha reconocido e impulsado el desarrollo de programas de detección y seguimiento de efectos adversos en los hospitales (174).

Los estudios o programas realizados a este nivel se han llevado a cabo mayoritariamente sobre la población de pacientes ingresados. A partir de ellos, se ha podido conocer la magnitud del problema que suponen los efectos adversos a medicamentos a nivel hospitalario. Sin embargo, en los hospitales se tratan grupos de población especiales, con patologías graves, que reciben normalmente varios fármacos. Además, en ocasiones, se administran en pautas de dosificación distintas e incluso algunos medicamentos sólo se utilizan en este medio (175). En consecuencia, estos estudios no permiten detectar muchos de los efectos indeseables que causan los medicamentos y que se producen en el medio extrahospitalario, en el cual se consumen en los países desarrollados más del 85% del total de los medicamentos.

Otros estudios más representativos han evaluado los efectos adversos que han sido responsables de ingresos en el hospital, siendo más representativos de lo que ocurre en la población general, aunque fundamentalmente de las reacciones de carácter grave. Einarson (176), en una revisión exhaustiva de los estudios realizados desde 1966 a 1989, encuentra que un 4,9% (del 0,2% al 21,7%) de los ingresos hospitalarios son provocados por problemas relacionados con los medicamentos y que aproximadamente un 5% de ellos son responsables de la muerte del paciente. Sus consecuencias son importantes, por tanto, en términos de morbilidad y mortalidad. Además, cabe destacar el hecho de que algunos de los medicamentos más consumidos son capaces de producir un número

elevado de reacciones adversas, observándose en la mayoría de los estudios que de 5 a 8 fármacos o grupos de fármacos son los responsables del 50 al 75% de todos los casos detectados.

Los Servicios de Urgencias de los hospitales, por su situación dentro del sistema sanitario, representan un eslabón intermedio entre la atención primaria y la especializada y tratan a un número elevado de pacientes. Además, en nuestro país, atienden situaciones que habitualmente en otros países serían resueltas en el nivel de atención primaria, ya que en muchas ocasiones el paciente acude por iniciativa propia. Por ello, estos Servicios ocupan un lugar idóneo para detectar las reacciones adversas a medicamentos, tanto leves como graves, y se han llegado a considerar como “observadores epidemiológicos privilegiados” (177).

La notificación voluntaria de reacciones adversas en este medio presenta grandes inconvenientes, derivados fundamentalmente de la sobrecarga asistencial que soportan estos Servicios, mientras que los estudios de vigilancia intensiva resultan poco viables y muy costosos. Armadans y cols. introdujeron una técnica basada en la revisión sistemática de los diagnósticos de ingresos de Urgencias, con el fin de estudiar las reacciones adversas que habían causado el ingreso hospitalario. Estos autores concluyeron que este sistema resultaba rápido, sencillo y eficaz para el estudio de las reacciones adversas de carácter grave. Posteriormente, se han efectuado en nuestro país otros estudios con la intención de conocer todas las reacciones adversas que motivan la atención en Urgencias, utilizando este u otros métodos de detección. Asimismo, se han abordado estudios similares en hospitales de E.E.U.U. Estos estudios ponen de manifiesto que entre el 0,86% y el 4,2% de los pacientes que acuden al Servicio de Urgencias presentan algún tipo de reacción adversa a medicamentos. Las diferencias encontradas en la frecuencia han sido atribuidas fundamentalmente al método de detección utilizado, así como a los criterios adoptados para definir el acontecimiento adverso y las características de la población atendida (178).

Durante los últimos años se ha producido un cambio significativo en la orientación de los estudios o programas de vigilancia de efectos adversos a medicamentos, cambio que se ha reflejado también en los realizados en los Servicios de Urgencias. En primer lugar, como resultado de la creciente preocupación de los responsables de la gestión de los servicios sanitarios sobre las consecuencias económicas de las reacciones adversas, se ha tratado de valorar su repercusión para la institución. En este sentido, Prince y cols. (179) y Stoukides y cols. (180) fueron los primeros en abordar este objetivo, y los tres últimos estudios efectuados en Servicios de Urgencias de hospitales de E.E.U.U. también incluyen una

evaluación económica (181-183). En segundo lugar, como consecuencia de distintas publicaciones y sobre todo de la conferencia multidisciplinar sobre “Understanding and Preventing Drug Misadventures”, celebrada en 1994, donde se reconoció la importancia de evaluar prioritariamente aquellos acontecimientos adversos que podrían ser evitados, se han acometido algunos estudios con este objetivo. Así, Dennehy y cols. (184) analizaron la posible evitabilidad de las “enfermedades inducidas por fármacos” detectadas durante un mes en el Servicio de Urgencias del San Francisco Medical Center, encontrando que un 66% de ellas podrían haber sido probablemente evitadas.

Los estudios realizados en nuestro país no han abordado aún estos problemas, si bien es preciso hacer mención, por su novedad en el momento que se realizó el estudio, a la valoración efectuada por De Abajo y cols (185) sobre las reacciones adversas que pudieron evitarse en una parte (51,4%) de los casos detectados en su serie, las cuales se cifraron en un 32%.

El desarrollo de programas que aborden el análisis de las causas asociadas a la aparición de acontecimientos adversos inducidos por medicamentos en nuestro medio permitirá al hospital o al sistema sanitario comprender y cuantificar el alcance y la magnitud de este problema, inevitablemente asociado al uso de los medicamentos. Sólo así se podrán planificar estrategias coordinadas a nivel del área sanitaria dirigidas a su prevención. Ello contribuirá a mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica y en definitiva revertirá en un mejor cuidado y salud de los pacientes.

Una vez que se ha verificado que el acontecimiento adverso está producido por un medicamento es preciso definir sus características de evitabilidad, el mecanismo de acción y el nivel de gravedad.

Los AAM se valoran, en primer lugar, como prevenibles o inevitables utilizando el cuestionario propuesto por Schumoc y Thornton (186) que ha sido recientemente modificado por Otero y cols (187) mediante la incorporación de tres preguntas:

- a) ¿El paciente está recibiendo o no tratamiento profiláctico para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo criterios para recibirlo? (Ej. profilaxis de lesiones digestivas secundarias a AINES o trastornos extrapiramidales por neurolépticos).
- b) ¿El AAM se produce como consecuencia de automedicación?

c) ¿El AAM es consecuencia de un error del paciente en la administración del medicamento?

La tabla 4 recoge el cuestionario utilizado para evaluar la preventibilidad en el que se incluyen las modificaciones ya comentadas.

Los AAM que resultan ser prevenibles se consideraron como errores de medicación y son posteriormente analizados para establecer los factores asociados a su producción. La tabla 5 incluye los factores que fueron considerados y que se agrupan en errores de prescripción o de seguimiento médico y en errores relacionados con el paciente. Con frecuencia los AAM son de tipo multifactorial por lo que deben adscribirse 2 o más factores a la aparición de un determinado efecto adverso.

Finalmente es preciso definir el grado de evitabilidad de los AAM en función de los factores implicados en su aparición, utilizando una adaptación de los criterios de Nelson y Talbert (188) que se incluyen en la tabla 5.

La gravedad de los AAM se valora utilizando la clasificación adoptada por el Servicio Español de Farmacovigilancia (SEFV) que diferencia cuatro niveles: leve (efecto adverso banal que no afecta a la vida del paciente), moderada (motiva baja laboral o escolar, o bien ingreso hospitalario), grave (amenaza la vida del paciente) y mortal. Las hemorragias digestivas se consideraron graves, de acuerdo con el SEFV, cuando precisaron soporte transfusional.

Según el mecanismo farmacológico implicado en su producción los AAM se clasifican en cuatro tipos: A, B, C y D.

Un estudio realizado recientemente en el Hospital Clínico de Salamanca (187) puso de manifiesto que el 43,3% de los AAM detectados en el Servicio de Urgencias fueron clasificados como prevenibles lo que revela la magnitud del problema de los errores de medicación. Este problema tiene, si cabe, una mayor trascendencia sanitaria cuando se considera que los AAM graves fueron prevenibles en una mayor proporción de casos en relación a los inevitables, aspecto que ya sido observado también en otros estudios (189).

Mediante un análisis de regresión logística se estableció que el margen terapéutico del medicamento, el tipo de AAM, la edad y el origen de la prescripción son las variables que determinan el riesgo de que se produzca un AAM potencialmente prevenible.

La edad avanzada puede ser responsable de la aparición de AAM aunque está muy relacionada con la politerapia. Un tema controvertido es si el envejecimiento repercute por si solo en un factor de riesgo independiente para la aparición de efectos indeseables o bien si la mayor

Un AAM se puede considerar prevenible, cuando se puede contestar afirmativamente a una o más de las siguientes preguntas:

1. ¿El medicamento implicado en el AAM es inapropiado considerando la situación clínica del paciente?
2. ¿La dosis, la vía o la frecuencia de administración son inapropiadas considerando la edad, el peso o la patología subyacente del paciente?
3. ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
4. ¿Había presentado previamente el paciente una reacción alérgica o un efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o que tengan el mismo mecanismo de acción?
5. ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?
6. ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento?
7. ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?
8. ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?
9. ¿Se ha producido el AAM por un error en la administración del medicamento?
10. ¿El AAM deriva de una automedicación incorrecta?

Tabla 4.- Criterios utilizados para evaluar la evitabilidad de los AAM (adaptado de ref. 186)

## **1. Clasificación del AAM en prevenible o en inevitable**

Aplicación de los criterios de Schumock y Thornton (188)

## **2. Análisis de los factores asociados a la aparición de los AAM prevenibles**

### **Errores de prescripción o de seguimiento médico del tratamiento**

1. Medicamento no recomendado para la indicación clínica que se pretende tratar.
2. Historia previa de reacción alérgica o de efecto adverso similar con el medicamento o con otros con los que presente reactividad cruzada o tengan el mismo mecanismo de acción.
3. Medicamento contraindicado por interacción o por las características o patología subyacente del paciente.
4. Medicamento inapropiado para el paciente por sus características o patología subyacente.
5. Dosis o frecuencia de administración excesivas en relación al peso, edad o situación clínica del paciente.
6. Dosis elevadas en medicamentos con estrecho margen terapéutico (confirmado por determinación analítica).
7. Dosis menores de las establecidas para la indicación clínica que se trata.
8. Duración del tratamiento mayor de la recomendada.
9. Duración del tratamiento menor de la recomendada o interrupción precoz del mismo.
10. Administración de dos o más medicamentos con el mismo principio activo o con principios activos del mismo grupo farmacológico.
11. Interacción medicamentosa no contraindicada.
12. Falta de tratamiento preventivo, cumpliendo criterios para recibirlo.
13. Error de escritura en la prescripción médica.
14. Falta de control y seguimiento del tratamiento.

### **Errores relacionados con el paciente**

15. Automedicación incorrecta.
16. Falta de cumplimiento
17. Errores en la administración.

## **3. Grado de evitabilidad de los AAM**

### **• AAM inevitable:**

Se prescribió, administró y controló el tratamiento correctamente. Ninguna medida razonable o factible hubiera evitado la aparición del AAM.

### **• AAM seguramente prevenible:**

- a) Se produjo por los factores: 1, 2, 3, 10, 13, 15, 16 ó 17.
- b) Se produjo por la concurrencia de los factores 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 ó 12 con el factor 14, o por otros 2 ó más factores.

### **• AAM posiblemente prevenible:**

Se produjo por los factores 4, 5, 6, 7, 8, 9, 11 ó 12.

Tabla 5.- Evaluación de la evitabilidad de los AAMM (187).

frecuencia de estos en pacientes de edad avanzada esta determinada por la situación habitual de pluripatología y el mayor número de medicamentos consumidos. Es importante resaltar que el análisis efectuado demuestra que los pacientes mayores de 65 años presentan un mayor riesgo de sufrir AAM prevenibles, riesgo que estaría motivado por los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos que se producen con la edad, más que por el número de medicamentos administrados. De hecho el mayor riesgo de que aparezcan AAM prevenibles está asociado a errores de prescripción, como es la dosificación no acorde con la edad o la patología subyacente del paciente y a la falta del necesario control de determinados tratamientos.

La asociación de la variable tipo de prescriptor con la evitabilidad, en el sentido de un mayor riesgo de aparición de AAM prevenibles por las prescripciones efectuadas por los médicos especialistas puede ser debido a que todos los medicamentos con MTE fueron prescritos por especialistas. El MTE es realmente una variable predictora del riesgo de aparición de AAM prevenibles pudiendo jugar un papel de variable intermedia entre el prescriptor y la evitabilidad.

La evitabilidad de los AAM está relacionada con los efectos tipo A, es decir, dependientes de la dosis y predecibles, lo que concuerda con los tipos de errores asociados a su aparición.

La autoprescripción fue responsable del 17,7% de los AAM y la probabilidad de que ocasionaran un AAM prevenible resultó ser más del doble que la de la prescripción por el médico generalista. Este estudio puso de manifiesto que los pacientes se automedican con medicamentos que, según la legislación vigente, precisan receta médica para su dispensación en la oficina de farmacia.

Las manifestaciones clínicas y los grupos de medicamentos implicados no difieren de otros estudios llevados a cabo en Servicios de Urgencia hospitalarios. Ello pone de manifiesto que el tipo de efectos indeseables recogidos en muchos estudios sobre AAM y RAM son similares, así como la tendencia existente a identificar principalmente los efectos adversos que habitualmente se consideran inducidos por medicamentos, como es el caso de las reacciones alérgicas de afectación dermatológica y las hemorragias digestivas.

El análisis realizado permitió identificar los grupos de medicamentos y los tipos de errores que dieron lugar a la aparición de AAM prevenibles. Estos resultados permiten conocer los fallos que ocurren en la utilización de medicamentos, sobre los que había que actuar en términos de prevención.



Los AINEs y los analgésicos no opioides fueron el grupo de fármacos asociados a una mayor proporción de AAM prevenibles y de mayor gravedad, seguidos de los anticoagulantes orales. Aunque los agentes antimicrobianos causaron el 22,4% de la totalidad de los AAM detectados, solo produjeron el 7,3% de los prevenibles, no precisando ingreso en su mayoría. Los errores observados en la utilización de AINEs incluyeron entre otros la administración de dosis altas en pacientes de edad avanzada, una automedicación inapropiada y la falta de tratamiento preventivo.

La figura 3 recoge los factores implicados en la aparición de AAM prevenibles y la frecuencia.

La falta de seguimiento del tratamiento, solo o asociado a una prescripción inapropiada fue uno de los factores más frecuentemente relacionados con la evitabilidad de los AAM, afectando a grupos de medicamentos como los anticoagulantes orales y los diuréticos. Las causas de la falta de control puede ser atribuida a dificultades en la accesibilidad a los servicios sanitarios, a una inadecuada formación de los médicos generales, a la falta de educación sanitaria de los pacientes y, sobre todo, a las deficiencias en la organización del sistema sanitario que conducen a una falta de control de estos tratamientos en el medio ambulatorio.

Los errores más habituales en la prescripción consisten en la administración de dosis elevadas por no adaptarse a las características del paciente, tanto en medicamentos con margen terapéutico estrecho como con benzodiazepinas, AINEs, etc., especialmente en pacientes geriátricos. Este tipo de errores ha sido atribuido fundamentalmente a una falta de conocimiento sobre el medicamento por el prescriptor y a una falta de apreciación de la importancia de ajustar la dosis en función de las características del paciente.

Respecto a los errores asociados a los propios pacientes, el problema más frecuente identificado fue una automedicación incorrecta con fármacos como antiinfecciosos y AINEs que coincide con los grupos de medicamentos más ampliamente utilizados en la automedicación.

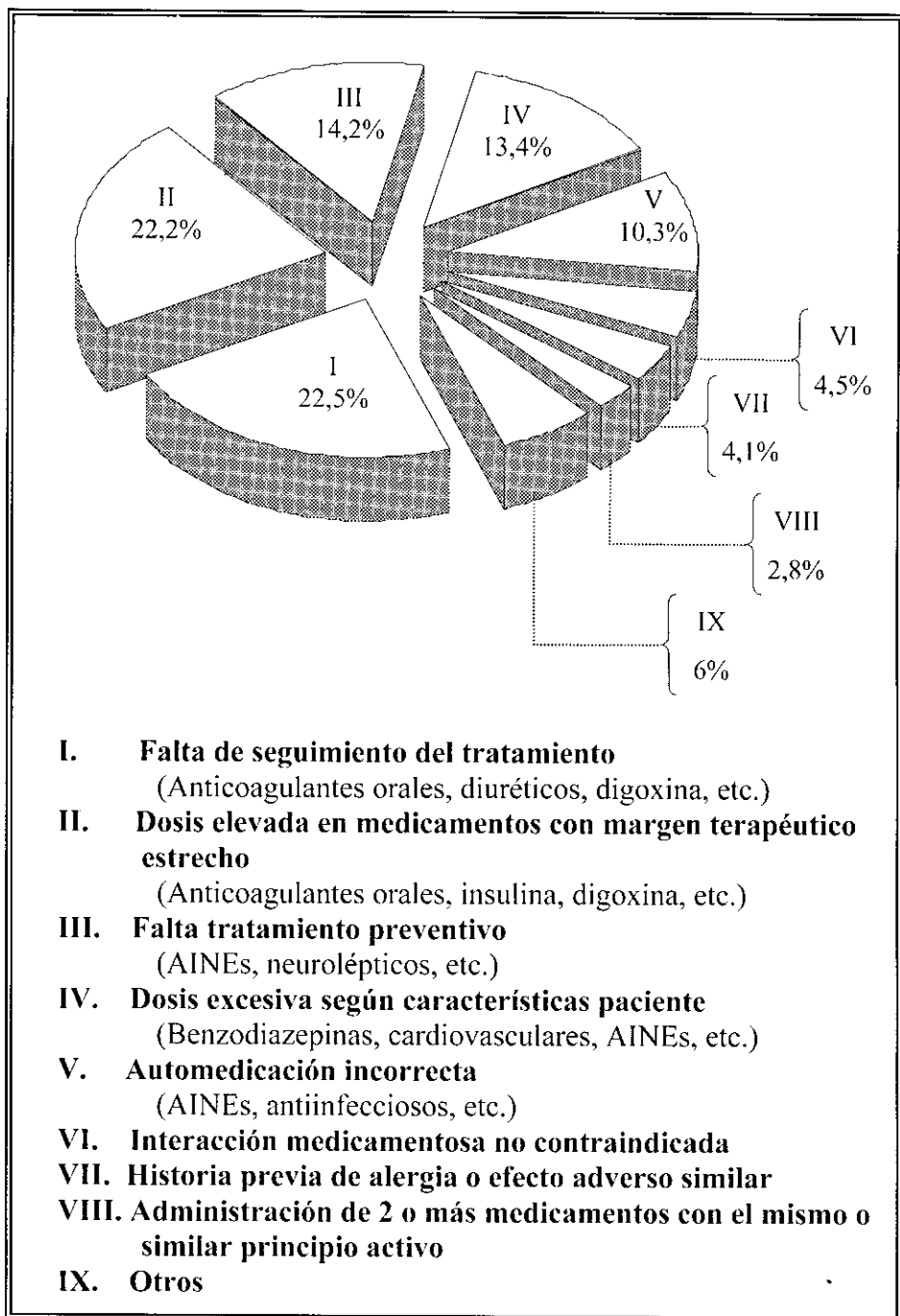


Figura 3. Factores implicados en la aparición de los 332 AAM prevenibles (adaptado de ref. 187).

## LOS PROBLEMAS DE CALIDAD EN LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA.

*“La industria tiene establecidos programas de mantenimiento preventivo para asegurar la calidad de productos y servicios, los sistemas sanitarios, por el contrario, esperan al fallo para ejercer acciones correctoras”*

*LL. Leape, 1997.*

La calidad puede ser definida y lo que sin duda tiene mayor interés, puede ser medida. La definición de calidad enunciada en 1990 ha sido ampliamente aplicada especialmente en diversos sectores industriales. La calidad de la asistencia sanitaria es el grado en que los servicios a individuos y poblaciones aumentan la probabilidad de obtener los resultados de salud deseados de acuerdo con los conocimientos técnicos y científicos actuales (190-191).

Durante más de 25 años se han realizado esfuerzos para crear unas medidas válidas con las que evaluar la calidad de la asistencia sanitaria de una gran variedad de servicios diagnósticos y terapéuticos, y para un amplio margen de problemas médicos y de salud. Para algunos campos sanitarios, estos sistemas de medida pueden implantarse inmediatamente, extendiéndose su uso, pero para otros, la medida de la calidad está sólo en las primeras fases de desarrollo. En los últimos años se han producido avances en el campo de la medida de la calidad y ha aumentado dentro del sector sanitario la aceptación de estas medidas. Con esta situación, ha surgido la necesidad de ampliar el espectro de medidas para incluir tanto resultados como procesos sanitarios, y para indicar a diferentes organismos a que desarrollen medidas de resultados más allá de la morbilidad y mortalidad inmediatas, incluyendo varias clases de estadios funcionales.

En general, tanto procesos como resultados pueden ser medidas válidas de la calidad. Para que un resultado sea una medida válida, debe estar íntimamente relacionado con el proceso asistencial que vaya a ser

modificado para cambiar el resultado. Por ejemplo, la proporción de pacientes con cáncer intratable de pulmón que desarrolla metástasis en los seis meses posteriores al diagnóstico es un resultado importante, pero no es una medida de calidad válida porque ningún procedimiento conocido puede influir sobre el mismo. Para que un proceso sea una medida de calidad válida, debe estar estrechamente relacionado con el resultado que nos preocupa. Así, controlar la hipertensión es un proceso que constituye una medida de la calidad válida, porque se ha demostrado que reduce la incidencia de infartos y muerte.

Unos cuantos ejemplos concretos de distintos tipos de medidas de calidad y su utilización fueron discutidos en la Conferencia de la IOM en Septiembre de 1996 sobre medida de la calidad de la asistencia sanitaria: situación actual (192). Como esta experiencia puso de manifiesto, la calidad de la asistencia para una gran variedad de condiciones clínicas y procedimientos, puede medirse con suficiente precisión como para poder enjuiciarla y llevar a cabo las acciones necesarias para su mejora. La creación de medidas útiles continúa aumentando desde entonces. La “Joint Commision on Accreditation of Healthcare Organizations”, “Oakbrook Terrace, III” y el “National Commmitee for Quality Assurance”, han estimulado el interés por desarrollar medidas de calidad de la asistencia sanitaria en los E.E.U.U. (193).

## **1. Infrautilización, sobreutilización y mala utilización de los recursos terapéuticos.**

Los problemas de calidad en la asistencia sanitaria suelen clasificarse en tres categorías: infrautilización, sobreutilización y mala utilización. La infrautilización es la falta de prestación de un servicio asistencial cuando éste habría producido en el paciente un efecto favorable. Descuidar la vacunación infantil de sarampión o poliomielitis es un ejemplo de infrautilización de recursos sanitarios.

La sobreutilización ocurre cuando se presta un servicio sanitario en circunstancias en que el riesgo potencial excede los posibles beneficios. Prescribir un antibiótico para una infección vírica, como un catarro, donde los antibióticos son ineficaces, constituye un ejemplo de sobreutilización.

La mala utilización ocurre cuando se selecciona el servicio apropiado pero ocurre una complicación prevenible, por lo que el paciente no recibe todo el beneficio potencial del servicio. Complicaciones evitables de la cirugía o del uso de medicamentos son problemas importantes del mal uso de los medios disponibles. Un paciente que sufre un rash por penicilina prescrita para una faringitis a pesar de una alergia

conocida a este medicamento es un ejemplo de mal uso. La evidencia procedente de numerosos estudios demuestra un gran número de serios problemas en cada una de estas categorías. Una revisión reciente de las publicaciones sobre investigación de la calidad entre 1993 y 1997 (194) llegó a la misma conclusión, así como también lo hace el informe del Presidente de la Advisory Commission on Consumer Protection and Quality in the Health Care Industry (195).

La infrautilización de intervenciones probablemente efectivas supone la pérdida de importantes oportunidades para mejorar la salud y la funcionalidad. La hipertensión o depresión no detectadas ni tratadas, el no realizar la vacunación infantil o el cuidado prenatal excesivamente tardío son ejemplos de importantes problemas de infrautilización. La magnitud de los problemas derivados es considerable. El fracaso al no usar tratamientos efectivos (por ejemplo trombolíticos,  $\beta$ -bloqueantes, aspirina o IECAS) en el infarto agudo de miocardio en todos los pacientes que podrían beneficiarse de estas intervenciones supone, según datos recientes, 18.000 muertes prevenibles cada año en los E.E.U.U.

La infrautilización no se limita a una práctica propia de las compañías de planificación sanitaria desarrolladas en algunos países que tienen incentivos económicos por reducir la cantidad de servicios prestados. Muchos estudios han demostrado que entre el 40 y el 60% de los pacientes en compañías dedicadas a la atención sanitaria no recibieron los cuidados específicos necesarios. Así, se demostró, por ejemplo, que el 59% de los hipertensos no se controlaban la tensión en organizaciones de pago por servicio, comparado con el 45% en aquéllos con compañías de planificación sanitaria (196). El mismo estudio también demostró que el 65% de las mujeres en sistemas de pago por servicio no se hacían mamografías rutinarias, en comparación con el 45% de las mujeres con compañía de asistencia sanitaria. Otro estudio reveló la falta de detección y tratamiento de la depresión por médicos generales en un 58% en las compañías de planificación sanitaria, comparado con el 46% de los pacientes de los sistemas de pago por servicio (197). Estos datos y otros similares llevaron a la conclusión que los problemas están más relacionados con la calidad que con el tipo de servicio sanitario.

El efecto neto sobre la salud que se deriva de las dificultades de acceso a la sanidad a consecuencia de la falta de seguridad social implica una vida media más corta y una discapacidad aumentada. Un estudio reciente encontró que las personas sin seguro sanitario tenían un 25% más de posibilidades de morir en los siguientes 12 años, que personas de igual edad, raza, educación, ingresos y comorbilidad que sí disponían de este servicio (199). Otro estudio ha confirmado estos hallazgos y los hace

extensivos para demostrar que la falta de seguro se asocia con un estadió funcional pobre y que la pérdida del seguro sanitario, en concreto Medicaid, puede estar asociada con el deterioro de enfermedades crónicas derivado del acceso reducido a cuidados efectivos (200).

La sobreutilización de los recursos terapéuticos también es habitual en la medicina. Dós estudios recientes demostraron que de un total de 23,8 millones de prescripciones de antibióticos realizadas en E.E.U.U. a pacientes ambulatorios adultos y niños en 1992, el 21% eran utilizados para el tratamiento de catarros, bronquitis y otras infecciones de vías respiratorias altas o bronquitis, situaciones en las que los antibióticos son inefectivos, exponen al paciente a reacciones adversas y pueden aumentar la resistencia a antibióticos (201-202). El “RAND Health Services Utilization Study” (203), cuyos resultados tienen ahora 17 años, es el estudio más largo de sobreutilización de servicios sanitarios y demostraba que el 17% de las angiografías coronarias, el 32% de las endotraqueotomías carótidas y el 17% de las endoscopias del tracto digestivo alto, son realizadas en indicaciones claramente inapropiadas. No ha sido publicado ningún dato posterior que sugiera que se han realizado mejoras en estas actividades. Otros estudios han encontrado que en un grupo de 7 asociaciones sanitarias, el 17% de las histerectomías fueron inapropiadas, con variaciones según la organización entre el 10 y 27%; que el 23% de los niños fueron propuestos para inserciones tubulares de timpanostomía, el procedimiento quirúrgico más habitual en la infancia, por razones inapropiadas; y que el 20% de los marcapasos cardiacos fueron insertados en indicaciones claramente inapropiadas (204).

Los problemas del mal uso, es decir, complicaciones predecibles del tratamiento, también ocurren con gran frecuencia en los países desarrollados. El mal uso no es lo mismo que los errores, porque no todos los errores ocasionan efectos adversos o daños. Muchos errores, como la dosificación inadecuada de los medicamentos o el diagnóstico equivocado, pueden identificarse antes de que ocurra el daño. Si no se identifican y corrigen, muchos errores son perjudiciales para la salud. Una investigación reciente indica que los daños a los pacientes debidos a la administración de medicamentos son unos 2.000 por año en los grandes hospitales docentes, de los cuales el 28% son prevenibles con los conocimientos actuales (205). Cada uno de estos daños prevenibles encarece en casi 5.000\$ el coste de la estancia hospitalaria cuando se produce. El Harvard Medical Practice Study estimó que más de 27.000 pacientes de todos los hospitalizados en el Estado de Nueva York en 1984, sufrieron algún efecto adverso por un mal uso de los servicios sanitarios. El estudio RAND, de pago prospectivo por hospitales, mostró que los

pacientes del Medicare que recibieron cuidados de menor calidad mientras estuvieron hospitalizados por insuficiencia cardíaca congestiva, de acuerdo con criterios objetivamente definidos, experimentó una tasa de mortalidad 74% mayor en los 30 días de hospitalización, en comparación con los pacientes que recibieron atención de buena calidad (206).

Esta clasificación triple de los problemas de la calidad aclara la relación entre calidad y coste. También ayuda a contestar a la pregunta de si mejorar la calidad conduce a aumentar o disminuir los costes. La reducción de la sobreutilización mejora la calidad, disminuyendo los riesgos innecesarios que conllevan servicios sanitarios inapropiados y reduce los costes al mismo tiempo. Resolver los problemas de mal uso también mejora la calidad, por disminuir el número de complicaciones y reduce el coste, por eliminación del coste asociado a las complicaciones. Fijándonos en los problemas de infrautilización, se obtiene sin embargo casi siempre un aumento del coste al aumentar la calidad. Esta relación se deriva del hecho de que, exceptuando la vacunación y los cuidados prenatales, los servicios sanitarios efectivos en general no ahorran dinero. Al ser efectivos, mejoran la salud y aumentan la calidad, pero sólo a un coste mayor. La principal excepción a esta regla surge cuando los servicios se dirigen exclusivamente a subgrupos poblacionales de alto riesgo, en los que se previene con frecuencia complicaciones de su enfermedad de coste elevado. Tales circunstancias no son siempre fáciles de conocer porque no siempre se puede predecir con exactitud qué personas sufrirán complicaciones especiales a corto plazo como por ejemplo, pacientes con hipertensión que sufrirán un infarto en el próximo año.

Estas relaciones también identifican las maneras más efectivas para aumentar el valor de los servicios sanitarios, que puede definirse por la relación coste/efectividad o coste/beneficio. Las principales mejoras de este valor ocurren cuando en la misma acción disminuye el numerador y aumenta el denominador de este cociente. Si mejoramos la calidad fijándonos en los problemas del mal uso o sobreutilización observamos exactamente este efecto sobre el valor del servicio. El impacto en la relación de remediar los problemas de infrautilización es menos claro porque tanto numerador como denominador aumentan.

La evidencia se impone dentro de la atención sanitaria. Millones de pacientes no disfrutaban de intervenciones de probada efectividad que pueden salvar vidas y prevenir la discapacidad. Quizás un número igual de personas sufra innecesariamente porque son expuestas a daños innecesarios de los servicios de salud. Un elevado número de pacientes sufre efectos adversos porque no se evitan las complicaciones prevenibles

del tratamiento médico. Existen numerosas oportunidades para aumentar la calidad y disminuir el coste simultáneamente mejorando los problemas de sobreutilización y mala utilización.

Discutiendo los problemas de calidad en términos de infrautilización, sobreutilización y mala utilización, este planteamiento no intenta localizar todos los elementos que podrían relacionarse con la calidad. Tales elementos incluyen variaciones geográficas en las relaciones de uso de los servicios sanitarios, educación de médicos generales y especialistas, la situación del personal sanitario no facultativo y el efecto de la organización de los servicios médicos como determinante de la calidad, aspectos de los cuales está actualmente surgiendo literatura. Estos y otros temas relevantes pueden ser factores causales o que expliquen la situación, conduciendo a un mejor entendimiento del problema de la calidad, es decir, que están relacionados con problemas específicos de infrautilización, sobreutilización y mala utilización.



# LA MEJORA DE LA CALIDAD DE LA TERAPÉUTICA FARMACOLÓGICA

Numerosos estudios en diferentes áreas tecnológicas e industriales han utilizado sistemas de medida válidos para investigar la naturaleza y evaluar la magnitud de problemas específicos de calidad. En la terapéutica farmacológica se plantean, como ya hemos señalado, diversos problemas relacionados con la calidad. La mayoría de ellos no son raros, impredecibles o inevitables, sino que son habituales, predecibles y, con frecuencia, prevenibles.

## 1. La calidad 6-sigma.

Desde el punto de vista de aquellas compañías que han desarrollado las aplicaciones o sistemas más avanzados en el manejo de la calidad industrial, la magnitud de los errores o defectos de calidad en la asistencia sanitaria deben parecer alarmantes.

Motorola y General Electric (207), entre otras, se han marcado objetivos muy concretos para la elaboración de sus productos y prestación de servicios. Estos objetivos se han descrito como “la búsqueda de la calidad 6-sigma”. Motorola implantó este método que hace referencia a la variación de la medida estadística, la desviación estándar de una distribución normal. El objetivo de la calidad 6-sigma significa situar los límites de tolerancia para los productos defectuosos a tan alto nivel que tan solo ocurran 3,4 defectos por millón de unidades. Estos límites están establecidos de forma que todas las medidas u observaciones se incluyan dentro de la media  $\pm 6$  desviaciones estándar. Situando los límites de tolerancia a un nivel más bajo se produciría, por tanto, porcentajes de defectos más altos. Este llamamiento a la calidad funciona tanto en producciones industriales como en otros servicios, incluida, previsiblemente, la atención sanitaria y, por supuesto, la terapéutica farmacológica.

El porcentaje de errores puede ser definido en cualquier término que haga referencia al proceso que se intenta mejorar. En el sector industrial,

se puede referir, por ejemplo, al número de piezas defectuosas de un automóvil, por millón producidas. También se puede referir al número de llamadas telefónicas de clientes que no son respondidas tras 3, 4 ó 5 señales, por millón de llamadas. En el cuidado de la salud, los errores o defectos pueden ser definidos por ejemplo, como el número de niños de dos años que no están completamente inmunizados por millón de niños de esa edad, o por el número de mujeres embarazadas, por millón, que no reciben cuidados prenatales durante el primer trimestre de embarazo. Un tercer ejemplo podría ser el número de pacientes con depresión clínica que no son correctamente diagnosticados o tratados, por millón de pacientes con depresión.

Simplemente situando el objetivo de reducir los defectos o errores a 3,4 por millón, o menos no significa necesariamente que se vaya a conseguir, aunque sí se puede producir una aproximación significativa. Los aliados-sigma, como ya se conoce a estas empresas innovadoras, que iniciaron el programa 6-sigma en 1994, aseguran que la mayoría de sus plantas industriales operan en un rango de 3,5 a 4 sigma y que tres factorías ya han alcanzado el nivel de calidad 6-sigma. General Electric mejoró de 3 a 3,5 sigma en los 22 primeros meses del inicio del programa, reduciendo el porcentaje de errores de 67.000 a 23.000 por millón. Aunque este programa se aplicó en principio a procesos industriales, Motorola, General Electric y otras empresas han ampliado las aplicaciones a otros aspectos de sus negocios tales como servicios directos a clientes. En los 2 años desde el inicio del programa 6-sigma, los retrasos en la atención a los clientes mejoraron en un 85% y los errores de facturación descendieron en un 87%.

¿Sería posible trasladar estos métodos del sector industrial a la asistencia sanitaria donde los errores pueden desencadenar serios problemas de salud para la población? Algunos datos comparativos sobre frecuencia de errores deben inclinarnos hacia la implantación de sistemas avanzados de mejora de la calidad en la terapéutica farmacológica.

La tabla 6 muestra el nivel de defectos por millón correspondiente a diferentes niveles sigma y presenta ejemplos de estudios de calidad en el cuidado de la salud que han documentado la incidencia de problemas específicos. Así, se ha demostrado en estudios epidemiológicos que sólo el 21% de los ancianos que sobrevivieron a un ataque cardíaco fueron tratados con  $\beta$ -bloqueantes, tratamiento que ha demostrado ser efectivo (208). Este dato supone 790.000 errores por millón o, en otros términos, el equivalente a menos de 1 sigma. Para los pacientes que no recibieron el tratamiento el riesgo de muerte fue un 75% superior al establecido en pacientes tratados con  $\beta$ -bloqueantes.

Nivel sigma	Defectos por millón	Sanidad	Industria
6	3,4	—	Fábricas adaptadas al programa 6-sigma
	5,4	Muertes por anestesia en cirugía	Error en una palabra en los libros de una pequeña biblioteca
5	16	—	Plantas Siebe de control de temperatura. Italia
4	230	—	Accidentes aéreos.
	6.210	—	Pérdida de equipajes en líneas aéreas
	10.000	1% de hospitalizaciones evitables	—
3	66.800	—	Errores en una palabra por página en un libro
	210.000	21% antibióticos en resfriados	—
2	308.000	—	—
	580.000	58% pacientes con depresión no tratada adecuadamente	—
1	690.000	—	—
	790.000	79% pacientes con infarto sin recibir $\beta$ -bloqueantes	—

Tabla 6.- Defectos por millón en actividades sanitarias e industriales.

Estudios similares demostraron que el 58% de los pacientes con depresión clínica fueron evaluados o tratados de forma inadecuada, lo que supone un error de 580.000 por millón (209). Estudios recientes han

puesto de manifiesto que el 21% de todos los antibióticos prescritos a pacientes ambulatorios son utilizados para tratar resfriados y otras infecciones respiratorias víricas, condiciones para las que se ha demostrado que no son efectivos. Esta práctica inapropiada representa un porcentaje de error de 210.000 por millón de antibióticos prescritos en el estudio ambulatorio que nos sitúa solo a nivel de 2 sigma.

El Harvard Medical Practice Study estableció que el 1% de las hospitalizaciones eran evitables y se atribuían a fallos del sistema. Este dato fue considerado como “tranquilizadamente bajo” por algunos observadores sanitarios. Para Motorola, sin embargo, estos errores se traducen en 10.000 defectos por millón, 3.000 veces peor que el objetivo sigma (210-211).

La única especialidad sanitaria que ha conseguido reducir los errores en un porcentaje próximo a 3,4 por millón es la anestesia quirúrgica. En las décadas 1970 y 1980 las muertes relacionadas con anestesia fueron de 1 caso por cada 10.000 a 20.000 (50-100 por millón). Mediante acciones decididas que incluían mejoras en las técnicas de monitorización, desarrollo y extensión de la adopción de directrices prácticas y otras mejoras sistemáticas encaminadas a reducir errores, hoy se estima que las muertes por anestesia puede ser de 5 por millón.

Si el funcionamiento de ciertas industrias de alta tecnología, cuyos estándares de calidad se creían garantizados, de repente se deterioraran hasta los niveles de la mayoría de los servicios del sistema sanitario, observaríamos resultados sorprendentes. Así para un porcentaje de errores del 20% que ocurren en la utilización de antibióticos para el tratamiento de resfriados y otras infecciones respiratorias, las empresas promotoras de tarjetas de crédito como VISA o American Express cometerían, al día, 9 millones de errores en transacciones, los bancos depositarían, cada día, 36 millones de cheques en cuentas equivocadas y los accidentes de avión se multiplicarían por mil. Este nivel de errores no podría ser asumido, sin duda, por la sociedad a las puertas del siglo XXI.

La mejora de la calidad de la terapéutica es un compromiso de los profesionales sanitarios, de las sociedades científicas y de toda la sociedad en conjunto. Es necesario adoptar medidas urgentes para corregir los defectos del sistema y asegurar un nivel óptimo en la calidad de la terapéutica farmacológica. Así, podremos llegar a controlar esta patología emergente. El paciente, está esperando.

He dicho.

Madrid, 22 de abril, 1999

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Jovell AJ, Navarro-Rubio MD.** Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin* 1995; 105: 740-743.
2. **Rittenhouse B.** Another deficit problem: the deficit of relevant information when clinical trials are the bases for pharmacoeconomic research. *J Res Pharmac Economics* 1996; 7: 3-15.
3. **Adams ME, Mc Call NT, Gray DT, Orza MJ.** Economic analysis in randomized control trials. *Med Care* 1992; 30: 231-243.
4. **Laporte JR.** El sistema español de Farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1994; 103: 335-336.
5. **Manasse HR.** Medication use in a imperfect world. Part I. Drug misadventuring as a issue of public policy. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 929-944.
6. **Manasse HR.** Medication use in a imperfect world. Part II. Drug misadventuring as a issue of public policy. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 1141-1152.
7. **Batel DW, Boyle DL, Vander Vliet MB, Schneider J, Leape L.** Relationship between medication errors, adverse drug events and adverse drug reactions. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 199-205.
8. American Society of Health-System Pharmacists. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events and adverse drug reactions. *Am J Healthy-Syst Pham* 1998; 55: 165-166.
9. **Clasen DC, Stanley L, Scot Evans R.** Adverse drug events in hospitalized patients. Excess length of stay, extra costs anual atributable mortality. *JAMA* 1997; 277: 301-306.
10. **Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA.** The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-384.
11. **Otero MJ, Bajo A, Gutiérrez JF, Domínguez-Gil Hurlé A.** ¿Prevenible o inevitable?: una nueva etapa en el tema de la

- seguridad de los medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 398-399.
12. **Seeger JD, Kong SX, Schumock GT.** Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1284-1289.
  13. **Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN.** Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279 (15): 1200-1205.
  14. **Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, Laird N, Petersen LA.** The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 370-311.
  15. **Johnson JA, Bootman JL.** Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-1956.
  16. The Challenge and Potential for Assuring Quality Health Care for the 21<sup>st</sup> century Pub No OM 98-0009. Department of Health and Human Services for the domestic policy council. Washington DC. June 17, 1998. Available from <http://www.ahcpr.gov/gual/21stcena.htm>
  17. **Cowen DL, Helfand WH.** Historia de la Farmacia. Madrid, Doyma 1992.
  18. **García Guillen D, Albarracín A, Arquiola E, Evill S, Montiel L, Peset JL, Laín Entralgo P.** Historia del medicamento. Madrid, Harcourt Brace 1997.
  19. **Wax PM.** Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med* 1995; 122: 456-461.
  20. **Cantarell MC, Fort J, Camps J, Sans M, Piera L.** Acute intoxication due to topical application of diethylene glycol. *Ann Intern Med* 1987; 106: 478-479.
  21. **Grovel MJ.** Killing the children: when will it all end? *Pharm Techno* 1998; 1: 12-13.
  22. **Lasana L.** Thalidomida-new nonbarbiturate sleep inducing drug. *J Chron DIS* 1960; 11: 627-631.
  23. **Dally A.** Thalidomide: was the tragedy preventable?. *Lancet* 1998; 351: 1197-1199.
  24. **Edwards IR.** Pharmacological basis of adverse drug reactions. En: Speight, TM., Holford, NHG., editorres. *Avery's drug treatment*. 4<sup>th</sup> edition. Auckland: Adis International Ltd, 1997: 261-99.
  25. **Phillips DP, Christenfeld N, Glyn LM.** Increase in vs medication-error deaths between 1983 and 1993. *The Lancet* 1998; 351: 643-644.

26. **Vallvé C.** Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas en farmacovigilancia. Barcelona: JR Prous, 1987.
27. **Bates DW, Leape LL, Petrycki S.** Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalized adults. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 289-94.
28. **Laporte JR, Carné X, Porta M.** La evaluación de los medicamentos tras su comercialización. *Med Clin (Barc)* 1986; 81: 772-774.
29. **Rawlins MD.** Commentary: Should "idiosyncrasy" be defined as a equivalent to "type B" adverse drug reactions. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6: 213.
30. **Laporte JR.** Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 536-538.
31. **Soto J, Sacristán JA, Galende I, Alser MJ.** Concepto, método y utilidades de la farmacovigilancia: aplicación a la atención especializada. *Rev Clin Esp* 1995; 195: 97-104.
32. **Rawlins MD.** Adverse reaction to drugs. *Brit Med J* 1981; 282: 974-976.
33. **Laporte JR, Tognoni G.** Estudios de utilización de medicamentos y farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G. editores. Principios de epidemiología del medicamentos 2ª ed., Barcelona. Ediciones Científicas y Técnicas 1993: 1-24.
34. **Rogers MS.** Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 915-920.
35. **Alonso IG, Lanao JM, Domínguez-Gil A.** Evolución histórica de la Biofarmacia y Farmacocinética, una nueva disciplina farmacéutica. *Industria Farmacéutica* 1990; Marzo-Abril: 151156.
36. *Brithis Pharmacopoeia* pp. 518-519, 1948.
37. *USP, 14<sup>th</sup> rev* pp: 700-702, 1960.
38. **Morrison AB, Campbell JA.** The relationship between physiological availability of salicylates and rivofovin and in vitro disintegration time of enteric coated tablets. *J Am Pharm Assoc Sci De* 1960; 49: 473-478.
39. **Maced TJ.** Influence of product formulation on therapeutic activity. *Minnesota Pharmacist* 1963; 18: 17-18, 22-27, 30.
40. **Tyrer JH, Eadie MJ, Sutherland JM, Hooper WD.** Outbreak of anticonvulsivant intoxication in an Australian city. *BMJ* 1970; 2: 271-273.
41. **Holt DW.** Digoxin bioavailability. *Lancet* 1978; 11: 1103.

42. **Sherman SI, Malecha SE.** Absorption and malabsorption of levothyroxine sodium. *Am J Ther* 1995; 2: 814-818.
43. **Dong BJ, Hauck WW, Gambertoglio JG.** Bioequivalence of generic and brand-name levothyroxime products in the treatment of hypothyroidism. *JAMA* 1997; 277: 1205-1213.
44. Food and Drug Administration. Bioavailability and bioequivalence requiremen Federal Register 1992; 17997-18001.
45. Committee for proprietary Medicinal products. Note for guidance. Investigation of bioavailability and bioequivalence III / 54 / 89.
46. **Johnston A, Keown PA, Holt DW.** Simple bioequivalence criteria: Are they relevant to critical dose drugs? Experience gained from cyclosporine. *Therapeutic Drug Monitor* 1997; 19: 375-381.
47. **Taesch S, Neise D.** Safety and tolerability of a new oral formulation of cyclosporin A. Sandimmun Neoral (Novartis) in renal transplant patients. *Transpl Int* 1994; 7 (suppl): S263-S266.
48. **Keown P, Lawen JG, Landsberg D.** Economic analysis of sandimmune Neoral (Novartis) in Canada in stable renal transplant patients. *Transplant Proc* 1995; 27: 1845-1848.
49. **Pirmohamed M, Breckenridge AM, Kitteringham NR, Park BK.** Adverse drug reactions. *Br Med J* 1998; 316: 1295-1298.
50. **Dighe SV, Adams WP.** Bioavailability and bioequivalence of oral controlled release products: A regulatory perspective. In: Welling PG., Tse FLS, eds. *Pharmacokinetics: Regulatory, Industrial, and Academic Perspectives*. New York: Marcel Dekker Inc., 1988: 307-336.
51. **Chien YW.** Regulatory considerations in controlled drug delivery. In: Chien YW de. *Novel Drug Delivery Systems*. Second edition, New York: Marcel Dekker Inc., 1992: 747-776.
52. **Skelly JP, Barr WH.** Regulatory assessment. In: Robinson JR, Lee VHL, eds. *Controlled Drug Delivery... Fundamentals and applications*. Second edition, New York: Marcel Dekker Inc., 1987: 294-334.
53. **Yu K, Gebert M, Altaf SA, Wong D, Friend DR.** Optimization of sustained-release diltiazem formulations in man by use of an in vitro/in vivo correlation. *J Pharm Pharmacol* 1998; 50: 845-850.
54. **Selly JP, Amidon GL, Barr WH, y cols.** Workshop Report: In vitro and in vivo testing and correlation for oral controlled/modified-release dosage forms. *Pharmaceutical Research* 1990; 7: 975-982.
55. **Liu F, Sambol NC, Giannini RP.** In vitro in vivo relationship of oral extended-release dosage forms. *Pharm Res* 1996; 13: 1501-1506.



56. Guidance for industry on extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of in vitro/ in vivo correlations. FDA, 1997. Center for Drug Evaluation and Research, Rockville, MD.
57. **Dix SP.** Pharmacology of lipid formulations of amphotericin B. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7 (Supp 1): S8-s15.
58. **Walsh TJ, et al.** Lipid formulations of amphotericin B: recent developments in improving the therapeutic index of a gold standard. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7 (Supp 1): S16-S27.
59. **Anaissie EJ, et al.** Abelcet (amphotericin B lipid complex) vs amphotericin B for the treatment of invasive candidiasis: a prospective, randomized multicenter trial. Abstract, 35<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1995.
60. **Walsh TJ, et al.** Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *New England Journal of Medicine* 1999; 340: 764-771.
61. **Gallis HA, et al.** Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infectious Disease* 1990; 12: 308-329.
62. **Luke RG, et al** Renal effects of amphotericin B lipid complex. *American Journal of Kidney Diseases* 1998; 31 (5): 780-785.
63. **Leenders A, et al.** Liposomal amphotericin B deoxycholate in the treatments of documented and suspected neutropenia-associated invasive fungal infections. *British Journal of Haematology* 1998; 103: 205-212.
64. **Andriole VT.** Roundtable Discussion. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7 (Supp1): S28-S34.
65. **Hiemenz J.** Roundtable Discussion. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7 (Supp 1): S57-S66.
66. **Wingard JR.** Early intervention in invasive fungal disease with antifungal drugs. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7 (Supp 1): S49-S56.
67. **Franklin IM, et al.** The use of amphotericin B lipid complex. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 39 (2): 288-90.
68. **Ringden O, et al.** Safety of liposomal amphotericin B (Ambisome) in 187 transplant recipients treated with cyclosporin. *Bone Marrow Transplantation* 1994; 14 (Supp 5): S10-S14.
69. **Andriole VT.** History of antifungal Therapy. *Infectious Diseases in clinical Practice* 1998; 7 (Supp 1): S2-S7.

70. **Walsh TJ, et al.** Lipid formulations of amphotericin B: recent developments in improving the therapeutic index of a gold standard. *Infectious Diseases in Clinical Practice* 1998; 7 (Supp 1): S16-S27.
71. **Boogaerts M.** Pharmacoeconomic evaluation of Ambisome in febril neutropenia. Abstract. 22<sup>nd</sup> EBMT Congress 1996.
72. **Gutiérrez R y cols.** Análisis de minimización de costes: tratamiento de candidiasis y aspergilosis graves con anfotericina B liposomal o complejo lipídico de anfotericina B. *Farmacia Clínica* 1997; 14 (3): 162-173.
73. **Benet LZ.** Impact of intraindividual variability of drugs on therapeutic outcomes: lessons from outside transplantation. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 1650-1651.
74. **Kahan BD.** High variability of drug exposure: a biopharmaceutic risk factor for chronic rejection. *Transplantation proceedings* 1998; 30: 1639-1641.
75. **Hellriege ET, Bjornsson TD, Hauck WW.** Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1996; 60 (6): 601-607.
76. **Lin JH, Lu AYH.** Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35 (5): 361-390.
77. **Hsu A, Granneman GR, Cao G.** Pharmacokinetic interactions between two human immunodeficiency virus proteasa inhibitors, ritonavir and saquinavir. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 453-464.
78. **DeMario MD, Ratain MJ.** Oral chemotherapy: rationale and future directions. *Journal of clinical oncology* 1998; 16 (7): 2557-2567.
79. **Lomaestro BM, Piatek MA.** Update on drug interactions with azole antifungal agents. *Ann Pharmacotherapy* 1998; 32: 915-928.
80. **Levy G.** What are narrow Therapeutic index drugs? *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 501-515.
81. **Gurwitz JH, Avorn J.** The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991; 114: 956-966.
82. **Holland EG, Degruy FV.** Drug-Induced disorders. *American Family Physician* 1997; November 1.
83. **Goldman SA, Denedy DL, Lieberman R.** Clinical therapeutics and the recognition of drug-induced disease. Rockville, Md.: U.S. Food and Drug Administration, June 1995: [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).
84. **Sloan RW.** Principles of drug therapy in geriatric patients. *Am Fam Physician* 1992; 45: 2709-2718.
85. **Otero MJ, Blanco B, Domínguez-Gil A.** Farmacocinética de antimicrobianos en geriatría. *Jano* 1996; 1177: 35-40.

86. **Walson PD.** Therapeutic drug monitoring in special populations. *Clin Chemistry* 1998; 44: 415-419.
87. **Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M.** Individualizing drug dosage regimens: roles of population pharmacokinetics and dynamic models, bayesian fitting and adaptative could. *Ther Drug Monitor* 1995; 33: 531-536.
88. **Baker SD, Grochow BL.** Should anticancer drug doses be adjusted in the obese patient? *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 333-334.
89. **Canal P, Chatelut E, Guichar S.** Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998; 56 (6): 1019-1038.
90. **Evans WE, Schentang JJ, Jusko WJ.** Applied Pharmacokinetics. Principles of therapeutic drug monitoring. 3<sup>th</sup> edition. Vancouver. Applied Therapeutics, Inc 1992.
91. **Thomson AH, Whiting B.** Bayesian parameter stimation and population pharmacokinetics. *Clin Pharmacokin* 1992; 22: 447-467.
92. **Grochow LB.** Busulfan disposition: the role of therapeutic monitoring in bone marrow transplantation induction regimens. *Semin Oncol* 1993; 20: 18-25.
93. **Schuler U, Schoer S, Kuhnle A.** Busulfan pharmacokinetics in bone marrow transplant patients: is drug monitoring warranted? *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 759-765.
94. **Dix SP, Wingard JR, Jullins RE.** Association of busulfan area under the curve with veno-occlusive disease following BMT. *Bone Marrow Transplant* 1996; 17: 225-260.
95. **Scheiner LB.** Forecasting individual pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26: 294-305.
96. **Whiting B, Kelman AW, Grevel J.** Population pharmacokinetics: theory and clinical application. *Clin Pharmacokin* 1986; 11: 357-391.
97. **Sheiner LB.** Estimation of population characteristics of pharmacokinetic parameters from routine clinical data. *J Pharmacokin Biopharm* 1997; 5: 445-479.
98. **Perck CC, Sheiner LB, Nichols A.** The problem of chosing weights in non-linear regression analysis of pharmacokinetic date. *Drug Metab Rev* 1984; 15: 113-118.
99. **Walson PD.** Therapeutic drug monitoring in special populations. *Clinical Chemistry* 1998; 44 (2): 415-419.
100. **Canal P, Chatelut E, Guichar S.** Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998; 56 (6): 1019-1038.

101. **Kyhl L, Resmussen SN, Aarons L.** Population pharmacokinetics of cyclosporine: influence of covariables and assessment of absorption in transplanted patients. *Transplant Proc* 1998; 30: 1680.
102. **Hansten PD.** Understanding drug-drug interactions. *Sci Am Sci Med* 1998; 5: 15-25.
103. **Rawlins MD, Thompson JW.** Mechanisms of adverse drug reactions. in: Daris, DM., editor. *Textbook of adverse drug reactions* 4<sup>th</sup> ed. Oxford: Oxford University Press 1991; 18-45.
104. **Preskorn SH.** Reducing the risk of drug-drug interactions: a goal of rational drug development. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 1): 3-6.
105. **Lin JH, Lu AYH.** Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35 (5): 361-390.
106. **Wilkinson GR.** Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *J Pharmacokinetics Biopharmaceutics*, 1996; 24 (5): 475-490.
107. **Preskorn SH, Magnus RD.** Inhibition of hepatic P-450 isoenzymes by serotonin selective reuptake inhibitors: in vitro and in vivo findings and their implications for patient care. *Psychopharmacology Bulletin* 1994; 30 (2): 251-259.
108. **Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DHJ, Smith GW, Norton RL, Stump J.** Life-threatening interaction of mibefradil and  $\beta$ -blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 1998; 280: 157-158.
109. **Rangno R.** Terfenadine therapy: can we justify the risk? *Can Med Ass J* 1997; 157: 37-38.
110. **Simons FE, Simons K.** The pharmacology and use of H-1 receptor-antagonist drugs. *N Engl J Med* 1994; 330: 1663-1670.
111. **Yazuda SH, Wellstein A, Likhari A, Barbey JT.** Chlorpheniramine plasma concentration and histamine H-1 receptor occupancy. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 58: 210-220.
112. Anonymus Fexofenadine approved following terfenadine withdrawal. *WHO* 1998; 12: 84.
113. Anonymus Fexofenadine. *Med Lett Drug Ther* 1995; 38: 95-96.
114. **Spence J.** Physician vs Pharmacist. Who should advise patients about drug interactions. *Medical Sciences Bulletin* 1995; 16/12.
115. **Preskorn SH.** Antidepressant drug selection: criteria and options. *J Clin Psychiatry* 1994; 55 (9, suppl A): 6-22.
116. **Spielberg SP.** N-Acetyltransferases: Pharmacogenetics and clinical consequences of polymorphic drug metabolism. *J Pharmacokin Biopharm* 1996; 24: 509-519.

117. **Kleinke JD.** Is the FDA approving drugs too fast?. Probably not-but drug recalls have sparked debate. *BMJ* 1998; 317: 899.
118. **Preskorn SH.** Reducing the risk of drug-drug interactions: a goal of rational drug development. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 1): 3-6.
119. **Fuhr U, Weiss M, Kroemer HK, Neugebauer G, Rameis H, Weber W, Woodcock BG.** Systematic screening for pharmacokinetic interactions during drug development. *Int J Clin Pharmacology and Therapeutics*, 1996; 34 (4): 139-151.
120. **Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DHJ, Smith GW, Norton RL, Stump J.** Life-threatening interaction of mibefradil and  $\beta$ -blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 1998; 280: 157-158.
121. **Watkins PB, Turgeon DK, Saenger P, Lown KS, Kolars JC, Hamilton T, Fishman K, Guzelian PS, Voorhees JJ.** Comparison of urinary 6-b-cortisol and the erythromycin breath test as measures of hepatic P450III<sub>A</sub> (CYP3A) activity. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 52: 265-273.
122. **Lown KS, Thummel KE, Benedict PE.** The erythromycin breath test predicts the clearance of midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57: 16-24.
123. **Cheng CL, Smith DE, Cox SR, Watkins PB, Blake DS, Carver PL, Kauffman CA, Meyer K, Amidon GL, Stetson PL.** Correlation between ERMBT and oral exposure to delavirdine mesylate in HIV-positive patients. *Pharm Res* 1995; 12: S374.
124. **Tateishi T, Graham SG, Krivoruk Y, Wood AJ.** Omeprazole does not affect measured CYP3A4 activity using the erythromycin breath test (letter). *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40: 411-412.
125. **Holland EG, Degruy FV.** Drug-Induced disorders. *American Family Physician* 1997; 56:7-15.
126. **Kleyn PW, Vesell ES.** Genetic variation as a guide to drug development. *Science* 1998; 281: 1820-1821.
127. National Institutes of Health. Methods for discovering and scoring single nucleotide polymorphisms. HG-98-01. 1998.
128. **Muss HB, Thor AD, Berry DA.** C-erbB-2 expression and response to adjuvant therapy in women with node positive early breast. *N Engl J Med* 1994; 330: 1260-1271.
129. **Lander J, Wallace J, Wilkie M.** Roles for serotonin in neurogenesis. *Mong Neural Sci* 1983; 9: 3-10.
130. **Borella A, Brinda M, Whitaker-Azmitia P.** Role of 5-HT-1<sup>a</sup> receptor in the development of the neonatal rat brain. *Neuropharmacology* 1997; 36: 445-450.

131. **McCracken J, Poland R.** Reduced effect of antidepressant on prolactin response to a serotonin agonist in prepubertal rats. *J Child Adolesc Psychopharmacology* 1995; 5: 115-120.
132. **Carrey N, Kutcher S.** Developmental pharmacodynamics: implication for child and adolescents psychopharmacology. *J Psychiatry Neurosci* 1998; 23: 274-276.
133. **Nolan L, O'Malley K.** Prescribing for the elderly Part I: sentirity of the elderly to adverse drug reactions. *J Am Geriatric Soc* 1988; 36: 146-149.
134. **Holzgrove H.** Therapeutic needs of the elderly patient. *J Cardiovasc Pharmacol* 1998; 31: 522-526.
135. **Monane M, Mathias DM, Nagle BA.** Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review. Intervention: a system linking the physician, pharmacist and computer. *JAMA* 1998; 280: 1249-1252.
136. **deShazo RD, Kemp SF.** Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1997; 278: 1895-1906.
137. **Anderson JA, Adkinson NF.** Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1987; 258: 2891-2899.
138. **De Swarte RD.** Alergia a drogas. En: Patterson, R., ed. *Enfermedades alérgicas. Diagnóstico y tratamiento*. 3ª ed. Madrid: Ediciones CEA SA, 1988: 504-660.
139. **Cucurull E, Soler C, Vilardell M.** Lupus inducido por fármacos. En: Font, J., Khamashta, M., Vilardell, M. *Lupus eritematoso sistémico*. Barcelona: MRA SL 1996, 399-407.
140. **Rieder MJ.** Mechanisms of unpredictable adverse drug reactions. *Drug Safety* 1994; 11: 196-202.
141. **Otero MJ, Bajo A, Domínguez-Gil A.** Mecanismos implicados en las reacciones adversas a medicamentos. *Atención farmacéutica* 1999 (en prensa).
142. **Hess DA, Rieder MJ.** The role of reactive drug metabolites in immune-mediated adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 1997; 31: 1378-1387.
143. **Healdy DP.** Vancomycin-induced histamine release and "red man syndrome" comparison of 1-and 2-hour infusion. *Antimicrob Agents Chemother* 1990; 34: 550.
144. **Gibaldi M.** Adverse drug effect-reactive metabolites and idiosyncratic drug reactions: Part I. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 416-421.

145. **Sturgill MG, Lambert GH.** Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and method of monitoring hepatic function. *Clin Chem* 1997; 43: 1512-1526.
146. **Khanderia V, Bhattacharya A.** Acute intermitent porphyria: pathophysiology and treatment. *Pharmacotherapy* 1984; 4: 144-150.
147. **Rogers, AS.** Adverse drug events: identification and attribution. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 915-920.
148. **Rakita L, Sobol S, Mostow N, Krobel T.** Amiodarone pulmonary toxicitiy. *Am Heart J* 1983; 106: 906-916.
149. **Patnaik RN, Lesko LJ, Chen ML.** Individual bioequivalence working group. Individual bioequivalence: new concepts in the statistical assessment of bioequivalence metrics. *Clin Pharmacokin* 1997; 33: 1-6.
150. **Benet LZ, Goyan JE.** Bioequivalence and narrow therapeutic index drug. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 433-440.
151. **Levy G.** What are narrow therapeutic index drug? *Clin Pharmacol Ther* 1998; 63: 501-505.
152. State of New Jersey Assembly bill n° 2926, May 5, 1997.
153. **He J.** Aspirin and risk of hemorrhagic stroke. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1998; 280 (22) 1929-1935.
154. **Boissel JP.** Individualizing aspirin therapy for prevention of cardiovascular events. *JAMA* 1998; 280 (22): 1949-1950.
155. UK-TIA Study Group. The United Kingdom Transiet ischaemic Attacks. Aspirin trials. *J Neurol Neurosurg Psichiatry* 1991; 54: 1044-1054.
156. The Newcastle anticoagulation study group. Effectiveness of anticoagulation among patients discharged from hospital on warfarin. *MJA* 1998; 169: 243-246.
157. **Parkin DJ, Thuriow P.** Oral anticoagulants. *MJA* 1998; 169: 236-237.
158. **Rode P.** Audit of anticoagulant therapy. *J Clin Pathol* 1996; 49: 5-9.
159. **Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS.** Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major blaeding in outpatients treated with warfarin. *Amer J Med* 1998; 105: 91-99.
160. **Singh G.** Recent considerations in non-steroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 1998; 105: 315-365.
161. **Griffin MR, Piper JM.** Non-stteroidal anti-inflammatory drug use and increased risk for peptic ulcer disease in elderly persons. *Ann Intern Med* 1991; 114: 257-263.
162. **Singh G, Morfeld D.** Gastrointestinal tract complications of non-steroidal anti-inflammatory drug treatment in rheumatoid arthritis. A

- prospective observational cohort study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1530-1536.
163. **Barkin J.** The relation between *Helicobacter pylori* and non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105 (5A): 225-275.
  164. **Simon LS, Lanza FL, Lips PE.** Preliminary study of the safety and efficacy of SC-58635, a novel cyclooxygenase 2 inhibitor. *Arthritis Rheumatism* 1998; 41: 1591-1602.
  165. **Wolfe MM.** Future trends in the development of safer nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105 (5A): 445-515.
  166. **Scheiman J, Isenberg J.** Agents used in the prevention and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-associated symptoms and ulcers. *Am J Med* 1998; 105 (5A): 325-375.
  167. **Ehsanullah RS, Page MC, Tideslye G.** Prevention of gastroduodenal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: controlled trial of ranitidine. *BMJ* 1998; 297: 1017-1021.
  168. **Robinson MG, Griffin JW, Bowrs J.** Effect of ranitidine on gastroduodenal mucosal damage induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 424-428.
  169. **Domínguez-Gil A, Bajo A, Otero MJ, García-Gutiérrez JF.** Cost of preventable adverse drug events in emergency department patients. *Value Health* 1998; 1: 42-43.
  170. **Seeger JD, Kong SX, Schumock GT.** Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18 (6): 1284-1289.
  171. **Linnoila M.** Psychotropic medications and traffic safety. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1992; 12 (6): 384-385.
  172. **O'Neill D.** Benzodiazepines and driver safety. *The Lancet* 1998; 352: 1324-1325.
  173. **March L, Chamberlain A, Cumming R, Cameron I.** Falls prevention: a critical review of the evidence. *Australian Prescriber* 1997; 20 (3): 61-66.
  174. **JCAHO.** Expectations regarding medication errors and adverse drug events ASHP Annual Meeting June 1-3, 1997. Minneapolis, Minnesota, USA.
  175. **Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E.** The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 304-311.
  176. **Einarson TR.** Drug-related hospital admissions. *Ann Pharmacother* 1993; 27: 832-839.
  177. **Ibañez L, Laporte JR, Carné X.** Adverse drug reactions leading to hospital admission. *Drug Safety* 1991; 6: 450-459.



178. **Seerger JD, Kong SX, Schumock GT.** Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalized patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1284-1289.
179. **Prince BS, Goetz CM, Rhin T.** Drug-related emergency department visits and hospital admissions. *Am J Hosp Pharm* 1992; 49: 1696-1700.
180. **Stoukides CA, D'Agostino PR, Kaufman MB.** Adverse drug reaction surveillance in an emergency room. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 712-714.
181. **Helper CD, Strand LM.** Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-542.
182. The Silent epidemic. <http://www.ascp.com/medhelp/silentepic.shtml>
183. **Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E.** The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997; 277: 307-311.
184. **Dennhy CE, Kishi DT, Louie C.** Drug-related illness in emergency department patients. *Am J Health-syst Pharm* 1996; 53: 1422-1426.
185. **De Abajo FJ, Frias J, Lope CR, Garijo B, Castro MA.** Las reacciones adversas a medicamentos como un motivo de consulta al servicio de urgencias de un hospital general. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 530-535.
186. **Schumock GT, Thornton JP.** Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
187. **Otero MJ, Bajo A, Maderuelo J, Domínguez-Gil A.** Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencia. *Med Clin (Barc)* 1999. (Enviado para publicación).
188. **Nelson KM, Talbert RL.** Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy* 1996; 16: 701-707.
189. **Pearson TF, Pittman DG, Longley JM, Grapes T.** Factors associated with preventable adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 2268-2272.
190. **Lieberman T.** In search of quality health care. *Consumer Reports* 1998; 10: 35-40.
191. Institute of Medicine 1990. Medicare: A strategy for quality assurance vol. 1. Washington DC. National Academy Press.
192. Institute of Medicine. Special initiative on health care quality. Report of an IOM conference November 1996. Accesible desde <http://www.2nas.edu/quality/2126.html>.
193. **Chassin MR, Galvin RW.** The urgent need to improve health care quality Institute of Medicine National Roundtable of health care quality. *JAMA* 1998; 280: 1000-1005.

194. **Brook RH.** Managed care is not the problem, quality is. *JAMA* 1997; 278: 1612-1614.
195. **Chassin MR.** Assessing strategies for quality improvement. *Health Aff (Millwood)* 1997; 16: 151-161.
196. **Udvarhelyi IS, Jennison K, Phillips RS, Epstein AM.** Comparison of the quality of ambulatory care for fee-for-service and prepaid patients. *Ann Intern Med* 1991; 115: 394-400.
197. **Wells KB, Hays RD, Burman MA.** Detection of depressive disorder for patients receiving prepaid or fee-for-service care. *JAMA* 1989; 262: 3298-3302.
198. **Soumerai SB, McLaughlin TJ, Spiegelman D.** Adverse outcome of underuse of  $\beta$ -blockers in elderly survivors of acute myocardial infarction. *JAMA* 1997; 277: 115-121.
199. **Franks P, Clancy CM, Gold MR.** Health insurance and mortality: evidence from a national cohort. *JAMA* 1993; 270: 737-741.
200. **Franks P, Clancy CM, Gold MR.** Health insurance and subjective health status: data from 1987 national medical expenditure survey. *Am J Public Health* 1993; 83: 1295-1299.
201. **Evans RS, Pestonik SC, Classen DC.** A computer-assisted management program for antibiotic and other anti-infective agents. *N Engl J Med* 1997; 338: 232-238.
202. **Gonzales R, Steiner JF, Sande MA.** Antibiotic prescribing for adults with colds, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278: 901-904.
203. **Kahn KL, Rogers WH, Rubenstein LV.** Measuring quality of care with explicit process criteria before and after implementation of the DRG-based prospective payment system. *JAMA* 1990; 264: 1969-1973.
204. **Chassin MR, Koseoff J, Park RE.** Does inappropriate use explain geographic variations in the use of health services? A study of three procedures. *JAMA* 1987; 253: 2533-2537.
205. **Goettler M, Schneeweiss S, Hasford J.** Adverse drug reactions monitoring—cost and benefit considerations. Part II: cost and preventability of adverse drug reactions leading to hospital admission. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 1997; 6 (suppl 3): S79-S90.
206. **Brennan TA, Leape LL, Laird NM.** Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients: results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-376.
207. **Chassin MR.** Is health care ready for six sigma quality? *The milbank quarterly* 1998; 76: 101-115.

208. **Nyquist A, González JF, Steiner.** Antibiotic prescribing for children with colds, upper respiratory tract infections and bronchitis. *J Amer Med Assoc* 1998; 279: 875-877.
209. **Walmsley A.** Six sigma enigma. *Globe and mail report on business magazine* 1998 (october).
210. **Brennan TA, Leape LL, Laird NM.** Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice study. *New Engl J Med* 1991; 324: 370-376.
211. **Jackson T.** A black belt in quality: Tony Jackson reports on the unforgiving demands of "Six Sigma" process controls. *Financial Times* 1997; Feb. 27: 11.

**CONTESTACIÓN AL DISCURSO DE INGRESO  
EN LA REAL ACADEMIA DE FARMACIA**

**del Excmo. Sr. D. ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ**

**POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO**

**Excmo. Sr. D. RAFAEL CADÓRNIGA CARRO**

## DISCURSO DE CONTESTACIÓN

Excelentísimo Señor Director,  
Excelentísimas Señoras y Señores Académicos  
Señoras y señores,

La recepción de un Nuevo Académico en una Corporación de las características de la que hoy nos acoge, marca un hito en la vida de la Institución y se hace referencia obligada en la peripecia vital del beneficiario. Pero, aún con ser éstos, Institución y Beneficiario, los principales protagonistas, no son los únicos que se sienten embargados por la emoción y viven el acto como un acontecer inolvidable. ¿Quiénes son los coprotagonistas que se pueden sentir más próximos al nuevo Académico? En primer lugar, sus familiares más inmediatos, padres, cónyuge, hijos,... Les siguen aquellos que, de forma más o menos directa, contribuyeron a su formación profesional, científica y humana; se sienten, en parte, artífices de su maduración. El círculo inmediato puede estar ocupado por sus colaboradores en el quehacer científico, cuyos nombres e imagen están grabados a fuego en la mente del maestro. Los alumnos y exalumnos, no pueden ser excluidos de esta corte que, en espíritu o en presencia física, acompañan a su guía intelectual. Y, ¿qué decir de los amigos? Ese grupo de personas allegadas que nos hace multiplicar las alegrías y dividir los sinsabores. En resumen, que, en este momento, el nuevo académico es la persona con menos derecho a sentirse sola sobre la faz de la tierra.

La Real Academia de Farmacia me encomendó la honrosa misión de dar la bienvenida a esta Corporación al Nuevo Académico Prof. D. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé. Con esta petición satisface, al menos, dos deseos: el mío y el del nuevo Académico. A fuer de sincero, he de confesar que me asisten sobradas razones para recabar el honor de realizar la presentación del Prof. Domínguez-Gil. Y pienso, y tengo el atrevimiento de declarar, que también a Alfonso le satisfará que sea yo quien le dé el espaldarazo. Sólo tengo que retrotraerme unos pocos lustros para situarme en análoga circunstancia a ésta en la que hoy él se

encuentra. También entonces era mi ferviente deseo que fuese mi Maestro, el prof. Otero Aenlle, quien me recibiese en esta Corporación.

## COMIENZA SU ANDADURA

El nuevo académico nació en Gijón, en junio de 1942, hijo de farmacéutico en ejercicio y prestigioso analista. Esto pudo haber condicionado su trayectoria profesional si, en la segunda mitad de sus estudios de licenciatura, no se sintiese atraído, primero, y arrastrado después a cambiar el rumbo a su formación e iniciar una nueva singladura tras un rudo golpe de timón. En cualquier caso, en el curso 1962-63 comienza sus estudios en la Facultad de Ciencias de la Universidad de Oviedo, y en el otoño de 1963 inicia su periplo compostelano. Los cinco años de vida previstos bajo el mando protector del Apóstol, se prolongan hasta diez. Y, además, no retorna a su tierra natal, la húmeda y verde Asturias, sino que dirige sus pasos a la árida y soledad meseta castellana. A partir de entonces, será la Salamanca de Torres de Villarroel, Fray Luis, Unamuno y tantas y tantas figuras señeras de la cultura española, quien velará sus pasos por los senderos de la docencia universitaria.

Que Alfonso Domínguez-Gil Hurlé era un alumno de sobresaliente brillantez lo podemos atestiguar los que hemos seguido paso a paso su trayectoria universitaria. Da prueba de lo mismo el hecho de haber cursado toda la carrera como becario de la Comisaría de Protección Escolar del Ministerio de Educación, para lo que se requería mantener un intachable expediente académico. En la primavera del año 1966, cuando cursaba cuarto curso de la Licenciatura en Farmacia, realiza, al igual que sus compañeros, un examen oral de Farmacia Galénica. Al concluir el examen es invitado por el catedrático a pasar por el laboratorio para mantener un cambio de impresiones. De hecho, lo que hacía era una maniobra de captación de un alumno que ya parecía identificado con la materia y que, por añadidura, apuntaba cualidades poco corrientes. Tras consultas, reflexión, o ambas cosas, acepta la invitación y se incorpora al reducido grupo de estudiosos de la Farmacia Galénica de aquella Facultad periférica. Comparte con sus compañeros la penuria de medios y se contagia de un entusiasmo colectivo. Empezamos a andar.

En 1967, se licencia, presenta y defiende la Tesina de Licenciatura, en la que alcanza la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario, y, al comenzar el curso académico 1967-68, consigue una plaza de Becario del Plan Nacional de Formación de Personal Investigador, correspondiente a la primera promoción (1968-70). En 1970 alcanza el

grado de Doctor, también con la calificación de Sobresaliente y Premio Extraordinario. En su Tesis doctoral aborda el estudio de la capacidad antihidrolizante de los polioles, lo que lleva aparejado el estudio de su toxicidad. La histotoxicidad se realiza siguiendo las directrices que marca el Prof. Ribas Mujal, Catedrático de Anatomía Patológica en la Facultad de Medicina, y la toxicidad sistémica como Becario del Laboratorio Boehringer Sohn Ingelheim en el Centro de Medicina Experimental que dicho Laboratorio tenía en Barcelona.

Profesor Ayudante de Clases Prácticas y Profesor Adjunto Interino van jalonando su actividad docente en la Facultad de Farmacia de la Universidad Compostelana. ¿Se puede aceptar como índice de la laboriosidad del Prof. Domínguez-Gil el ritmo de sus publicaciones en esta primera época? Pues bien, desde 1970, fecha de nuestra primera publicación, hasta 1975, totaliza 23 publicaciones, en 22 de las cuales figura el nombre de ambos. ¿Dónde están recogidas? En Química e Industria, Il Fármaco, Produits et Problemes Pharmaceutiques, y Ciencia e Industria Farmacéutica, entre otras revistas.

En 1968, Alfonso Domínguez-Gil contrae matrimonio con M<sup>a</sup> del Carmen González Martín, también doctoranda, y después doctora, en nuestra misma cátedra. El laboratorio no tuvo función catalítica en esta relación. Ya venía de antes.

## LOS AÑOS DE TRANSICIÓN

Empieza la década de los 70 y adquiere cabal significado la canción de la estudiantina compostelana que recuerda la tristeza y soledad en que queda Fonseca. Ese plateresco Claustro, que fue mudo testigo de la formación de tantas promociones de médicos y farmacéuticos, deja de ser sede de Facultades Universitarias. Se comprende. Su arquitectura no está en armonía con las exigencias de una Facultad experimental. Por añadidura, no se puede tener un laboratorio sobre un artesonado mudéjar, en madera, que ennoblece el gran salón de la planta baja que, en su tiempo, fue refectorio.

Alfonso vive, con todos, el traslado a la nueva Facultad, aunque su permanencia en ella fue corta. En 1972 se le propone como Profesor Agregado Interino de Tecnología Farmacéutica Industrial, pero un año más tarde nuestro actual Director, Prof. Rodríguez Villanueva, a la sazón Rector de la Universidad de Salamanca, me pide un Doctor en Farmacia, que esté en disposición de hacerse cargo de la organización de la Facultad que allí iba establecerse, y estuviese en su ánimo concurrir a las primeras

oposiciones que se convocaran para la Cátedra de Farmacia Galénica de la citada Facultad. Previa aceptación del candidato, no creo que haga falta decir por quién se decantó mi propuesta.

De 1973 a 1975 desempeña con carácter interino la plaza de Profesor Agregado de Farmacia Galénica en la Universidad salmantina, y, en 1.975, ya tenemos al Dr. D. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé flamante Catedrático de Farmacia Galénica en la recién estrenada Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca. A partir de este momento, sigo con admiración y complacencia su brillante trayectoria y, cada vez más, empiezo a aprender de él, como corresponde a todo profesor que se precie.

## **NUEVO Y DEFINITIVO DESTINO**

En la Universidad de Salamanca, el Prof. Domínguez-Gil ha desempeñado los cargos de: Catedrático, Director del Departamento de Farmacia Galénica, Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico, Decano de la Facultad de Farmacia y Vicerrector de Investigación. En ninguno de los puestos se limitó a “estar”. En todos ha dejado huella de su paso.

-Como Catedrático y Director del Departamento de Farmacia Galénica, ha formado una pléyade de profesionales que avalan su buen hacer. Alrededor del centenar de Tesinas de Licenciatura, 27 Tesis Doctorales, unas doscientas comunicaciones y ponencias en Congresos y alrededor de 300 publicaciones, constituyen la expresión cuantitativa de su actividad investigadora. Entre sus discípulos se cuentan 4 Catedráticos de Universidad, 14 Profesores Titulares, 10 Profesores Ayudantes, 6 Profesores Asociados y 12 Becarios de Investigación.

-Como Decano de la Facultad de Farmacia: Construcción de la nueva Facultad y dotación de 125 plazas de Profesores.

-Como Jefe del Servicio de farmacia del Hospital Clínico: 40 Especialistas en Farmacia Hospitalaria mediante el sistema español de “Residencia”, y formación de farmacéuticos en actividad hospitalaria procedentes de diversos países europeos y americanos. Ello, al tiempo que era Presidente de la Comisión de Farmacia y Terapéutica y Vicepresidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Salamanca.

Tras una estancia en el Servicio de Farmacocinética Clínica del Hospital de Lyon como becario del Fondo de Investigaciones Sanitarias de la Seguridad Social, comienza a aplicar estos conocimientos en el establecimiento de pautas posológicas. Probablemente, ese sea el origen de los cursos de Monitorización de Fármacos en la práctica clínica, que



organiza y dirige anualmente desde 1983, y que en las 17 ediciones celebradas han sido seguidos por más de 1.200 farmacéuticos y médicos españoles e hispanoamericanos.

Gran parte de la labor investigadora del Prof. Domínguez-Gil gira en buena medida, alrededor de su actividad hospitalaria. Como tal se pueden considerar sus numerosos estudios sobre farmacocinética clínica, con especial inclinación hacia antibióticos, monitorización e interacciones medicamentosas, y, actualmente, sobre problemas relacionados con farmacoeconomía, rama de la actividad sanitaria y hospitalaria que está alcanzando singular relevancia. Desde 1988 es Miembro de la Comisión de Investigación de la Universidad de Salamanca, y ha sido investigador principal en 10 Proyectos patrocinados por la Comisión Asesora de Investigación Científica y Técnica, 8 proyectos patrocinados por el Fondo de Investigaciones del Insalud, y 2 por la Caja de Ahorros de Salamanca.

Esta labor está recogida en las revistas de mayor solvencia de nuestra especialidad: *European Journal of Clinical Pharmacology*, *International Journal of Clinical Pharmacology and Biopharmacy*, *Drugs*, *International Journal of Pharmaceutics*, *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *Clinical Pharmacokinetics*, *Kidney International* y un amplio etc. El Prof. Domínguez-Gil es miembro del Comité editorial de varias de las citadas revistas, y, desde 1994, Director de la Revista Española de Farmacoeconomía.

Aparte de los premios y distinciones de carácter académico a que nos hemos referido con anterioridad, su trayectoria investigadora está jalonada por múltiples reconocimientos en los más diversos ámbitos. Desde el Premio Nacional de Investigación Laude (1978), al Premio de la American Society Hospital Pharmacy Research and Education Foundation (1994), cuenta, entre otros, con el Premio CEPA de la Real Academia de Farmacia (1984), Premio ANTIBIÓTICOS, de la misma Institución (1985), III Premio Iberoamericano de Epilepsia (1987), Premio de la Fundación Esteve (1988), y desde 1990, Académico Correspondiente de esta Real Academia de Farmacia. La lista, que podía continuar, se interrumpe por no ser excesivamente prolijos.

Las actividades profesionales del Prof. Domínguez-Gil son igualmente numerosas. Representante de España en la Comisión Europea para la Homologación de los Estudios de Farmacia en la Unión Europea, Representante de España en la Comisión Científica de los Congresos Europeos de Biofarmacia y Farmacocinética, Representante de España en el Comité Científico del Congreso Internacional de Ciencias Farmacéuticas del Milenio (San Francisco 2000), etc. Si a esta reducidísima muestra de nombramientos, y representaciones unimos su

actividad como conferenciante y Profesor Visitante en múltiples Universidades extranjeras, queda esbozado el brillantísimo *curriculum* de nuestro nuevo Académico.

## EL DISCURSO

El tema propuesto por el Prof. Domínguez-Gil Hurlé para su Discurso de Ingreso en esta Real Academia es, al tiempo que de palpitante actualidad, de gran trascendencia sanitaria, económica y científica. El número de acontecimientos adversos que se derivan de la utilización inadecuada de medicamentos conduce a cifras que sorprenden por su magnitud. Recordemos que, según Holland y Degruy (1), cerca del 4% de los pacientes hospitalizados en E.E.U.U. experimentan trastornos causados por tratamientos farmacológicos y, aproximadamente, 180.000 mueren a causa de ello. La morbilidad y mortalidad originada por causas imputables a medicación, supuso en, los últimos años, un coste anual de 136.000 millones de dólares.

Esto justifica que, como acabamos de oír, el vicepresidente Gore haya entrado en liza y anunciado la asignación de 500 millones de dólares para salvar 140 vidas. Cada vez caben menos dudas acerca de que el manejo de los medicamentos constituye un problema de extraordinaria complejidad al que pocas veces se concede la importancia que realmente tiene.

El problema no es nuevo. Viene de antiguo. Cuando la manifestación alcanza el calificativo de “catastrófica” o “espectacular” se dictan rápidamente medidas correctoras. Por el contrario, cuando se presenta de forma solapada, como una “epidemia silenciosa”, la resolución es más compleja; el número de personas sensibilizadas es muy reducido y es más difícil la identificación precisa de las causas. No obstante el estudioso del medicamento está, cada vez más, en un estado de alerta permanente porque es consciente de los riesgos que encierra su utilización.

Pensemos, en el primero de los casos; en el año 1937, una empresa norteamericana, que tenía su sede en Tennessee, comercializa una forma líquida de sulfanilamida con el nombre de “Elixir de Sulfanilamida”, con una concentración en componente activo del 10%. No tardaron en recogerse los primeros resultados fatales con una indudable relación de causalidad. Cuando el producto se retiró del mercado tenía sobre sí la imputación asegurada de 107 muertes, la mayoría niños, a las que probablemente se pueda añadir alguna más.

La sulfanilamida es poco soluble en agua y en mezclas hidroalcohólicas, pero es soluble en polioles. En la formulación a que nos hemos referido en el párrafo anterior, el disolvente utilizado era el dietilenglicol (más exactamente, una mezcla dietilenglicol-agua que contenía un 72% de dietilenglicol), cuya toxicidad no fue investigada por los responsables de la formulación. Cuando se desencadenaron todos estos acontecimientos estaba en vigor en USA la legislación de 1906, según la cual, el fabricante solo podía ser sancionado por designación incorrecta del producto: el elixir es una preparación líquida para administración oral, cuyo vehículo está constituido por una mezcla de alcohol etílico y agua, y el dietilenglicol no es alcohol etílico.

En junio de 1938 se aprueba por ambas cámaras una nueva Ley que confiere a la FDA nuevas e importantes facultades entre las que cabe destacar que se exige al fabricante demostrar ante la Administración Federal que el producto cuya comercialización se solicita presenta una aceptable seguridad. Curiosamente, en esta nueva Ley no se exige ninguna prueba de eficacia; sólo de seguridad.

Sería difícil que, en nuestros días, se presentasen casos similares en los países desarrollados, aunque lamentablemente se siguen produciendo en el tercer mundo. Las exigencias para la comercialización de un medicamento son cada vez más estrictas. Calidad, seguridad y eficacia constituyen la triada de requisitos que debe satisfacer cualquier medicamento para su puesta en el mercado. Pero seguridad y eficacia, aunque cualidades intrínsecas del fármaco en su forma de administración, dependen no sólo del “qué” utilizamos sino también del “cuándo” y el “cómo” de su administración. De ahí, la urgente necesidad de mejorar la calidad de la atención sanitaria que reclaman Chassin y Galvin (2). Estos autores, al referirse al posible uso inadecuado de los medicamentos, clasifican los problemas en tres categorías: infrautilización, sobreutilización y mal uso.

-La primera categoría se identifica con la no prescripción, o prescripción a dosis insuficiente, de un fármaco indicado en el cuadro de que adolece el paciente.

-La segunda, bajo el epígrafe “sobreutilización”, puede estar representado por el uso excesivo de antibióticos. Según un estudio, el 21% de las prescripciones de antibióticos realizadas en 1992 en USA, (lo que corresponde a 23,8 millones de prescripciones) estuvieron destinadas a infecciones del tracto respiratorio superior o bronquitis, situaciones en las que los antibióticos son inoperantes.

-El mal uso, cuando procede de un error diagnóstico, aumenta los riesgos y, si el fallo es terapéutico, retrasa la instauración del tratamiento.

En cualquier caso, al enfermo se le está administrando una medicación inadecuada.

Los acontecimientos adversos se pueden derivar de un uso inapropiado de la medicación, pero también pueden presentarse tras su correcta utilización. No se pueden asimilar a reacciones adversas, o manifestaciones yátrógenas aunque se haya comprobado, en todos los casos, la existencia de relación causa-efecto. Probablemente sean más difíciles de prevenir, pero no por ello debemos permanecer indiferentes ante su existencia. Y, al pensar en este problema nos sentimos inmersos en una permanente duda: ¿pueden ser los acontecimientos adversos una consecuencia de la variabilidad de la respuesta a la administración de medicamentos? En caso afirmativo, ¿qué tipo de variabilidad? ¿interindividual o intraindividual? ¿Farmacodinámica o farmacocinética? Pond y Tozer (3) señalaban que fármacos que experimentan un acusado efecto de primer paso muestran una pronunciada variabilidad interindividual en las curvas concentración tiempo. Esta variación, que frecuentemente se refleja en la variabilidad en la respuesta, plantea uno de los mayores problemas en la utilización clínica de estos fármacos. La variabilidad en el metabolismo de primer paso se explica por la diferente actividad de los enzimas metabolizantes ya sea por inducción, inhibición o polimorfismo genético, como muy acertadamente se recoge en una reciente publicación de Benet (4).

La concatenación de hechos que culminan en una respuesta fisiológica o farmacológica, se inicia con la activación de un receptor por efecto de un agonista. Y, la existencia de determinado tipo de receptores en un organismo, presupone la de agonistas endógenos susceptibles de activarlos. Aunque con afinidad variable, estos receptores responden a la estimulación provocada por un agonista exógeno que satisfaga un mínimo de exigencias estructurales, si éste se encuentra presente en biofase en las inmediaciones del receptor. La unión agonista-receptor origina una señal que desencadena una respuesta. La actividad intrínseca y, en consecuencia, la intensidad de la respuesta dependerán del subtipo de receptor y la configuración estérica del agonista. Como resultado de la señal producida, se puede modificar la permeabilidad de las membranas, fundamentalmente las que separan la biofase de otros espacios del medio interno. Se puede producir modificación en el número y estado en que se encuentran los receptores, o cambios de otra naturaleza que alteran el curso previsible de los acontecimientos.

A este particular, se están aportando en los últimos años ideas y observaciones que permiten plantear nuevas cuestiones cuya respuesta, de momento, es incierta. En una reciente revisión, Herz y col. (5) indican que

la aproximación al problema de la interacción fármaco-receptor a través de la biología molecular ha revelado la existencia de un elevado número de subtipos de receptores, que conducen a la definición de nuevas moléculas dotadas de actividad biológica. A su vez, estos receptores, y sus correspondientes subtipos, pueden presentar distintos estados conformacionales, modificar el número de receptores accesibles a determinados agonistas, acoplarse, o no, a la proteína G, actuar sobre canales iónicos, presentar voltaje-dependencia, etc.

La evidencia experimental hace incuestionable la existencia de variabilidad farmacodinámica. Lo que puede ser discutible es si ha de vincularse a una previa variabilidad farmacocinética o si se produce en ausencia de ésta, o de otras causas de fácil justificación. G. Levy (6), en una reciente publicación, decía que no muchos ejecutivos de industria farmacéuticas, o responsables del área comercial, accederían a incluir en el prospecto una nota del siguiente tenor:

**“ATENCIÓN:** Esta forma farmacéutica solo suministrará la dosis óptima a uno de cada tres pacientes. Estos no pueden ser identificados con antelación”.

¿Cuál es la razón de ello? La variabilidad en la respuesta que se puede obtener al administrar el medicamento a un organismo enfermo. Recordemos que los primeros ensayos se han realizado en adulto joven, sano, normoconstituído, con dieta controlada y en ausencia de otra medicación concomitante. Circunstancias y condiciones alejadas de las que se dan en la administración con fines terapéuticos.

En farmacoterapia humana, si nada se advierte en contra, -y en virtud de una extraña y curiosa paradoja-, parece quedar implícito que quién recibe el fármaco prescrito es un adulto normoconstituído. Para niños y ancianos se introducen correcciones posológicas en las que intervienen edad y peso, o superficie corporal. Pero la diferencia entre el adulto y el niño, fundamentalmente si éste es recién nacido o prematuro, no radica en el peso, sino en la diferenciación, desarrollo y funcionamiento de órganos que juegan un importante papel en el conjunto de fenómenos que definen el valor de los parámetros farmacocinéticos. Si a ello unimos la cambiante proporción de agua y grasa corporal, tendremos el cuadro algo mejor perfilado. En el sector opuesto al de la infancia, tenemos el comportamiento en edad senil. En el sector comprendido entre ambos extremos, es decir, en la edad adulta, condicionantes endocrinológicos imprimen determinados caracteres que repercuten en procesos metabólicos y constitución corporal; al igual que la

edad, rebasados ciertos límites, introduce profundas modificaciones en composición corporal y funciones fisiológicas con clara repercusión en la farmacocinética y farmacodinamia de la mayoría de los fármacos.

En un artículo "en prensa" en los Anales de la Real Academia Nacional de Medicina (7) analizaba las diferencias intra e interindividuales, y los tipos de variabilidad en la respuesta a la administración de un medicamento. De los tres tipos de variabilidad entonces señalados: farmacéutica, farmacocinética y farmacodinámica, solamente los dos últimos interesan en ese momento. La variabilidad en la respuesta se puede deber al sector de población objeto de estudio por causas imputables a su edad, constitución física o genética, la coincidencia, o no, de la administración del medicamento con la ingesta alimenticia, interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas, hora del día, o incluso estación del año, a que se hace la administración, etc.

No es este el momento de conjugar todos estos factores, pero quizá sí el de establecer algunas diferencias que vienen al hilo de la frase entresacada del artículo de Levy. Para Levy (8), la variabilidad farmacodinámica es habitualmente mayor que la variabilidad farmacocinética. Apoya esta afirmación, entre otros datos, en el estudio de los coeficientes de variación de un parámetro farmacocinético (el aclaramiento de eliminación) y otro farmacodinámico (EC50) de tres opiáceos (fentanil, alfentanil y trefentanil). El (EC50) presenta coeficientes de variación de tres a cuatro veces mayores que el del aclaramiento. Por tanto, evaluar la variabilidad farmacodinámica y farmacocinética de un fármaco en un individuo dado proporcionará las bases racionales para optimizar el régimen terapéutico. Indudablemente, ello requiere buscar e identificar predictores útiles del binomio fármaco-individuo. Pero mientras ya ha sido posible identificar muchos determinantes de la variabilidad farmacocinética, la farmacodinamia se encuentra en sus primeros balbuceos y todavía parcialmente inmersa en el empirismo. Todas aquellas circunstancias que alteran la velocidad de eliminación constituyen las causas más importantes de manifestaciones adversas de carácter farmacocinético. Un descenso en la velocidad de eliminación origina manifestaciones tóxicas y un aumento puede conducir a la pérdida de efecto terapéutico. Por ello, las interacciones medicamentosas, en general, y las modificadoras del metabolismo, de forma más concreta, pueden ser el origen de algunas de las manifestaciones adversas más frecuentemente observadas. Aún existen numerosas circunstancias en las que todavía resulta problemático formular predicciones de comportamiento, porque nos encontramos cada día con situaciones nuevas, o relativamente nuevas, que no han sido

suficientemente estudiadas. La baja concentración de oxígeno en el aire a elevadas altitudes y el alto valor del hematocrito de sus habitantes, pueden introducir cambios en algunos parámetros farmacocinéticos (9-10), aunque nada se ha aportado acerca de posibles modificaciones farmacodinámicas. Asimismo, los cambios hemodinámicos producidos en los vuelos espaciales, con alteración de la función renal y actividad enzimática, pueden ser otra fuente de variabilidad farmacocinética y farmacodinámica nada, o poco, documentada hasta el momento.

Quizá se pueda abordar el problema definiendo dominios sobre un diagrama triangular en cuyos vértices se sitúen individuo, y modificaciones farmacodinámicas y farmacocinéticas. Sería un buen reto para mentes inquisidoras dotadas de alta capacidad para interrelacionar hechos y circunstancias con acusado grado de heterogeneidad. La propuesta queda formulada. Alguien recogerá el guante.

Es obvio que prescriptor y dispensador deben conocer los distintos tipos de factores responsables de la variabilidad presumiblemente imputados en la manifestación de acontecimientos adversos. Aparte de los que podemos considerar “antropogénicos”, entre los cuales patología, edad y constitución física y genética ocupan un lugar destacado, cabe citar los relacionados con la cronobiología, y sus parientes próximos cronofarmacología y cronofarmacocinética, para concluir con las interacciones medicamentosas que ocupan, probablemente, un lugar de triste privilegio. No olvidemos que existe mayor riesgo de interacción en politerapia que en monoterapia. En consecuencia, aquel sector de la población más proclive a padecer patologías múltiples es el más expuesto a los riesgos de una politerapia y, por ende, de interacciones medicamentosas.

Que el polimorfismo genético explica la variabilidad interindividual en el metabolismo de fármacos es un hecho en el que, por conocido, no vale la pena insistir. Sin embargo, sí puede ser oportuno recordar que este mismo polimorfismo puede ser fuente de anomalías farmacogenéticas que inciden en el valor de parámetros farmacocinéticos y hacen, al que las sufre, más proclive a la aparición de manifestaciones de toxicidad o tolerancia (depende del sentido en que se produzca la anomalía), e incluso acelera la aparición de manifestaciones yatrogénicas. Tal es el lupus eritematoso sistémico inducido por procainamida en acetiladores lentos descrito, entre otros, por Utrecht y Woosley (11).

Decíamos, al comenzar nuestro discurso de contestación, que la incorporación de un nuevo académico marca un hito en la vida del beneficiario. Pero es también día de júbilo para la Institución que lo acoge. Llega sangre nueva e ilusionada. La Academia se enriquece con las nuevas generaciones, cada vez mejor formadas que, con una visión universal de la Ciencia, vienen dispuestas a dar lo mejor de sí mismas a un grupo, la Academia, que hace del debate su esencia y razón de ser.

Alfonso, ha sido mucho lo que hasta ahora has hecho. Ello te ha traído hasta aquí. En lo sucesivo, quizá se te pida más. Sé que lo harás y, en esa confianza, te doy la más cariñosa bienvenida en nombre de la Institución que hoy te acoge y a la que yo, en este acto, me honro en representar.

He dicho.

Madrid, 22 de abril, 1999



## BIBLIOGRAFÍA

1. **Holland EG, Degruy FV.** Drug-induced disorders. *American Family Physician* 1997; 56: 7-15.
2. **Chassin MR, Galvin RW.** The urgent need to improve Health Care Quality. *JAMA* 1998; 28 (11): 1000-1008.
3. **Pond SM, Tozer TN.** First-pass elimination. Basis concepts and clinical consequences. *Clin Pharmacokin* 1984; 9: 1-25.
4. **Benet LZ.** Impact of intraindividual variability of drugs on therapeutic outcome: Lessons from outside transplantation. *Transplan Proc* 1998; 30: 1650-1651.
5. **Hertz JM, Thomsen WJ, Yarbrough GG.** Molecular approach to receptor as targets for drug discovery. *J Recept Signal. Transduct Res* 1997; 15 (5): 671-676.
6. **Levy G.** Impact of pharmacodynamic variability on the drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 1998; 33: 201-206.
7. **Cadórniga R.** En torno a la variabilidad de la respuesta en farmacoterapia. *Anal R Acad Nac de Medicina* (en prensa).
8. **Levy G.** Predicting effective drug concentration for individual patients. Determinants of pharmacodynamic variability. *Clin Pharmacokin* 1998; 34 (4): 323-333.
9. **Ritschel WA, Paulos C, Arancibia A, Pezzani M, Agrawal MA, Wetzelsberg KM, Lücker PW.** Pharmacokinetics of mepredine in Healthy volunteers after short -and long-term exposure to high altitude. *J Clin Pharmacol* 1996; 36: 610-616.
10. **Ritschel WA, Paulos C, Arancibia, Agrawal MA, Wetzelsberg KM, Lücker PW.** Pharmacokinetics of acetazolamide in Healthy volunteers after short-and long-term exposure to high altitude. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 533-539.
11. **Utrecht JP, Woosley RL.** Acetilator phenotype and lupus erythematosus. *Clin Pharmacokin* 1981; 16: 118-134.