

Prefacio

XI

Claudio A. Naranjo

1. Desarrollo de medicamentos nuevos y regulaciones sobre medicamentos

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	1
Métodos para el desarrollo de medicamentos nuevos	2
Purificación de medicamentos a partir de sus fuentes naturales	2
Modificación de la estructura química	4
Substitución con el objeto de reducir los costos	5
Creación "de novo" de medicamentos nuevos	5
Explotación de los efectos colaterales de los medicamentos existentes	6
Legislación y regulaciones sobre medicamentos	6
Regulaciones previas a la salida de un medicamento al mercado	8
Estudios preclínicos de medicamentos nuevos	8
Evaluación de los efectos clínicos: ensayos clínicos	11
Estudios Fase I	12
Estudios Fase II	13
Estudios Fase III	13
Controles de postmercadeo	14
Estudios Fase IV	14
Referencias	15

2. Métodos de ensayos clínicos de medicamentos: conceptos esenciales para la evaluación de la eficacia de los medicamentos

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	17
Naturaleza del problema	17
Requisitos metodológicos de los ensayos clínicos	18
La necesidad del uso de controles	21
Medición de los efectos del tratamiento	22
El rol del método de distribución al azar	23
Diseño doble ciego	24

Métodos estadísticos para el análisis de los resultados	25
Influencia del cumplimiento del tratamiento en la evaluación de la eficacia de los medicamentos	28
Protocolo del estudio	29
Referencias	35

3. Como escribir un protocolo

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	37
Problema	37
Un protocolo completo debe incluir	38
Formato de un proyecto de investigación	38
Título	38
Lugar	38
Investigadores	38
Comité científico y de ética	39
Resumen	39
Fundamentos del proyecto	39
Objetivos	39
Definición de los pacientes	39
Diseño experimental y definición del tratamiento	40
Tratamiento concomitante	40
Pruebas clínicas y de laboratorio para evaluar eficacia y toxicidad	41
Mediciones para evaluar la toxicidad	41
Mediciones para evaluar la eficacia	41
Análisis de los datos	41
Aspectos administrativos	42
Identificación del material del estudio	42
Preparación de hojas de trabajo y formularios para recolectar datos	42
Duración del estudio	42
Archivo de datos	43
Consentimiento del paciente	43
Comité institucional de revisión	43
Confidencialidad	43
Confidencialidad de la información sobre el medicamento	43
Confidencialidad de las fichas clínicas y de investigación de los pacientes	43
Reacciones indeseables	44
Firmas de los investigadores	44
Comentarios finales	45

4. **Métodología de ensayos clínicos controlados:
revisión crítica de artículos publicados**

Claudio A. Naranjo y Usoa E. Busto

Introducción	46
Métodos empleados en el estudio analizado	47
Criterios diagnósticos	47
Protocolo	47
Seguimiento de los pacientes	48
Análisis estadístico	48
Resultados del estudio	48
Discusión	49
Referencias	50

5. **Estudios de farmacología clínica en voluntarios sanos**

Sergio Erill

Introducción	52
Evaluación de la seguridad en voluntarios sanos	52
Estudios farmacocinéticos	54
Estudios de los efectos de los fármacos	55
Diuresis	56
Efectos antihistamínicos	59
Bloqueadores beta adrenérgicos	61
Efectos sobre el sistema nervioso central	65
Analgésia	67
Agentes antiinflamatorios	69
Otros estudios	71
Referencias	72

6. **Farmacocinética clínica: cinéticas de primer orden
y de orden cero**

Patrick du Souich

Introducción	75
Cinética de primer orden	76
Cinética de orden cero	80
Referencias	83

7. **Farmacocinética clínica: absorción de medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	84
Velocidad de absorción	84
Cantidad de medicamento absorbido	92
Medicamentos de liberación lenta	94
Factores que regulan la absorción de fármacos	95
Alimentos y absorción de fármacos	99
Factores patológicos que afectan la absorción de fármacos	100
Referencias	103
Apéndice	105

8. **Farmacocinética clínica: Distribución de medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	116
Factores que determinan el volumen de distribución	117
Propiedades fisicoquímicas de los fármacos	117
La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas plasmáticas	119
La importancia de la fijación del fármaco a las proteínas tisulares	125
La perfusión sanguínea tisular	130
Distribución compartamental	131
Factores que modifican la distribución	136
Cambios en las propiedades fisicoquímicas de un medicamento	139
Alteraciones en la fijación a las proteínas plasmáticas	141
Alteraciones en la fijación tisular	143
Alteraciones en la perfusión sanguínea	143
Referencias	144
Apéndice	146

9. **Farmacocinética clínica: Eliminación de fármacos**

Patrick du Souich

Introducción	157
Relación entre distribución, eliminación y vida media de un fármaco	161
Eliminación renal	164
Eliminación hepática	173
Efecto del primer paso	184

Factores que modifican la eliminación de fármacos	188
Referencias	195
Apéndice	197
10. Farmacocinética clínica: estado estacionario o de equilibrio	
Patrick du Souich	
Introducción	213
Acumulación de un medicamento en el organismo tras la administración de dosis múltiples	223
Dosis de carga: concepto y utilidad	225
Efecto de la enfermedad sobre las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario	233
Resumen de las aplicaciones prácticas de la farmacocinética	233
Parámetros cinéticos de absorción	234
Parámetros cinéticos de distribución	235
Parámetros cinéticos de eliminación	236
Parámetros cinéticos de disposición	238
Referencias	239
11. Relación entre la farmacocinética y la farmacodinamia	
Patrick du Souich	
Introducción	240
Farmacocinética y efecto farmacológico	242
Relación entre la constante de eliminación (k_{el}) de un medicamento y los cambios en su efecto farmacológico	243
Relación entre dosis, constante de eliminación y duración del efecto farmacológico	247
Relación entre las características de absorción de un medicamento y su efecto farmacológico	250
Efecto farmacológico después de dosis múltiples	253
Respuesta a medicamentos cuya distribución es multicompartmental	257
Relación entre el efecto farmacológico y el logaritmo de las dosis o concentraciones plasmáticas	259
Modelo del efecto fijo	261
Modelo de E_{max}	261
Modelo lineal	263
Modelo sigmoideo de E_{max}	263
Referencias	264

12. **Interacciones entre medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	266
Interacciones entre medicamentos a nivel de la absorción	267
Efecto de los antiácidos y bloqueadores de los receptores H_2 sobre la absorción de los medicamentos	268
Efecto de los cambios de la motilidad gástrica sobre la absorción de fármacos	270
Efecto de sustancias adsorbentes sobre la absorción de medicamentos	271
Efecto de los antibióticos sobre la absorción de medicamentos	272
Interacciones entre medicamentos a nivel de la distribución	273
Desplazamiento de un medicamento de su sitio de fijación en las proteínas plasmáticas	273
Desplazamiento de un medicamento de su sitio de fijación en las proteínas tisulares	278
Interacciones por cambios en la perfusión tisular	279
Interacciones por cambios en el transporte al interior de la célula	280
Interacciones entre medicamentos a nivel de la eliminación	280
Interacciones entre medicamentos con un coeficiente de extracción hepático pequeño	282
Interacciones entre medicamentos con un coeficiente de extracción hepático elevado	285
Interacciones entre medicamentos a nivel renal	286
Interacciones entre medicamentos y efecto farmacológico	288
Referencias	290

13. **Monitorización de niveles plasmáticos de medicamentos**

Patrick du Souich

Introducción	293
Propiedades de los medicamentos a monitorizar	296
El efecto farmacológico debe estar directamente relacionado con las concentraciones plasmáticas	296
El medicamento debe tener un índice terapéutico estrecho	296
El efecto farmacológico del medicamento debe ser difícil de medir	297
Medicamentos que exhiben una cinética dependiente de la dosis administrada	297
Medicamentos que se administran con fines profilácticos	298
Medicamentos con efectos indeseables difíciles de diferenciar de los síntomas de la enfermedad	298

VII

Medicamentos cuya absorción, distribución y eliminación presentan una pronunciada variabilidad interindividual	298
Medicamentos cuya cinética está modulada en gran parte por factores genéticos	299
Características de los pacientes para los que la monitorización de medicamentos es útil	299
Neonatos o pacientes geriátricos	299
Embarazo	300
Obesidad	300
Pacientes con función renal disminuida o inestable	301
Pacientes con insuficiencia hepática avanzada	301
Pacientes con perfusión tisular ineficaz	301
Pacientes que reciben una farmacoterapia combinada compleja	302
Pacientes que reciben medicamentos o sustancias que pueden enmascarar el efecto farmacológico de otro fármaco	302
Otros requisitos para la monitorización de las concentraciones plasmáticas de los medicamentos	302
Objetivos específicos de la monitorización de medicamentos	305
Verificar las concentraciones plasmáticas de un medicamento	305
Ajustar la dosis de un medicamento o individualizar la farmacoterapia	305
Verificar el cumplimiento de tratamiento por el paciente	306
Implementación de la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos	307
Limitaciones de a la monitorización de las concentraciones plasmáticas de medicamentos	312
Aspectos relevantes de la monitorización de algunos medicamentos	313
Anticonvulsivantes	313
Antidepresivos	315
Antibióticos aminoglicósidos	316
Antiarrítmicos	318
Digoxina	321
Teofilina	324
Litio	326
Referencias	328

14. Reacciones adversas a medicamentos

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	330
Definiciones, mecanismos y clasificación	331
Epidemiología de las reacciones adversas a medicamentos	335
Métodos de farmacovigilancia	335
Comunicación espontánea a los centros nacionales de farmacovigilancia	336

VIII

Estudios de cohorte	337
Estudios caso-control	337
Frecuencia de las reacciones adversas a medicamentos	338
Factores asociados con las reacciones adversas a medicamentos	339
Edad	339
Sexo	340
Otros Factores	340
Reacciones adversas importantes detectadas después del caso de la talidomida	341
Evaluación de causalidad en casos individuales de reacciones adversas a medicamentos	342
Determinantes del descubrimiento de eventos adversos inducidos en humanos por un medicamento nuevo	345
Frecuencia relativa de eventos indeseables relacionados con medicamentos y no relacionados con medicamentos	345
Mecanismos de toxicidad inducida por medicamentos	346
Tamaño de la muestra requerida para detectar la enfermedad inducida por medicamentos	346
Métodos para evaluar las reacciones adversas a medicamentos	347
Conclusiones	348
Referencias	348

15. Utilización de medicamentos

Usoa E. Busto y Claudio A. Naranjo	
Introducción	351
Estudios de utilización de medicamentos orientados a poblaciones	352
Categorías terapéuticas	354
Cálculo de las DDDs/1,000 hab/día	354
Estudios orientados a los pacientes	359
Definición del programa	361
Desarrollo de medidas apropiadas de calidad	361
Recolección de los datos	362
Análisis de los datos	363
Evaluación de los resultados	363
Iniciación de acciones correctivas	364
Reevaluación del uso de medicamentos	364
Referencias	365
Apéndice	367

16. Importancia de la lista de medicamentos esenciales en la promoción de una terapia racional

Claudio A. Naranjo y Usua E. Busto

Introducción	369
Prescripción irracional	369
Razones de la prescripción irracional	369
Tipos de prescripción irracional de medicamentos	370
Prescripción incorrecta	371
Prescripción inadecuada	372
Prescripción excesiva	372
Prescripción múltiple	373
Submedicación	373
Promoción de una prescripción racional	374
Entrenamiento y supervisión de los trabajadores de la salud	374
Información sobre medicamentos	375
Fuentes de información sobre medicamentos	375
Comisiones regionales y/u hospitalarias de medicamentos	376
El concepto de una lista de medicamentos esenciales	377
Recomendaciones para establecer una lista de medicamentos esenciales	380
Comité de medicamentos	380
Evaluación de los beneficios y seguridad	380
Denominación común internacional (DCI)	380
Calidad	381
Costo	381
Nivel local de experiencia	381
Problemas locales de salud	382
Relación Riesgo/Beneficio	382
Criterios de selección cuando se comparan medicamentos equivalentes	382
Combinaciones de medicamentos a dosis fija	383
Revisión periódica de la lista de medicamentos	383
Ventajas y limitaciones de una lista de medicamentos esenciales	383
Referencias	385

17. Terapia racional y formularios de medicamentos: factores que influyen en el uso de fármacos

Usua E. Busto y Claudio A. Naranjo

Introducción	386
Estrategias para modificar el uso de medicamentos	387
Influencia de intervenciones específicas sobre la utilización de medicamentos	388
Intervenciones educacionales	388
Intervenciones en la regulación	389
El sistema de formulario	390
Establecimiento de un comité de selección de medicamentos	391

El formulario	393
Adición y retiro de medicamentos del formulario	394
Adiciones al formularios	394
Retiro de medicamentos del formulario	395
Formato del formulario	395
Aspectos educativos de la implementación del formulario	398
Evaluación del efecto de los formularios	398
Referencias	399
Apéndice	401

18. Información sobre medicamentos

Usoa E. Busto y Claudio A. Naranjo

Introducción	404
Evaluación de los objetivos	405
Determinación de los recursos necesarios	406
Espacio	406
Personal	406
Recursos de información	407
Revistas	408
Libros	409
Indices y resúmenes	411
Organización y búsqueda de la literatura	412
Implementación de los servicios de información de medicamentos	414
Documentación y evaluación	415
Referencias	416
Apéndice - Formulario de información de medicamentos	418

19. Entrenamiento en farmacología clínica

Richard I. Ogilvie

Introducción	420
Cuidado del paciente	421
Educación	422
Investigación	422
Plan para el entrenamiento	424
Cursos - Seminarios	426
Sugerencias de temas para cursos - seminarios	426
Resumen	430