

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DE SALAMANCA

**FARMACOCINÉTICA Y SEGURIDAD
DEL PACIENTE**

DISCURSO

para la recepción del Académico Electo

EXCMO. DR. D. ALFONSO DOMÍNGUEZ-GIL HURLÉ

y contestación del

EXCMO. DR. D. JESÚS SAN MIGUEL IZQUIERDO

Académico de número de la Real Academia de Medicina de Salamanca

SALAMANCA, 2006

Índice	Pág.
PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS.....	2
RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE MEDICAMENTOS.....	6
TERMINOLOGÍA SOBRE EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS.....	11
EVALUACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS.....	13
DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS.....	20
LA FARMACOCINÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.....	24
REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS.....	27
VARIABILIDAD FARMACOCINÉTICA.....	31
FACTORES FISIOPATOLÓGICOS.....	32
INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS.....	38
FACTORES GENÉTICOS.....	41
OPTIMIZACIÓN DEL PERFIL FARMACOCINÉTICO: AVANCES EN FORMULACIÓN FARMACÉUTICA.....	48
EL FUTURO DE LA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA: LA NANOTECNOLOGÍA	53
CONCLUSIÓN.....	56
BIBLIOGRAFÍA.....	58
DISCURSO DE CONTESTACIÓN DEL EXMO. SR. D. JESÚS SAN MIGUEL IZQUIERDO.....	73

PREÁMBULO Y AGRADECIMIENTOS

Excmo. Sr. Presidente,

Excmas. e Ilmas. Autoridades,

Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos

Queridos compañeros y amigos:

Encontrarme hoy aquí, en este emblemático recinto de nuestra universidad para dar lectura al discurso de ingreso como Académico de Número de la Real Academia de Medicina de Salamanca es, para mí, motivo de un legítimo orgullo y también una satisfacción. No es ésta una declaración de compromiso, ni tampoco un fácil recurso de cortesía académica, sino la expresión sincera de mis sentimientos después de una larga trayectoria profesional dedicada a la universidad y volcada en la asistencia sanitaria. La alegría que para mí, para mi familia y para mis amigos representa esta distinción no nubla mi criterio para valorar mis méritos profesionales de limitados, para acceder a esta corporación, aunque como escribió Tagore *“el bosque estaría triste si solo cantasen los pájaros que mejor lo hacen”*.

Mi aproximación a la medicina clínica se inicia ya en mi niñez debido a que varios miembros de mi familia fueron, y son, médicos de diferentes especialidades. Sobre todos quisiera destacar la figura de mi abuelo materno, el Dr. Aquilino Hurlé, uno de los pioneros de la Pediatría en Asturias. Estudió Medicina en Valladolid y trabajó entre 1911 y 1913 en el Hôpital des Enfants Malades de Paris donde realizó su tesis doctoral bajo la dirección del Prof. Bernard-Jean Antoine Marfan, conocido, especialmente, por el síndrome que lleva su nombre. Aunque lejano, todavía recuerdo cómo se lamentaba, a comienzos de los años cincuenta, de la falta de recursos farmacológicos para el tratamiento de las enfermedades pediátricas. No podía comprender yo entonces, la insistencia de mi abuelo en pedir a las madres de niños asmáticos cuando le llamaban angustiadas, que preparasen café concentrado, mientras se disponía a salir de casa con su inseparable maletín.

La influencia de mi padre, químico y farmacéutico, fue decisiva para que, frente a la opinión de otros miembros de mi familia que preferían la Medicina me inclinase por cursar los estudios de Farmacia.

Mis años como estudiante en la Universidad de Santiago de Compostela, en el legendario caserón de Fonseca, cuya vinculación con Salamanca es bien conocida,

fueron trascendentales para mi formación. El cambio que se produjo a finales de los años sesenta en los estudios de Farmacia, desde una orientación casi exclusiva de contenido químico-biológico a otra con un acusado perfil sanitario me permitió descubrir, gracias a alguno de mis profesores, lo que iba a representar la explosión farmacológica que estaba a punto de producirse.

Entre ellos debo destacar, especialmente, a mi maestro el profesor Rafael Cadórniga Carro, que fue Catedrático en las Universidades de Santiago y Complutense de Madrid y también director de la Real Academia Nacional de Farmacia. Él, fue precursor del cambio producido hace cuarenta años en la enseñanza de la Farmacia Galénica, una disciplina inseparable del ejercicio de la Farmacia. Ello fue posible gracias a su formación en disciplinas básicas como la Físico-Química y la Biofísica y a su espíritu crítico e innovador, apoyado en el rigor metodológico y en la evidencia experimental. Desaparecido prematuramente, creó una importante escuela y sus enseñanzas las transmiten hoy sus discípulos en ocho Facultades de Farmacia. Su impulso a la Biofarmacia y Farmacocinética hicieron posible la implantación de estas disciplinas en los planes de estudio, lo que supuso un importante progreso en la formación de los farmacéuticos españoles. Con el paso de los años, los criterios biofarmacéuticos y farmacocinéticos se han incorporado al diseño de nuevos fármacos y formas de dosificación, así como a la planificación de los esquemas posológicos que constituyen una 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. El profesor Cadórniga me introdujo en el complejo mundo de los medicamentos y me transmitió principios de trabajo y generosidad que deben distinguir a un profesor universitario.

Tal día como hoy, hace 33 años y, aproximadamente a esta misma hora, obtenía por oposición, la plaza de profesor Agregado de la Facultad de Farmacia de esta Universidad. Un año después y mediante concurso de acceso era Catedrático de Farmacia Galénica iniciándose una etapa, para mí apasionante, como profesor universitario.

Mi incorporación, en 1975, al Hospital Universitario de Salamanca me permitió ocupar una posición de privilegio para conocer la práctica de la terapéutica farmacológica en la asistencia especializada. Ello fue esencial para desarrollar diversas iniciativas que respondían a necesidades asistenciales entre las que quiero destacar la creación de la unidad de Farmacocinética Clínica en 1977, pionera en nuestro país y

referente en la formación de farmacéuticos especialistas, el Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, delegación española del Institute for Safe Medication Practices de EE.UU. en 1999 y el servicio de atención farmacéutica a pacientes VIH+ en 2004, en colaboración, este último, con el Departamento de Medicina Interna. Estas iniciativas, no sólo tuvieron repercusión en el ámbito académico como lo demuestra la publicación de más de 200 trabajos realizados en colaboración con la casi totalidad de los servicios clínicos de nuestro hospital, sino lo que es más importante, contribuyeron a mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica con beneficios para los pacientes.

Mi iniciación en la Farmacocinética Clínica se produjo, como ocurre con frecuencia, debido a la coincidencia de varias circunstancias favorables. En mi caso, la más importante fue, sin duda, el regreso a la Universidad de Santiago, en la primavera de 1969, de un joven catedrático de Pediatría, el Prof. José Peña Guitian, que había permanecido un año trabajando en el Children's Hospital de Boston. Una tarde le comenté a mi maestro, el Prof. Cadórniga, con quien mantenía una estrecha relación, su asombro por el control de la epilepsia infantil que realizaban los americanos utilizando las concentraciones que alcanzaba el fenobarbital en la sangre. De esta forma, decía, pueden prevenir las crisis y evitar las intoxicaciones.

Aquel año estaba finalizando mi tesis doctoral en la que abordaba estudios de cinética química para caracterizar la degradación hidrolítica de agentes anestésicos y valorar el efecto de diversos cosolventes. Posiblemente por ello, el Prof. Cadórniga, que supo captar la importancia de la información que le transmitió el Prof. Peña Guitian, me encargó desarrollar diversas técnicas analíticas para determinar el fenobarbital en el suero de los niños epilépticos que acudían a la consulta de Pediatría en el Hospital Clínico de Santiago.

Hoy, el Prof. Peña Guitian ya ha cumplido los 80 años, continúa trabajando pero se le puede ver alguna tarde paseando por la Herradura, en Compostela. Hace algunos años tuve la oportunidad de recordarle aquella primavera del 69 cuando, gracias a su viaje a Boston, pude comprobar que las leyes matemáticas de la cinética las cumplen también los medicamentos en el organismo de los pacientes. Casualmente fue otro pediatra, el Dr. Friedrich Hartmut Dost del Departamento de Pediatría de la Universidad de Berlín, quien en 1953 había acuñado el término farmacocinética.

Quiero agradecer a la Real Academia de Medicina de Salamanca su decisión de crear una nueva plaza de Académico de Número destinada a doctores en Farmacia. A ello ha contribuido, sin duda, el prestigio alcanzado por nuestra Facultad en sus 36 años

de existencia y supone un reconocimiento para todo su profesorado que cultiva, con especial dedicación, el amplio espectro de especialidades que abarca actualmente la Farmacia dentro de las Ciencias de la Salud.

Gracias a todos los Académicos de Número de esta Real Academia de Medicina que con su voto apoyaron, en su día, mi candidatura. He tenido el privilegio de ser estudiante en Compostela y profesor en Salamanca, gracias ahora por este honor y por vuestra calurosa acogida.

Los Excmos. Srs.: Julio Rodríguez Villanueva, Alberto Gómez Alonso y Jesús San Miguel Izquierdo destacados miembros de esta Real Academia y profesores universitarios de prestigio reconocido, avalaron con su firma mi candidatura. Mi reconocimiento por esta prueba de confianza y por distinguirme con su amistad. Asimismo, quiero agradecer al Profesor San Miguel Izquierdo su disponibilidad para dar contestación a mi discurso por encargo de la Real Academia. Es para mí un honor que un clínico con un profundo conocimiento de las estrategias terapéuticas más avanzadas intervenga en este acto.

Permítanme hacer aquí una especial referencia al profesor Rodríguez Villanueva a quien conocí siendo Rector de nuestra Universidad y que desde un principio me ofreció su apoyo y su amistad. Durante toda mi vida profesional la figura del Prof. Villanueva fue un referente como científico, como maestro y un ejemplo a seguir por su calidad humana. Debo agradecer especialmente su inestimable ayuda cuando yo era un inexperto Decano y me enfrentaba a la difícil tarea de organizar los estudios de Farmacia en Salamanca. Gracias también por su apoyo a la Facultad de Farmacia de nuestra Universidad, agradecimiento que quiero hacer extensivo a aquellos profesores de diversas facultades que prestaron su valiosa ayuda en aquellos difíciles momentos, y especialmente a los profesores José Antonio Cabezas y Bartolomé Casaseca, ya fallecido, ilustres farmacéuticos y catedráticos de la Facultad de Biología de esta Universidad.

No se entendería mi trayectoria universitaria sin recordar, en este momento, a mis discípulos. A todos los conocí cuando eran estudiantes en la Facultad de Farmacia de Salamanca y juntos recorrimos el duro noviciado que supone la formación del profesorado universitario. Sus primeras clases, la dirección de la primera tesis, la preparación e incertidumbre de las oposiciones, fueron para ellos momentos inolvidables, también lo son para mí. Hoy, muchos de ellos, son destacados profesionales que gozan de un reconocido prestigio por su formación, entusiasmo,

generosidad y entrega a sus actividades universitarias. Sus éxitos, cuya alegría comparto, son para mí una satisfacción y un estímulo ante las dudas que uno se plantea después de una larga carrera profesional. Gracias por compartir aquel proyecto común que me permitió, además, hacer unos buenos amigos. Quiero hacer extensivo este agradecimiento a todos cuantos comparten conmigo el trabajo cotidiano en la Facultad de Farmacia y en el Hospital Clínico Universitario (farmacéuticos, enfermeras, técnicos de laboratorio, administrativos, auxiliares, etc.). Es mi deseo que se sientan hoy partícipes de este reconocimiento, porque realmente lo son.

Gracias a aquellos compañeros y amigos que han decidido acompañarme en este acto. Mis años en Salamanca me han permitido conocer a excelentes profesionales que trabajan, con gran dedicación, en nuestra Universidad, algunos de ellos son además, buenos amigos. Mi vida profesional no me ha facilitado cultivar muchas amistades en otros ámbitos pero los amigos que tengo son, para mí, suficientes. Gracias por vuestra lealtad y comprensión.

Finalmente, gracias a mi familia por su cariño y apoyo en mi trabajo, que son las mayores distinciones que puedo recibir. Mari Carmen, mi mujer, ha seguido de cerca mi carrera profesional desde que comenzó cuando éramos compañeros de curso en la Universidad de Santiago donde aprendimos la importancia de escuchar puntos de vista diferentes sobre diversos asuntos cuando teníamos un objetivo común. Sus ponderadas opiniones me han sido de gran utilidad para adoptar decisiones difíciles en momentos clave de mi vida académica. Gracias a todos por estar aquí.

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE LOS MEDICAMENTOS

Los efectos perjudiciales producidos por los medicamentos han constituido un motivo de preocupación desde los orígenes de la terapéutica (1). Ya los griegos en el siglo V a.C., conscientes de este problema, utilizaban el vocablo *phármakon* para denominar a las sustancias que utilizaban con fines terapéuticos, término que para ellos tenía un doble sentido: el de “remedio” y el de “veneno” (2).

La seguridad de los medicamentos no es un concepto estático. La percepción de lo que se acepta como seguro y consecuentemente las exigencias de seguridad de los medicamentos se han ido modificando en el siglo XX conforme se han producido progresos en los conocimientos farmacológicos y también, desgraciadamente, a raíz de los desastres terapéuticos que pusieron de manifiesto las consecuencias negativas que se derivan del empleo de los medicamentos. Ejemplo de ello es el desastre del elixir de

sulfanilamida ocurrido en Estados Unidos en 1937, donde 105 personas murieron al utilizar el “elixir de sulfanilamida Massengill”, una formulación líquida de esta sulfamida que contenía dietilenglicol como excipiente. Este grave accidente condujo a promulgar en 1938 la *Federal Food, Drug and Cosmetic Act*, primera disposición legal que exigió la realización de ensayos de toxicidad, hasta entonces no requeridos, para autorizar la comercialización de un nuevo medicamento y que modificó las competencias de la *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana, organismo que, de ocuparse hasta entonces de confiscar los alimentos y medicamentos adulterados, pasó a estar encargado de supervisar la evaluación de la seguridad de los nuevos medicamentos y productos sanitarios antes de ser introducidos en el mercado (3).

A comienzos de la década de los sesenta la tragedia de la talidomida reveló los daños que pueden causar los medicamentos en el embrión, que hasta entonces se consideraba perfectamente protegido por la barrera placentaria (4), y produjo una gran sensibilización a nivel internacional sobre la toxicidad potencial de los medicamentos. Esta catástrofe, además de promover los ensayos de teratogenidad, llevó a promulgar las normas reguladoras sobre los aspectos metodológicos de los ensayos clínicos que se realizan para valorar la seguridad y la eficacia de los nuevos medicamentos destinados al ser humano, como la *Kefauver-Harris amendment*, aprobada en Estados Unidos en 1962, y la *Medicines Act*, promulgada en 1968 en Gran Bretaña (5). También dio lugar al desarrollo de la Farmacovigilancia como conjunto de actividades dirigidas a detectar y valorar las reacciones adversas a los medicamentos una vez comercializados. En 1964 se inició en Gran Bretaña el sistema de la “tarjeta amarilla”(5), que sirvió de base para el programa internacional de notificación voluntaria de la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Los programas de Farmacovigilancia tienen como objetivo fundamental la identificación de las reacciones adversas provocadas por los medicamentos y la confirmación de la relación de causalidad con el fin de completar el estudio de su perfil de seguridad y evaluar la relación riesgo-beneficio de los mismos. La OMS y otros organismos sanitarios han publicado distintas definiciones de reacción adversa a medicamentos, aunque todas ellas se centran en los efectos nocivos que producen los medicamentos cuando se utilizan en condiciones apropiadas.

En la década de los noventa hemos asistido a una nueva etapa en la seguridad de los medicamentos (6) que ha supuesto un cambio en el enfoque metodológico de los estudios de vigilancia de los efectos adversos. Esta nueva etapa implica el

reconocimiento de que los medicamentos, además del riesgo intrínseco de producir reacciones adversas cuando se utilizan en condiciones apropiadas, provocan también numerosos efectos nocivos por fallos o errores que se producen durante el complejo proceso de su utilización clínica. En distintos estudios (7-11) se ha cuantificado que los efectos adversos causados por errores suponen entre un 19 y un 56% del total de los efectos adversos que se detectan. Por ello, en la actualidad se comienza a señalar que las exigencias sobre seguridad de los medicamentos deben incluir la utilización de los mismos en sistemas “sin fallos de seguridad” (*fail-safe*), exigencia que va más allá del uso “seguro” (*safe*) y supone el diseño y la adopción de medidas que permitan garantizar no sólo la seguridad del medicamento en sí, sino también la seguridad del proceso de su utilización (12).

Manasse (13, 14) publicó en 1989 un análisis de los estudios sobre accidentes medicamentosos, referencia obligada sobre este tema, cuyo título, *Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy*, expresa el interés del autor por destacar dos aspectos claves: primero, los medicamentos se utilizan en un medio imperfecto, por lo que a lo largo de todo el proceso secuencial de acciones y decisiones que abarca la denominada “cadena terapéutica del medicamento” donde se producen errores que contribuyen a incrementar su potencialidad de dar lugar a efectos adversos; segundo, este tema, por su enorme importancia, constituye un problema de política sanitaria. Manasse concluyó en su análisis que “los accidentes con medicamentos constituyen un grave problema de salud pública, cuya magnitud no puede ser descrita con exactitud y cuyas consecuencias no son bien conocidas”.

Los primeros datos sobre la incidencia de AAM fueron ofrecidos en 1991 por el “*Harvard Medical Practice Study*”. Este estudio analizó los acontecimientos adversos sufridos durante la hospitalización en varios hospitales de Nueva York, obteniendo que la incidencia de acontecimientos adversos derivados de la realización de cualquier práctica médica era del 3,7% (15). La causa más frecuente, dentro del grupo no relacionado con la cirugía, fueron los fármacos. En sus conclusiones, los autores de este trabajo expresaron la necesidad de realizar análisis más concretos (16).

En 1994, en el transcurso de la conferencia multidisciplinar sobre *Understanding and Preventing Drug Misadventures*, que agrupó a la *American Medical Association* (AMA), a la *American Society of Hospital Pharmacy* (ASHP) y a la *American Nurses Association* (ANA), se estableció la necesidad de realizar estudios sobre acontecimientos adversos por medicamentos (AAM) (*adverse drug events*). Este

término es más amplio que el de reacción adversa a medicamentos e incluye a éstas, en su acepción más tradicional según la definición de la OMS, y también a los efectos nocivos producidos por los errores de medicación (17). Los estudios sobre AAM se orientan al análisis de los errores de medicación y tratan fundamentalmente de identificar las causas y los tipos de errores que se han producido en la cadena terapéutica y han dado lugar a los acontecimientos adversos prevenibles (18, 19). Es decir, su objetivo radica no sólo en detectar el tipo de efectos nocivos provocados por los medicamentos, sino en identificar aquellos producidos por errores y llegar a conocer los fallos que han permitido que sucedieran, con el fin de desarrollar estrategias dirigidas a prevenirlos. Estos estudios han introducido también un nuevo enfoque en el análisis de los errores que supone asumir el concepto de que éstos se producen fundamentalmente por fallos del propio sistema y no se deben considerar como fallos humanos, pensando que la solución se limita a encontrar al individuo culpable del error (20). No se trata de buscar **quién** causó el error, sino de analizar **dónde** y **cómo** se produjo el error.

En 1995, también en Estados Unidos, la publicación del estudio realizado por el grupo de trabajo conocido como el “*ADE Prevention Study Group*” en el *Brigham Towomen’s Hospital* y *Massachussets General Hospital* de Boston proporcionó el marco conceptual y metodológico para el análisis de los acontecimientos adversos por medicamentos en pacientes hospitalizados (21, 22).

En 1999 la publicación en Estados Unidos del informe del Instituto de Medicina “*To err is human. Building a safer health system*” (23) alcanzó una gran repercusión en los medios de comunicación y originó una gran sensibilización en la opinión pública, convirtiendo el tema de la seguridad en la asistencia sanitaria en una cuestión fundamental dentro de la política americana. El informe, que se refería a los errores asistenciales en general, estimó que las muertes achacables a éstos oscilaban entre 44.000 y 98.000 decesos anuales. Este tipo de errores originaban más muertes que los accidentes de tráfico o el cáncer de mama. Los errores de medicación fueron los más frecuentes, calculándose que causaban unas 7.000 muertes anuales. Posteriormente se han realizado estudios que han cuestionado los resultados mostrados en el informe del Instituto de Medicina de Estados Unidos. Así por ejemplo, otros trabajos (24) han cifrado la tasa real de mortalidad por errores médicos entre 5.000 y 15.000 muertes anuales.

Por último, en mayo de 2006, el Ministerio de Sanidad y Consumo hace público los resultados del Estudio Nacional de Efectos Adversos (ENEAS) cuyos resultados son comparables con los encontrados en estudios similares realizados en Canadá y Reino Unido. Se trata de la primera iniciativa de las autoridades españolas en la prevención de acontecimientos adversos prevenibles en la asistencia sanitaria. Así mismo entre los objetivos del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud promovido desde el Ministerio de Sanidad y Consumo de España se destaca la necesidad de desarrollar el conocimiento y la cultura de seguridad del paciente entre los profesionales en cualquier nivel de atención sanitaria.

La seguridad de los pacientes se considera hoy día un aspecto clave de las políticas de calidad de los sistemas de salud, y, por ello, es un objetivo fundamental de los gestores sanitarios. Las principales organizaciones internacionales, como la OCDE, el Consejo de Europa, la Unión Europea o la Organización Mundial de la Salud, entre otras, han incluido este tema en su agenda de prioridades. La propia OMS creó en 2004 la llamada “Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente”, en la que el Ministerio de Sanidad y Consumo colabora activamente (25). Por otra parte, recientemente la consultoría *Pricewaterhouse & Coopers* ha publicado el informe *HealthCast 2020* presentado en Madrid el día 11 de Mayo de 2006 donde la seguridad para el pacientes está incluida entre los objetivos prioritarios de los sistemas de salud en los países desarrollados (26).

En España, el Ministerio ha situado la seguridad de los pacientes como una prioridad para esta legislatura. Durante el año 2005 más de 500 profesionales sanitarios recibieron formación sobre este tema y, para el año 2006, se espera ofrecer formación a más de 1.000. Además, la seguridad de los pacientes figura también como línea estratégica dentro de las actuaciones del Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, presentado recientemente.

El estudio ENEAS representa un hito y un importante avance en el conocimiento de los efectos adversos de la atención sanitaria en nuestro país. Los resultados aportados evidencian la seguridad del Sistema Nacional de Salud, con unos indicadores similares a los de los países más avanzados. Sin embargo, y a pesar de estos buenos datos, la información recopilada servirá para no bajar la guardia en este terreno y para que las administraciones y los profesionales adopten las medidas oportunas para evitar los efectos adversos y para mejorar, aún más, resultados en salud.

TERMINOLOGÍA SOBRE EFECTOS ADVERSOS DE LOS MEDICAMENTOS

En la actualidad existe bastante confusión en las publicaciones con los términos utilizados para denominar a los distintos efectos negativos derivados de la utilización clínica de los medicamentos. Ello dificulta enormemente el conocimiento de la incidencia real de dichos efectos y la comparación de los resultados obtenidos en los diferentes estudios.

Afortunadamente en los últimos años se está tratando de llegar a un consenso y de establecer una terminología estandarizada. El *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (NCCMERP) publicó recientemente una taxonomía de los errores de medicación (27). Por otra parte, la *American Society of Health-System Pharmacists* (ASHP) en 1998 propuso a debate un documento con las definiciones y relaciones entre los accidentes con medicamento, errores de medicación, acontecimientos adversos y reacciones adversas (28), documento que se encuentra en proceso de revisión. Recientemente la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria a través del Grupo Ruíz-Jarabo a dado un importante impulso a favor de la normalización terminológica. Exponemos a continuación la terminología utilizada por nosotros en la actualidad (29).

➤ **Accidentes con medicamentos (*medication misadventures*).**

Es el término que engloba todos los incidentes, problemas o sucesos, inesperados o no deseados, que se producen por error o no durante el proceso de utilización de los medicamentos y que pueden o no causar daños al paciente tal como se refleja en la figura 1.

Figura 1.

➤ **Acontecimiento adverso por medicamentos (AAM) (*Adverse drug event, ADE*).**

Se define como “un daño grave o leve causado por el uso (incluyendo la falta de uso) de un medicamento” (30).

Los AAM pueden clasificarse en dos tipos:

- AAM prevenibles. Son aquellos AAM causados por errores de medicación. Suponen, por tanto, daño y error.

- AAM no prevenibles. Son aquellos AAM que se producen a pesar de un uso apropiado de los medicamentos (daño sin error) y se corresponden con las denominadas reacciones adversas (RAM).

➤ **Reacción adversa a medicamentos (RAM) (*adverse drug reaction, ADR*).**

Se define por la Organización Mundial de la Salud como “todo efecto perjudicial y no deseado que se presenta después de la administración de un medicamento a las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o con objeto de modificar una función biológica” (31).

Como se han mencionado anteriormente, se considera que la RAM no supone un mal uso de los medicamentos, es decir, que no se produce por un error. Sin embargo, con frecuencia se ha empleado y se sigue empleando este término como sinónimo de AAM, lo cual da lugar a equívocos y no permite delimitar claramente las diferencias que existen entre ambos términos en lo que se refiere a las posibilidades de prevención.

➤ **Error de medicación (EM) (*medication error, ME*).**

Es cualquier error que se produce en el proceso de utilización de los medicamentos (*drug-use-system errors*). El NCCMERP define a los errores de medicación como “cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización” (27).

Algunas definiciones anteriores consideraban sólo como errores de medicación a las desviaciones o diferencias entre la orden médica y la medicación recibida realmente por el paciente, y se centraban principalmente en los errores de comunicación, dispensación y administración. Sin embargo, la definición actual incluye los errores de prescripción y seguimiento, puesto que además éstos suponen aproximadamente la mitad de todos los errores que se detectan y son los responsables de los acontecimientos adversos de mayor gravedad para los pacientes (30).

Un error de medicación puede no producir un acontecimiento adversos; es decir, muchos errores no ocasionan daños a los pacientes, aunque son un indicador de una baja calidad de la terapéutica.

➤ **Acontecimiento adverso potencial (*potential adverse drug event, PADE*).**

Es un error de medicación grave que podría haber causado un daño, pero que no lo llegó a causar, bien por suerte (por ejemplo, el paciente no tuvo una reacción alérgica a un medicamento que recibió a pesar de que estaba anotado en la historia clínica que sí era alérgico) o bien porque fue interceptado antes de que llegara al paciente (por ejemplo, la enfermera se dio cuenta de que estaba prescrito un medicamento al que el paciente era alérgico y llamó al médico para que lo cambiara) (30). El análisis de los AAM potenciales es útil porque permite identificar tanto los puntos donde falla el sistema y se producen los errores como los puntos donde funciona y los errores se consiguen interceptar y evitar.

Cabe precisar que todos los acontecimientos adversos potenciales y los AAM prevenibles se producen por errores de medicación, pero que afortunadamente la mayoría de los errores de medicación son banales y no llegar a producir efectos nocivos a los pacientes (17).

EVALUACIÓN DE EFECTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS

La evaluación de los AAM debe ser realizada por equipos pluridisciplinares. En nuestros estudios el equipo estaba formado por dos médicos internistas, uno de los cuales fue el investigador principal y dos farmacéuticos clínicos. En aquellos estudios realizados en el Servicio de Urgencias participaron dos médicos de dicho Servicio. De forma paralela a la recogida de datos, este equipo evaluador se reúne periódicamente para analizar cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Tras las situaciones sospechosas de AAM se analizan detenidamente para establecer la relación de causalidad entre el efecto adverso y el medicamento, según el algoritmo de Karch-Lasagna (32). Una vez verificado que el acontecimiento adverso estaba asociado a un determinado medicamento, el AAM detectado se evalúa para establecer las siguientes características: contribución del AAM al ingreso, mecanismo de producción, gravedad, evitabilidad del AAM y análisis de los errores asociados a los AAM prevenibles. Además, las manifestaciones clínicas se codificaron utilizando el diccionario de reacciones adversa de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (33)

que codifica las reacciones adversas en dos niveles, según el órgano/sistema afectado y los síntomas o signos.

Los medicamentos implicados se clasifican según la clasificación ATC, utilizando el Catálogo del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (34). Por otra parte, se diferencian los medicamentos en dos tipos dependiendo de si tienen o no un margen terapéutico estrecho. De los medicamentos que reciben los pacientes incluidos en el estudio se consideraron medicamentos con margen terapéutico estrecho los siguientes: aminoglucósidos, anticoagulantes, antidiabéticos, antiepilépticos, citostáticos, digoxina, inmunosupresores, preparados tiroideos y teofilina.

La relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento sospechoso se establece según el algoritmo de Karch-Lasagna (32) modificado por el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) en 1994 (35). Este método, al igual que otros similares, tiene la limitación de haber sido ideado para ser utilizado para analizar reacciones adversas y no para AAM, concepto más amplio que aquél. Sin embargo, suele utilizarse también en este tipo de estudios porque permite codificar fácilmente la información indispensable para valorar la imputabilidad. El algoritmo se basa en dar una categoría de probabilidad a la reacción adversa en función de la puntuación que se asigna a cada uno de los siete criterios: secuencia temporal (STEMP), conocimiento previo (CPREF), efecto de la retirada del medicamento sospechoso (RETI), efecto de la reexposición al medicamento sospechoso (REEX), existencia de causas alternativas (ALTER), factores contribuyentes que favorecen la relación de causalidad (FACON) y exploraciones complementarias (XPLO).

La puntuación total resultante de la consideración de cada uno de los campos anteriores permite determinar la categoría de probabilidad de la relación causal entre el medicamento y la aparición de la reacción adversa.

Después de confirmada la relación de causalidad entre el medicamento sospechoso y el acontecimiento adverso, se evalúa su relación con la hospitalización según dos posibilidades:

- AAM es motivo del ingreso: incluye todos aquellos AAM que por su gravedad determinaron el ingreso hospitalario del paciente, independientemente de la existencia o no de otros diagnósticos asociados.
- AAM es contribuyente al ingreso: incluyen los AAM que se encontraban presentes en el momento del ingreso y que contribuyeron en alguna medida al mismo, pero que no se constituyeron su causa principal.

Existen distintas clasificaciones para catalogar a las reacciones adversas en función de los mecanismos farmacológicos implicados en su producción (36). En nuestros estudios se adopta la clasificación descrita por Rawlins en 1981 (37), que distingue dos grandes tipos de reacciones adversas, A y B, a las cuales, en revisiones posteriores (38, 39) se añadieron los tipos C y D. Actualmente se ha diferenciado un último tipo de reacciones, el tipo E (40).

Así, en función de su mecanismo de producción, los AAM se clasifican en los cinco tipos que se describen a continuación: Tipo A (del inglés *Augmented*). Respuesta “aumentada” o exagerada a un medicamento, relacionada primaria o secundariamente con su mecanismo de acción; Tipo B (del inglés *Bizarre*). Reacciones “extrañas” que no se pueden explicar a partir del perfil farmacológico del medicamento, por lo que son impredecibles; Tipo C (del inglés *Chronic*). Reacciones asociadas con tratamientos “crónicos” que aparecen tras la administración mantenida durante meses o años de un medicamento; Tipo D (del inglés *Delayed*). Efectos “diferidos” provocados por los medicamentos o sus metabolitos. A diferencia de las anteriores, la exposición al fármaco puede ser ocasional y no continuada. Incluyen la carcinogénesis y la teratogénesis; Tipo E (del inglés *End of treatment*). Se incluyen en este tipo los efectos de rebote o supresión que se desencadenan como respuesta a la interrupción brusca de algunos tratamientos farmacológicos.

Para establecer la gravedad del AAM se sigue la clasificación de la OMS, adoptada por el Sistema Español de Farmacovigilancia en 1994 (35), que establece la siguientes cuatro categorías, bien definidas de gravedad para las reacciones adversas: mortal, grave, moderada y leve.

Uno de los principales objetivos de los estudios de AAM es diferenciar y caracterizar los AAM prevenibles, ya que éstos son la expresión de errores que se producen en el proceso de utilización de los medicamentos y, por tanto, constituyen un área sobre la que es posible planificar con relativa facilidad estrategias dirigidas a su prevención (41).

Para clasificar los AAM según su evitabilidad se pueden utilizar dos tipos de métodos: la opinión de un panel de expertos y la aplicación de criterios previamente definidos. Nosotros recurrimos a los criterios definidos por Schumock y Thornton en 1992 (42) adaptados por Otero y cols. (41); son doce preguntas de las que al menos una debe tener una respuesta afirmativa para que los AAM sean considerados prevenibles. En la tabla 1 se recoge el cuestionario aplicado.

- Considerando la situación clínica del paciente, ¿el medicamento implicado en el AAM es inapropiado?
- Considerando la edad, el peso o la enfermedad subyacente del paciente, ¿la dosis, la vía o la frecuencia de administración son inapropiadas?
- ¿La duración del tratamiento es inferior o superior a la establecida para la indicación que se trata?
- ¿Se ha omitido la realización de los controles clínicos necesarios para el seguimiento del tratamiento?
- ¿El paciente había presentado previamente 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?
- ¿El AAM se produjo como consecuencia de algún tipo de interacción?
- ¿Se determinaron concentraciones séricas del medicamento potencialmente tóxicas o valores anormales en otras pruebas de laboratorio utilizadas para controlar el tratamiento?
- ¿Se ha prescindido del tratamiento preventivo necesario para evitar la aparición del efecto adverso, cumpliendo el paciente criterios para recibirlo?
- ¿El AAM se produjo por un cumplimiento errático de la prescripción?
- ¿El AAM se ha producido por un error en la administración del medicamento?
- ¿El AAM deriva de una automedicación incorrecta?
- ¿El AAM se ha producido por alguna circunstancia que pueda ser considerada un error?

Tabla 1.- Criterios utilizados para clasificar los acontecimientos adversos causados por medicamentos (AAM) según su evitabilidad.

Para contestar convenientemente a la primera pregunta, teniendo en cuenta las especiales características de la población de estudio, se consultaron los criterios definidos por grupos de consenso sobre fármacos cuya utilización es inapropiada en diversos grupos de población (43-47).

Los AAM prevenibles están causados por errores de medicación y su conocimiento es imprescindible para poder establecer medidas de prevención. Los AAM catalogados como prevenibles según la evaluación anterior fueron analizados posteriormente respecto al proceso de la cadena terapéutica donde se originaron y los tipos de errores asociados, utilizando la taxonomía española de los errores de medicación que fue establecida en el año 2000 por el grupo Ruiz-Jarabo (48).

La incidencia de acontecimientos adversos está creciendo progresivamente. Según diferentes autores las causas que lo explican son, por una parte, la mayor complejidad de la Medicina, con la incorporación de nuevos procedimientos diagnósticos y terapéuticos (entre ellos una gran disponibilidad de medicamentos) y, por otra, la falta

de la incorporación de las nuevas tecnologías de la información en los procedimientos de trabajo (49).

Respecto a los estudios centrados en los AAM, es decir, aquellos incidentes en los que el paciente sufre un daño, se debe mencionar que sus resultados muestran la “punta del iceberg” del problema.

En los últimos años se han realizado muchos estudios sobre los efectos adversos derivados de la utilización de los medicamentos, sin embargo, su comparación es muy difícil por la diversidad de métodos empleados. Para facilitar esta tarea es útil diferenciarlos según el lugar y la población en que se hayan realizado porque las características que tienen los pacientes ingresados en un hospital son diferentes de las que presentan los enfermos crónicos que realizan su tratamiento de forma ambulatoria o la de aquellas personas que acuden a un Servicio de Urgencias.

Los estudios de AAM realizados en hospitales, a su vez, distinguen entre los AAM que se producen durante la hospitalización, aquellos que son motivo de ingreso o ambos. En 1995, el trabajo realizado por el “*ADE Prevention Study Group*”, considerado de referencia para entender la metodología de este tipo de estudios, obtuvo una incidencia de AAM durante la hospitalización en adultos del 6,1% (intervalo de confianza (IC) del 95%, 5,4-6,9) (50).

Respecto a la incidencia de AAM como causa de ingreso en población adulta, una revisión de los estudios publicados durante la década de los noventa concluyó que los estadísticos más apropiados para describirla, debido a la amplitud de los resultados, eran la mediana y el rango intercuartil. En este trabajo los resultados obtenidos fueron del 4,2% para la mediana y del 2,5-11,0% para el rango intercuartil (51).

Se debe mencionar también el meta-análisis realizado por Lazarou y cols. sobre trabajos prospectivos que habían estudiado la incidencia de los AAM en hospitales de 1966 a 1996. En este trabajo, la incidencia de AAM, si se valoraban todos los AAM ocurridos durante la estancia hospitalaria, fue del 10,9% (IC del 95%, 7,9-13,9). Sin embargo, considerando exclusivamente los AAM graves durante la hospitalización, se obtuvo una incidencia del 2,1% (IC del 95%, 1,9-2,3). En relación a la incidencia de AAM como causa de ingreso en el hospital se obtuvo un resultado del 4,7% (IC del 95%, 3,1-6,2) (52).

Lo que sucede en el medio ambulatorio se conoce menos porque el número de estudios realizados es inferior y la variabilidad de los resultados muy grande. Lógicamente, la incidencia de los AAM detectados en el medio ambulatorio es mayor

que la de los hospitales pero su gravedad es menor. Así, en el año 2003 se publicaron los resultados de un estudio prospectivo realizado en Estados Unidos en el año 2000 donde se obtuvo una incidencia de AAM en el medio ambulatorio del 25% (IC del 95%, 20-29) (53).

En los Servicios de Urgencias la patología iatrogénica por medicamentos es una causa frecuente de consulta. Se estima que la carga asistencial que genera representa entre un 0,86 a un 3,9% del número total de pacientes que acuden a Urgencias (54).

En España, aunque el número de estudios realizados es todavía escaso, se supone que el alcance del problema es similar al de países de nuestro nivel de desarrollo como Gran Bretaña o Estados Unidos (55). En 1995 un estudio realizado en el Servicio de Urgencias del Hospital Universitario de Salamanca detectó una incidencia de AAM del 2,25% de los pacientes atendidos (54). En 1999, en este mismo centro se llevó a cabo un estudio en diferentes unidades médicas para valorar la incidencia de AAM como causa de ingreso hospitalario, obteniéndose un resultado del 9,3% si se valoraban todos los AAM relacionados con el ingreso y del 6,7% si sólo se consideraban los casos en que los AAM eran la única causa del ingreso (56). Un trabajo similar realizado en el Hospital Clínico de Barcelona en este mismo año obtuvo una incidencia de AAM como causa de ingreso en el hospital del 7,7% (57).

Un estudio realizado por el ISMP-España en Salamanca y publicado recientemente (58), tenía como objetivo determinar la incidencia de acontecimientos adversos causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. Las principales conclusiones de este trabajo han sido las siguientes: 1) Al menos el 1,44% de los pacientes hospitalizados en unidades médicas sufrió AAM prevenibles durante su ingreso; 2) Todos los acontecimientos prevenibles fueron de tipo A (prescripción de dosis excesivas e interacciones); 3) Los medicamentos asociados con mayor frecuencia a los AAM prevenibles fueron los antibióticos, diuréticos y digoxina; 4) Las principales manifestaciones clínicas fueron de tipo metabólico, principalmente alteraciones electrolíticas por diuréticos y/o IECA; 5) Los principales tipos de errores fueron los siguientes: falta de seguimiento clínico o analítico, prescripción de dosis elevadas, prescripción de un medicamento inapropiado, falta de prescripción de un medicamento necesario e interacciones medicamentosas. La figura 2 recoge los tipos de errores asociados a AAM prevenibles en pacientes hospitalizados.

Figura 2.

Un objetivo fundamental de los estudios sobre AAM es conocer y analizar aquellos que podrían haberse evitado. Sobre esta cuestión, la mayoría de los trabajos realizados sobre AAM que son causa de hospitalización coinciden en sus resultados: más de la mitad de los AAM podrían haberse evitado y los acontecimientos que provocan una clínica más grave son los que con mayor frecuencia podrían prevenirse. Así por ejemplo, en el estudio de revisión de los estudios publicados durante la década de los noventa, previamente comentado, se estimó que la proporción de ingresos hospitalarios causados por medicamentos potencialmente prevenibles tiene una mediana del 58,9% y un rango intercuartil del 47,0-66,8% (51).

La repercusión económica originada por los AAM es otro aspecto que hay que considerar. Su estimación tiene la dificultad de tener que diferenciar entre el gasto directo derivado del AAM y el propio originado por la enfermedad que provocó la indicación del medicamento. La mayor parte de estos estudios se han realizado en Estados Unidos. El realizado por Jonson y Bootman en 1994 es considerado de referencia en este tema (59). Estos autores crearon un modelo de coste de enfermedad y estimaron que la morbilidad y la mortalidad causada por los medicamentos en Estados Unidos en el año 1994 suponían un gasto de 76,6 mil millones de dólares (\$), siendo el principal componente del mismo el derivado de los ingresos hospitalarios (62%); paradójicamente el gasto originado por los medicamentos adquiridos por receta médica fue de 73 billones de dólares. Esto es lo que se ha denominado “dólar por dólar”: por cada dólar gastado en medicamentos se gasta otro dólar para tratar las nuevas complicaciones derivadas de su utilización (55). En el año 2000, otro trabajo que utilizó el mismo modelo de estimación de coste de enfermedad empleado por Jonson y Bootman obtuvo un resultado global de 177,4 billones de dólares (60).

Recientemente se ha publicado una revisión sobre los estudios que desde 1990 habían valorado el coste económico originado por los efectos adversos por medicamentos (61). Según sus resultados, durante el ingreso hospitalario el gasto medio por paciente ocasionado por efectos adversos por medicamentos es de 2.284 a 3.093 \$. En los servicios de urgencias, cuando el incidente por medicamentos no provoca la hospitalización el coste estimado es de 329 a 422 \$, mientras que cuando el efecto producido por el medicamento se relaciona con el ingreso el coste económico se estima superior a 3.066 \$ pudiendo llegar, en algunos casos, a 7.062 \$. Se debe precisar que en

esta revisión la cuantía económica se expresa en dólares americanos actualizados a valores del año 2000.

En varios estudios llevados a cabo en la población general se ha calculado que el coste de los incidentes por medicamentos asociados a la hospitalización es superior a 3.066 \$ pudiendo llegar a 7.062 \$ (61). En España hay que señalar el estudio realizado en 1998 por Alonso y cols. (56), también en el Hospital Universitario de Salamanca, que calculó un coste medio de los ingresos por AAM actualizado a valores de 2001 de 3.372,8 €.

DETECCIÓN Y PREVENCIÓN DE ACONTECIMIENTOS ADVERSOS POR MEDICAMENTOS

En el ámbito hospitalario se utilizan varios métodos de detección de AAM, siendo necesario resaltar que estos métodos se deben considerar como opciones complementarias no excluyentes. Cada hospital, dependiente de sus características y de los medios de que disponga, seleccionará y adaptará aquellos métodos que le resulten más rentables y que le permitan identificar sus problemas y valorar el efecto de las medidas que adopte para reducir los EM y prevenir los AAM. El método básico consiste en la notificación espontánea por parte de los profesionales sanitarios de todos aquellos AAM o AAM potenciales que observan en su práctica profesional. La principal ventaja de este método radica en su sencillez y facilidad de aplicación; requiere pocos medios e incluso en los hospitales en que ya se dispone se puede aprovechar el sistema de notificación de RAM (30). Su principal inconveniente reside en que su éxito depende fundamentalmente de la voluntad de notificar por los profesionales sanitarios, por lo que su eficacia es muy baja (62).

La revisión exhaustiva de la información contenida en la historia clínica de los pacientes (evolución clínica, hoja de enfermería, órdenes de tratamiento, resultados de laboratorio, etc.) por personal entrenado (farmacéuticos, médicos, DUE) permite detectar sucesos susceptibles de ser AAM (18, 62). La revisión prospectiva de historias clínicas es el único método que permite obtener información válida sobre la frecuencia de AAM en un determinado ámbito (63). Este método permite detectar todo tipo de incidentes (AAM y AAM potenciales), pero tienen el inconveniente de que precisa mucho tiempo y se necesita disponer de recursos humanos importantes, por lo que resulta demasiado costoso para ser realizado de forma rutinaria. Una técnica alternativa, que puede resultar más eficiente, consiste en efectuar un cribaje previo de las historias

clínicas, seleccionando aquellas correspondientes a diagnósticos alertantes sospechosos de estar causados por AAM (11, 64).

Otro método utilizado para detectar AAM consiste en la revisión retrospectiva de historias clínicas de los pacientes con diagnósticos al alta de efectos adversos por medicamentos, según los códigos CIE-9-MC (65, 66). Este método presenta las limitaciones propias de que adolecen los estudios retrospectivos, especialmente en este caso la incompleta documentación de los AAM en las historias que impide caracterizar ciertos aspectos de los mismos, como los relacionados con su posible evitabilidad. Asimismo, el número de AAM detectados puede ser escaso, ya que en numerosas ocasiones los incidentes causados por medicamentos no se codifican como tales (65).

La monitorización se basa en el seguimiento de determinadas señales de alerta cuya presencia puede ser un indicador de que se ha producido un AAM, como son la utilización de determinados antidotos o tratamientos sintomáticos, o la presencia de valores anormales en algunas pruebas analíticas (30, 66).

La aplicación de este método puede ser muy útil y factible en servicios de farmacia. Por ejemplo, en la sección de farmacocinética clínica, el análisis de los pacientes que presenten concentraciones tóxicas de fármacos permite identificar acontecimientos adversos causados por distintos tipos de errores (errores de dosificación o de administración, falta de seguimiento clínico, interacciones, etc.) y acometer el desarrollo de medidas preventivas para evitarlos (66). También puede ser un método práctico para detectar problemas específicos que se produzcan en un determinado hospital o servicio (por ejemplo, problemas en la utilización de anticoagulantes orales o de opioides) y para valorar el resultado de las intervenciones que se realicen para subsanarlos (30).

En el ámbito hospitalario se han desarrollado sistemas informáticos que contienen las historias clínicas informatizadas e integran los registros de los pacientes procedentes de distintas fuentes, fundamentalmente la historia clínica y los datos de farmacia y de laboratorio. A su vez estos sistemas incorporan también bases de datos con información sobre terapéutica, programas de dosificación basados en parámetros farmacocinéticos de población, programas de interacciones, etc., y trabajan relacionando esta información con los datos individuales de cada paciente (67-70).

Considerando los tipos de errores detectados en los estudios realizados en pacientes hospitalizados, en términos de mejora de la prescripción sería aconsejable implantar un programa de prescripción electrónica con sistemas expertos de ayuda a la

prescripción. Estos programas han demostrado reducir hasta en un 81% los errores de medicación (71) y son efectivos fundamentalmente para disminuir los relacionados con la prescripción de dosis o intervalos posológicos incorrectos, interacciones medicamentosas y alergias (71, 72), así como para ajustar la dosificación y reducir los AAM en pacientes con insuficiencia renal (73). Algunas aplicaciones también ofrecen la posibilidad de facilitar el seguimiento de los tratamientos a través de avisos que recuerden al prescriptor cuándo debe realizar las pruebas analíticas (74), por ejemplo, cuando se prescriben anticoagulantes, insulina, antiepilépticos, digoxina o IECA.

Cabe señalar que estos sistemas expertos de ayuda a la toma de decisiones pueden implementarse en las redes informáticas del hospital, aunque no se disponga de prescripción electrónica. El grupo de Classen y Evans, pionero en el desarrollo de estos sistemas, consiguió reducir en un 70% los acontecimientos adversos asociados al uso de agentes antimicrobianos en el hospital EE.UU., con una aplicación dirigida a mejorar el uso de estos agentes antimicrobianos (75), precisamente el grupo de fármacos implicado en un mayor porcentaje de AAM prevenibles en nuestro estudio.

Otra de las posibilidades que ofrecen las nuevas tecnologías de la información son los sistemas automatizados de detección y alerta de los AAM (76-78). Estos sistemas se pueden utilizar para detectar precozmente los AAM y evitar una toxicidad mayor (p. Ej., la detección de convulsiones en un paciente en tratamiento con imipenem o quinolonas) y también para prevenir los AAM (p. Eje., la detección de concentraciones altas de potasio en un paciente que está recibiendo un diurético ahorrador de potasio, IECA o suplementos de potasio).

El seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes es una práctica de mejora de la seguridad menos tecnológica, pero muy eficaz (79). Hay estudios que evidencian una reducción de los AAM prevenibles del 66% en una unidad de cuidados intensivos (80) y del 78% en una unidad de medicina interna (81), en pacientes hospitalizados, especialmente de los causados por errores de prescripción, y en España forma parte de las recomendaciones del Plan Estratégico de Política Farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud (82).

Finalmente, hay que señalar que si bien las nuevas tecnologías de la información y otras medidas de prevención ofrecen muchas posibilidades de mejorar la seguridad, el paso obvio y fundamental es llevarlas a la práctica asistencial (83). Para ello es necesario que los gestores sanitarios asuman su liderazgo en la resolución de este problema y consideren que la seguridad de los pacientes es un objetivo prioritario, y que

los profesionales sanitarios perciban la frecuencia y la gravedad de los errores que suceden en su propio ámbito de trabajo, ya que si no difícilmente podrán comprenderla necesidad de tomar medidas para prevenirlos (84). Sin embargo, hay evidencias suficientes para que se reconozcan los importantes fallos que subyacen en los sistemas de utilización de medicamentos actuales y se establezcan prácticas efectivas para mejorarlos.

Los resultados de los estudios sobre detección de AAM, indican el gran desafío al que se deben enfrentar los sistemas sanitarios de los países desarrollados para crear sistemas de utilización de medicamentos seguros. Las autoridades sanitarias, organizaciones profesionales y sociedades científicas deberían asumir este problema como prioritario a todos los niveles y esforzarse en crear una cultura de seguridad que permita implementar medidas eficaces para prevenir los errores de medicación y, en definitiva, mejorar la seguridad de los pacientes.

El único sistema de notificación de incidentes de ámbito nacional establecido en España es el programa nacional de notificación de errores de medicación del Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos, delegación en España del *Institute for Safe Medication Practices*, establecida en el Hospital Universitario de Salamanca (85-87). Cuenta con el apoyo técnico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y coopera a nivel internacional con los programas del *Institute for Safe Medication Practices* de EE.UU. y Canadá, con el fin de intercambiar información y coordinar esfuerzos, ya que es frecuente observar que los mismos problemas ocurren en distintos países.

Merece la pena señalar que, según el informe emitido recientemente por la *World Alliance for Patient Safety* sobre sistemas de notificación de incidentes (88), el sistema del *Institute for Safe Medication Practices* es el que ha mostrado ser más beneficioso para la detección de riesgos referentes a medicamentos (por ejemplo, envasado y nombres de medicamentos similares) y para proponer soluciones y evitar errores similares.

El ISMP-España ha desempeñado una función muy importante en la mejora de las condiciones de seguridad del uso de los medicamentos (89-97). La información generada por el programa se ha utilizado para elaborar alertas y boletines en la página web y en distintas revistas, con información sobre los incidentes ocurridos y con recomendaciones para evitar futuros errores de característica similares, las cuales han tenido repercusión en la práctica profesional. El conocimiento adquirido se ha utilizado

para proponer cambios en el etiquetado y envasado de los medicamentos por la industria farmacéutica, mejorándose con ello la seguridad en el manejo de las especialidades farmacéuticas. También se ha utilizado para diseñar otros proyectos en materia de prevención de errores.

En este sentido, tanto el primer informe IOM como los publicados por otras organizaciones, recomiendan que las instituciones sanitarias establezcan programas de prevención de incidentes por medicamentos (98). Estos programas deberían registrar los incidentes que se producen, analizar sus causas e identificar los fallos y problemas existentes en el sistema de utilización de medicamentos de la institución, adoptar medidas para reducirlos y comprobar el resultado de las intervenciones que se realicen. Desde 1998, el desarrollo de estos programas en los hospitales es un requisito indispensable para lograr la acreditación por la *Joint Comisión on Accreditation of Helathcare Organizations* (JACO) (99).

El primer paso para abordar estos programas de notificación y prevención de errores en los hospitales es la constitución de grupos de trabajo multidisciplinares, integrados por médicos, farmacéuticos, personal de enfermería y técnicos de dirección, que establezcan, analicen y coordinen el desarrollo de los mismos, implementando medidas de prevención de errores en la institución. El Hospital Universitario de Salamanca ha creado, recientemente, por iniciativa de la Comisión de Farmacia y Terapéutica el Grupo de Trabajo para la Seguridad del Uso de los Medicamentos que reúne estas características.

LA FARMACOCINÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La Farmacocinética ha ocupado un lugar destacado en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, especialmente desde el momento en que se consolidaron las bases metodológicas de los ensayos clínicos.

La idea de que la medida de las concentraciones de los fármacos en los pacientes podía ser utilizada para mejorar o controlar los tratamientos farmacológicos fue propuesta por vez primera en el año 1950, aplicada al tratamiento de las arritmias cardíacas con quinidina (100-102). Se estableció entonces, para algunos fármacos, una correlación más estrecha y evidente entre concentraciones y respuesta que la existente entre dosis y respuesta y, por tanto, la posible utilización de dichas concentraciones para la optimización de los tratamientos farmacológicos (103-107).

La monitorización de concentraciones de fármacos es un sistema de control de la terapéutica que puede definirse como el proceso de utilizar datos de concentraciones de fármacos, junto con criterios farmacocinéticos y farmacodinámicos, con el fin de optimizar los tratamientos farmacológicos en pacientes concretos. En la mayor parte de los casos dicha optimización consiste en minimizar la posible toxicidad del tratamiento e incrementar la eficacia del mismo, o en su defecto intentar conseguirla lo más rápidamente posible estableciendo el régimen nosológico más adecuado para cada paciente en particular. El objetivo final de la monitorización es, pues, encontrar un balance entre la máxima eficacia y mínima toxicidad de un fármaco mediante el ajuste o individualización de la dosis, guiado u orientado por la determinación analítica de las concentraciones del fármaco en el paciente.

Para que las concentraciones de un fármaco tengan utilidad en la clínica es siempre necesario que la relación existente entre concentraciones y efectos, tanto terapéuticos como tóxicos, sea conocida. Dicha relación puede presentarse de diferentes formas, aunque generalmente adopta la forma de una curva sigmoidea, de manera que al aumentar las concentraciones lo hacen los efectos observados hasta alcanzar un límite, por encima del cual no se consigue una mayor eficacia aunque se incremente la concentración. La incidencia de efectos adversos también se incrementa al aumenta las concentraciones, y el perfil puede ser distinto para diferentes efectos adversos. En algunos fármacos la relación adopta la forma de campana o U invertida, de modo que al aumentar las concentraciones por encima de un cierto valor la eficacia puede disminuir e incluso desaparecer. Finalmente, es posible que las concentraciones que determinan la eficacia máxima supongan un riesgo mínimo o ausente de toxicidad (108-112).

Se denomina margen terapéutico al intervalo de concentraciones de un fármaco dentro del cual existe una alta probabilidad de conseguir la eficacia terapéutica con mínima toxicidad en la mayoría de los pacientes. Conceptualmente, el término 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, de modo que no define el perfil de la curva concentración-efectos para un paciente concreto sino para una población determinada. Por ello, alcanzar concentraciones dentro del margen no garantiza que la totalidad de los pacientes logren el efecto deseado o que ninguno manifieste toxicidad, sólo se incrementa la probabilidad de conseguir dichos objetivos, pero siempre existirán determinados pacientes con respuesta insatisfactoria o síntomas de toxicidad a concentraciones

aparentemente adecuadas. Además, la concentración dentro del margen que determina el efecto deseado puede variar de un paciente a otro (113-117).

La relación concentración-efectos para un fármaco dado puede ser diferente dependiendo de la respuesta buscada o tipo de enfermedad y, en consecuencia, un mismo fármaco puede presentar distintos márgenes para diferentes indicaciones. Además, otros factores metodológicos como técnica analítica usada o fluido biológico muestreado, o clínicos como número y características de los pacientes o tipo de terapia recibida, pueden afectar a la magnitud y reproducibilidad del margen terapéutico, como ocurre, por ejemplo, para ciclosporina. Por ello, es evidente que los márgenes terapéuticos definidos para algunos fármacos no son aplicables ni a todos los pacientes ni en todas las situaciones clínicas. En definitiva, el margen terapéutico no debe ser considerado en términos absolutos, sino como una estimación inicial que sirve de referencia para orientar o controlar el tratamiento de cada paciente en particular (118-119).

Es necesario recordar que el margen terapéutico no es más que un intervalo de confianza. De hecho, en los últimos años, el margen terapéutico establecido para algunos fármacos, como aminoglucósidos, vancomicina o digoxina, ha sido redefinido en función de la indicación clínica y características del paciente. Asimismo, se ha propuesto una nueva metodología en monitorización que, a diferencia del concepto clásico de utilización del margen terapéutico, incorpora la denominada concentración diana, a un tiempo específico (C_{\max} o C_{\min}), necesaria para alcanzar en cada paciente individualizado, según sus características clínicas, la mejor relación entre la eficacia y toxicidad del fármaco (120, 121).

La monitorización de concentraciones de fármacos se basa en la premisa de que hay una relación entre la concentración del fármaco en sangre y la existencia a nivel de receptores y, por lo tanto, controlando las concentraciones en la circulación sistémica se dispone de un índice subrogado y fiable de la respuesta al tratamiento. Es evidente, pues, que la monitorización no está justificada para todos los fármacos, como se refleja en la figura 3.

Figura 3.-

La monitorización carece de sentido para fármacos con amplio margen de seguridad, en los que no es necesaria la individualización de la posología. Incluso

existiendo la necesidad de individualizar la dosis, no parece necesario recurrir a la determinación de las concentraciones para aquellos fármacos cuyos efectos farmacológicos o eficacia terapéutica sean fáciles de medir o identificar en la práctica clínica. En este caso la utilización de criterios clínicos definidos (desaparición del dolor o fiebre, etc.) o determinados parámetros o pruebas alternativas (presión arterial, diuresis, glucosa, etc.) pueden ser intrínsecamente mejores que el dato de concentración para optimizar la terapia. La monitorización, obviamente, tampoco es aplicable cuando las concentraciones del fármaco no muestran una relación previsible y continua con la intensidad y duración de efectos farmacológicos (122).

La necesidad de monitorizar está claramente justificada en los siguientes casos: fármacos con un índice terapéutico pequeño, fármacos con dificultad para valorar clínicamente su eficacia o toxicidad, fármacos con acusada variabilidad en su comportamiento cinético y fármacos para los que existe una relación definida concentración-respuesta.

REGÍMENES DE DOSIFICACIÓN DE MEDICAMENTOS

El éxito de un tratamiento farmacológico depende, en gran medida, del régimen posológico utilizado, pero la selección del mismo se ve dificultada por las variaciones o diferencias interindividuales en el perfil, tanto farmacocinético como farmacodinámico, del medicamento. En consecuencia, la respuesta observada tras la administración de una dosis fija de un medicamento a una población de pacientes es, con frecuencia, difícil de prever siendo posible obtener efectos terapéuticos, ineficacia e incluso respuestas tóxicas en un porcentaje variable de pacientes. Los posibles factores que condicionan esta variabilidad en la respuesta, que presenta un doble componente farmacocinético y farmacodinámico, y que justifican la necesidad de individualizar los tratamientos farmacológicos adaptándolos a las características de cada paciente (123).

La selección del régimen posológico inicial para un paciente concreto puede efectuarse de forma empírica de acuerdo a los datos clínicos, experiencia profesional y criterio del médico, o bien, de acuerdo a diferentes métodos o estrategias basadas en la aplicación de criterios farmacocinéticos, como se refleja en la tabla 2.

Métodos	Información utilizada	Procedimiento
“A priori”	Valores medios de parámetros cinéticos y características somatométricas de los pacientes (ej. : peso, superficie, creatinina...)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Cálculo de dosis/intervalo mediante ecuaciones farmacocinéticas ➤ Nomogramas generales
Poblacionales	Relaciones entre parámetros cinéticos y características fisiopatológicas y de tratamiento en una población y fármaco concretos	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nomogramas específicos ➤ Ecuaciones poblacionales
Individualizados	Parámetros farmacocinéticos estimados individualmente en cada paciente a partir de concentraciones séricas	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Ajuste de los datos a ecuaciones farmacocinéticas con o sin soporte informático
Bayesianos	Parámetros cinéticos poblacionales y concentraciones séricas individuales	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Programas informáticos

Tabla 2.- Diseño farmacocinético de regímenes posológicos.

Los métodos de dosificación *a priori* utilizan características conocidas del fármaco, del paciente y de las patologías que pueden influir en los parámetros farmacocinéticos, y son los más habituales para la individualización inicial de la dosis en pacientes con insuficiencia renal, pediátricos u oncológicos. La farmacocinética poblacional ha supuesto, en este sentido, un notable avance al permitir identificar y cuantificar las características fisiopatológicas o de tratamiento en una población determinada de pacientes que explican la variabilidad farmacocinética interindividual, lo que aumenta significativamente su capacidad de predicción y permite el desarrollo de criterios de dosificación iniciales específicos para diversas poblaciones y fármacos concretos, por ejemplo, vancomicina en neonatos.

Un segundo grupo de métodos, denominados de control adaptado, se basan en utilizar en el ajuste de la dosis los valores de concentraciones séricas o de parámetros farmacocinéticos obtenidos, en condiciones prefijadas, en el paciente individual.

En la práctica clínica la caracterización de los parámetros cinéticos individuales se realiza ajustando los datos experimentales de concentración-tiempo, disponibles por paciente, a las ecuaciones matemáticas dependientes del modelo cinético utilizado mediante diversas técnicas de ajuste de datos.

Como método de cálculo en farmacocinética, la regresión lineal ha sido ampliamente utilizada debido a la facilidad para linearizar las ecuaciones farmacocinéticas mediante transformaciones logarítmicas.

Las ventajas fundamentales de la regresión lineal residen en su sencillez, rapidez y simplicidad de cálculo. Sin embargo, puede producir errores en la estimación de los parámetros ya que precisa la transformación de concentraciones en sus correspondientes logaritmos, no permitiendo esta transformación en las varianzas o errores a ellas asociadas. Por otra parte, los parámetros presentan una capacidad predictiva limitada a un periodo concreto y corto de tiempo, ya que sólo utiliza la información experimental correspondiente a un determinado intervalo posológico, descartando otros datos experimentales (previos o posteriores) disponibles.

Las técnicas de regresión no lineal permiten usar ecuaciones más complejas, utilizar toda la información disponible de concentraciones a lo largo del tiempo, e introducir en las mismas determinadas variables clínicas relacionadas con los parámetros, con lo que su capacidad predictiva es mayor. La estimación de los parámetros sólo considera la información experimental obtenida en el paciente, su principal inconveniente es que requiere un número mínimo de datos superior al número de parámetros a estimar.

Una técnica alternativa y de utilización creciente en monitorización es la estimación bayesiana. Su particularidad es la incorporación en el ajuste de los datos al modelo propuesto, no sólo de la información experimental (concentración-tiempo) obtenida en el individuo, sino también de la información conocida “a priori” sobre el comportamiento cinético del fármaco en una población con características fisiopatológicas similares a las del paciente tratado (información poblacional).

La aplicación de la estimación bayesiana exige disponer de información sobre la farmacocinética en la población de estudio, como pueden ser neonatos prematuros, niños, ancianos, insuficientes renales o pacientes críticos. Los parámetros poblacionales necesarios para su implementación en un algoritmo bayesiano son de tres tipos:

- Parámetros de efectos fijos, que cuantifican el comportamiento cinético medio de la población y las relaciones entre diferentes variables fisiopatológicas (edad, aclaramiento de creatinina, sexo...) y los parámetros farmacocinéticos (P_i).
- Parámetros de efectos aleatorios interindividuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad interindividual de cada uno de los parámetros farmacocinéticos del modelo al que se ajusta el fármaco ($\omega^2 P_i$).

- Parámetros de efectos aleatorios residuales, que cuantifican la magnitud de la variabilidad residual, la cual incluye fundamentalmente la variabilidad intraindividual y el error analítico de las determinaciones ($\sigma^2 C_i$).

La estimación individualizada de los parámetros mediante esta técnica es similar a la empleada en regresión no lineal por mínimos cuadrados. En este caso la suma de cuadrados incluye un término adicional que evalúa las diferencias entre los parámetros estimados en el paciente, a partir de sus concentraciones séricas, y los parámetros predichos considerando la población a la que pertenece dicho paciente, adoptando entonces la siguiente ecuación:

$$SS = \sum_{j=1}^m \frac{(P_j - P_j)^2}{\sigma^2_{P_j}} + \sum_{i=1}^n \frac{(C_{i,t} - f(P_m, t))^2}{\sigma^2_{C_i}}$$

siendo P el número de parámetros a estimar, P_i valores medios poblacionales de los parámetros farmacocinéticos, P_j los parámetros farmacocinéticos estimados en el individuo, s^2_{pi} la varianza interindividual de los parámetros en la población, n el número de concentraciones conocidas en el individuo, C_i los valores observados de dichas concentraciones, $f(P,t)$ los valores de concentración predichos de acuerdo al modelo cinético propuesto y s^2_{ci} la varianza residual de las concentraciones observadas.

A la vista de dicha ecuación se deduce que cuando la información individual de concentraciones es alta, el primer término del sumatorio pierde influencia en la estimación de los parámetros y el método se asemeja a una regresión no lineal. Cuando se dispone de una información experimental limitada, la influencia de los parámetros de población en el ajuste es grande, evitando así obtener valores de parámetros individuales muy diferentes a los predichos de acuerdo a sus características fisiopatológicas (ej., 500 ml/min de aclaramiento frente a un valor poblacional de 100 ± 20 ml/min).

El valor de la varianza de los parámetros limita el rango de valores que pueden presentar los parámetros estimados, de forma que a menor varianza menor será la amplitud del rango alrededor del valor medio que puedan tomar los parámetros individuales. El valor de la varianza de las concentraciones determina la contribución de las mismas en la estimación de los parámetros. Así, cuanto menor sea dicha varianza mayor será la contribución de las concentraciones en la estimación de los parámetros, y viceversa.

Los algoritmos bayesianos más ampliamente utilizados están basados en parámetros de población obtenidos a partir de métodos paramétricos (ej., NONMEM), que asumen una distribución conocida para los parámetros cinéticos del modelo, habitualmente normal o logaritmo normal, de forma que los parámetros poblacionales están caracterizados por valores únicos (media, varianza). Asumir este tipo de distribución puede suponer la inclusión de errores en la estimación de parámetros, especialmente si la elevada variabilidad que presentan pueden ser atribuida a subpoblaciones diferentes (ej. deficientes y eficientes metabolizadores). Alternativamente, se ha propuesto el uso de parámetros de población estimados con métodos no paramétricos, que no asumen una distribución conocida (ej., NPEM2 en USC*PACK).

La utilización de los métodos bayesianos en monitorización presenta una serie de ventajas que han contribuido a su amplia utilización en clínica, y que podemos resumir en las siguientes: información experimental mínima, flexibilidad en los tiempos de muestreo, versatilidad de modelos farmacocinéticos y consistencia en los resultados.

Es preciso señalar también algunas de las limitaciones que presenta la utilización de métodos bayesianos: complejidad de cálculo y fiabilidad de los parámetros de población (124-127).

VARIABILIDAD FARMACOCINÉTICA

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 éste es, con frecuencia, más difícil de caracterizar (128).

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, etc. La variabilidad intraindividual es menos conocida y a menudo 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 (129-130).

La tabla 3 agrupa los factores que son responsables de alteraciones en la respuesta a los medicamentos: fisiopatológicos, interacciones farmacológicas y genéticos.


Causas de variabilidad	Consecuencias
➤ FACTORES FISIOPATOLÓGICOS (edad, peso, insuficiencia renal, etc.)	Afectan a la farmacocinética y farmacodinamia
➤ FACTORES GENÉTICOS Transportadores de fármacos (MDR1, Glicoproteína-P) Enzimas que metabolizan fármacos (CYP P450)	Afecta a la absorción, distribución y excreción Afecta al metabolismo de fármacos. Cambios en el aclaramiento
➤ INTERACCIONES Inducción Inhibición	Aumenta el aclaramiento ↑  ↓ Disminuye el aclaramiento

Tabla 3.- Posibles causas de variabilidad en la respuesta a los medicamentos.

- Factores fisiopatológicos:

La característica general respecto a los medicamentos que presenta la población pediátrica es la existencia de diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas significativas con respecto a los adultos. Ello es debido a que las características anatómicas y fisiológicas condicionan el comportamiento farmacocinético y dichas características se alteran en la infancia debido a la maduración progresiva que sufren los diferentes órganos y sistemas corporales. Debido a la inmadurez funcional las modificaciones en el perfil cinético de los medicamentos son especialmente evidentes en los primeros meses de vida. La influencia de la edad sobre el comportamiento farmacodinámico es menos conocida pero, con independencia del mecanismo, existen pruebas de que los niños, en muchos casos, responden a los medicamentos de modo diferente a los adultos y por ello la terapéutica pediátrica actual considera como una premisa básica que el uso adecuado y seguro de los medicamentos en niños implica conocer y considerar las modificaciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas dependientes de la edad que se producen en los mismos (131).

Las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas existentes entre niños y adultos condicionan la utilización de medicamentos en esta población sobre todo en cuanto a dosificación. Tradicionalmente las dosis en niños se han establecido de forma empírica como una fracción de la dosis del adulto y usando diferentes parámetros para la individualización o ajuste como el peso, edad o superficie corporal. Según estos criterios la dosis a administrar en un niño es igual al recomendada en el adulto multiplicada por el cociente que resulta de dividir el peso del niño por 70 kg, considerado como peso estándar en un adulto. Esto supone administrar en definitiva un 15% de la dosis del adulto por cada 10 kg de peso en el niño. Este criterio que es el más usado, aunque válido, puede infradosificar sobre todo a los niños más pequeños y puede ser inadecuado para fármacos bien tolerados y con un amplio margen de seguridad como por ejemplo los antibióticos betalactámicos (132).

Un criterio más válido puede ser la superficie corporal, ya que este parámetro muestra una mejor correlación con procesos fisiológicos como el metabolismo basal o la filtración glomerular que afectan al perfil cinético y sobre todo a la eliminación de los medicamentos. Así para algunos fármacos las diferencias en las dosis entre niños y adultos desaparecen o son menores cuando se normalizan por unidad de superficie corporal y no por peso. Existen fórmulas y nomogramas para calcular fácilmente la superficie corporal en función del peso y de la altura e incluso solo a partir del peso. No obstante, en niños dichas fórmulas pueden mostrar variaciones en la superficie estimada sobre todo para niños de menor peso (menor de 10kg). Este criterio supone administrar a los niños una fracción de dosis superior a la estimada con respecto al peso ya que los niños presentan mayor área de superficie corporal por unidad de peso como refleja la tabla. Su principal inconveniente reside en que es un método más difícil de usar en clínica, existen menos datos de dosis expresados de esta forma incluso en adultos (excepto antineoplásicos y corticoides) y no siempre existe una buena o mejor correlación entre dosis-superficie que entre dosis y peso para todos los fármacos, como ocurre, por ejemplo, con el lorazepam. Probablemente este criterio resulta más adecuado para niños con valores de peso muy alejados a lo que les correspondería por su edad.

Es posible la dosificación en niños de acuerdo a recomendaciones derivadas de ensayos clínicos realizados *ex profeso* en poblaciones pediátricas que además pueden ser individualizadas considerando el peso del niño. Aunque parece evidente que es un criterio más específico para la población infantil puede resultar problemático para

fármacos con estrecho índice terapéutico y en los niños mas frágiles por su inmadurez o menor peso como se ha demostrado, por ejemplo, para digoxina o gentamicina.

Puede recurrirse a métodos gráficos o nomogramas tanto generales como diseñados específicamente para poblaciones pediátricas y quizás la última opción y la mas válida es la estimación de las dosis iniciales en función de los parámetros cinéticos del fármaco en cuestión, ya sean los poblacionales o los obtenidos individualmente mediante monitorización.

La monitorización farmacocinética en niños presenta ventajas evidentes: constituye el mejor método para estimar las necesidades individuales de dosificación porque considera no solo las alteraciones cinéticas atribuibles a la edad sino también controlar las diferencias entre niños o la influencia de otros factores (incumplimiento, interacciones...). De hecho la monitorización ha permitido apreciar que ciertos tipos de niños (por ejemplo con cáncer o fibrosis quística) precisan dosis superiores a las requeridas por niños normales y por supuesto mayores que las usadas en adultos (ej. vancomicina) (133-135).

La ausencia de información sobre márgenes terapéuticos en pediatría puede ser un problema a la hora de interpretar los datos pero su uso sistemático en pacientes crónicos permite establecer una concentración adecuada a nivel individual y de forma retrospectiva establecer la relación concentración-respuesta en la población como muestra la transparencia para el busulfan (136).

En ocasiones la monitorización tiene cierto valor diagnóstico en el sentido de que permite detectar anomalías en el funcionalismo de ciertos órganos o cambios fisiopatológicos acusados (por ejemplo cambios en el VD de indometacina cuando se cierra el ductus o cambios en el aclaramiento de aminoglucósidos si cambia el funcionalismo renal de un neonato). Otra importante ventaja es que este tipo de información también permite caracterizar la cinética poblacional en esta población en la que es más problemática la realización de ensayos clínicos convencionales (137).

Respecto a los problemas que se plantean, especialmente la necesidad de limitar el número de muestras o las modificaciones en los parámetros cinéticos con el tiempo, hay estrategias metodológicas que permiten paliarlos, por ejemplo el uso de métodos bayesianos. Quizás el principal problema sea precisamente que esta estrategia no puede ser usada para muchos fármacos o que incluso cuando es factible su uso no se lleva a cabo.

Diversos factores demográficos como la mejora en las expectativas de vida o el descenso en la natalidad han determinado en las últimas décadas un aumento significativo en la población geriátrica, entendiendo como tal al conjunto de la población que supera los 65 años de edad.

El crecimiento de la población geriátrica en los países desarrollados y las previsiones de crecimiento continuo han supuesto un gran interés por todos los aspectos de la vida que rodean a este grupo de población incluyendo lógicamente la terapéutica farmacológica. Así surgen conceptos como farmacogeriatría o gerontocinética que ponen de manifiesto este interés o los datos que indican que en nuestro país el 40% del gasto sanitario total y el 49% del consumo de medicamentos corresponden a pacientes geriátricos (138).

En muchos casos la respuesta a los medicamentos en las personas mayores es diferente a la observada con dosis similares en individuos de menor edad lo que obedece a las alteraciones tanto farmacocinéticas como farmacodinámicas provocadas por el envejecimiento. Aunque generalmente la respuesta está incrementada y determina un mayor riesgo de toxicidad, en otros casos supone una menor eficacia y casi siempre supone la necesidad de adecuar la posología a las características de cada paciente.

La involución funcional o deterioro fisiológico que se produce al envejecer afecta notablemente a la cinética de disposición de los fármacos ya que las alteraciones fisiológicas inherentes a ese proceso biológico afectan no solo al funcionalismo corporal sino incluso a la propia composición corporal. Los cambios más significativos en este grupo de población afectan a los procesos de eliminación (139-141).

Los tres cambios fundamentales que se producen en el funcionalismo renal con el envejecimiento y que van afectar a la excreción renal de los fármacos son: disminución del flujo renal (1% al año), disminución de la velocidad de filtración glomerular ($VFG = 153,2 - 0,96 \text{ Edad}$ lo que supone un 35% aproximadamente en una persona de 65 años) y disminución en la masa renal lo que conduce a un descenso absoluto en el número de nefronas funcionales y por tanto en la función tubular. De hecho la alteración farmacocinética dependiente de la edad que ha sido mejor documentada es precisamente el descenso en la excreción renal. Además tanto el descenso en la filtración glomerular como en la secreción tubular se producen en paralelo. Por ello para fármacos que se eliminan por excreción renal en su mayor parte ($\geq 60\%$) los cambios en el aclaramiento pueden ser estimados a priori a partir del Cl de creatinina del paciente. Dicho valor de aclaramiento debe ser estimado individualmente ya que el valor de Cr sérica en sí

misma no es un buen índice del funcionalismo renal porque el descenso en la masa muscular que se produce en ancianos y por tanto en la producción de creatinina endógena (que es un producto del catabolismo muscular) puede negar u oscurecer el efecto de una menor eliminación renal. Es decir en un anciano la creatinina sérica puede ser aparentemente normal a pesar de existir cierto grado de insuficiencia renal. Por ello el aclaramiento de creatinina debe estimarse a partir de ecuaciones o nomogramas que tienen en cuenta el factor edad, sexo y peso. En base al Cl de creatinina se han desarrollado ecuaciones que permiten la estimación tanto de los parámetros cinéticos como de las necesidades de dosificación iniciales para los fármacos que usan de modo preferente este mecanismo de eliminación (142).

Debe señalarse que además de las alteraciones farmacocinéticas dependientes de la edad en los pacientes geriátricos es probable la coexistencia de condiciones patológicas y de otro tipo de factores (ambientales o medicación asociada) que inducen modificaciones cinéticas adicionales y que en definitiva hacen difícil generalizar sobre los efectos de la edad “per se”.

Las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas dificultan la selección y uso de medicamentos en el anciano. Quizás la regla general para prescribir el medicamento mas adecuado pueda ser: elegir el agente de acción más corta, con metabolitos inactivos y baja lipofilia que pueda ser tomado un número mínimo de veces al día. Por ejemplo dentro de las benzodiacepinas el uso de estos criterios determinan como la mas adecuada al oxacepan ya que se metaboliza por conjugación, no presenta metabolitos activos, tiene una duración de efectos intermedia y por su semivida puede administrarse 1 ó 2 veces al día dependiendo del objetivo terapéutico (140-143).

Las modificaciones farmacocinéticas que se producen en los ancianos para la mayoría de los fármacos, la variabilidad interindividual e incluso intrafármaco de dichos cambios, las alteraciones farmacodinámicas asociadas así como la influencia adicional de otros factores suponen la necesidad de individualizar los tratamientos farmacológicos en los pacientes geriátricos, incluyendo la necesidad de monitorizar las concentraciones séricas del fármaco implicado siempre que sea posible.

En general como consecuencia del descenso en el aclaramiento ya sea el renal y/o el hepático es necesaria una reducción proporcional en la dosis y en algunos casos además en la frecuencia de administración para evitar una excesiva acumulación. Por otra parte, las alteraciones farmacodinámicas aconsejan la búsqueda de una alternativa mas adecuada e incluso el principio general de dosificar bajo inicialmente e incrementar

paulatinamente las dosis. Estas consideraciones y la enorme variabilidad tanto de un paciente a otro como entre fármacos, aconsejan, sobre todo para medicamentos con un estrecho índice terapéutico, el ajuste de las dosis mediante monitorización. Para fármacos no monitorizados ese ajuste puede efectuarse de acuerdo al aclaramiento de creatinina u otro índice válido del funcionalismo renal o bien a partir de ecuaciones específicas desarrolladas para algunos fármacos (144-146).

Aunque al igual que en pediatría se ha recomendado la monitorización de fármacos en cualquier paciente geriátrico por el mero hecho de serlo y con el fin de controlar la variabilidad cinética atribuible a la edad y a otros factores adicionales, la realidad clínica indica que en muy pocas ocasiones estos criterios son tenidos en cuenta.

En principio no existen criterios específicos de monitorización en esta población ni en cuanto a alteración en los márgenes terapéuticos ni a otro tipo de consideraciones metodológicas. Tampoco existen evidencias claras de que la monitorización en este grupo de pacientes suponga una mayor eficacia terapéutica, aunque sí está claro que la edad es un factor relacionado con la toxicidad para diversos medicamentos. Así por ejemplo el riesgo de nefrotoxicidad por aminoglucósidos es mayor en ancianos y por ello es más evidente la necesidad de monitorizar que en los pacientes pediátricos.

Diferentes patologías provocan cambios significativos en el perfil farmacocinético, especialmente la insuficiencia hepática, cardíaca y renal (147-149).

La insuficiencia renal es el síndrome que produce mayores alteraciones en la farmacocinética especialmente de aquellos fármacos que se eliminan inalterados a través del riñón. El deterioro de la funcionalidad renal reduce el aclaramiento y puede producir una acumulación progresiva en el organismo sin que se modifiquen las pautas de dosificación. Estos cambios en la farmacocinética afectan, también a los fármacos parcialmente metabolizados aunque el efecto de la insuficiencia renal será proporcional a la fracción excretada a través del riñón. Además los cambios en la farmacocinética en la insuficiencia renal pueden afectar al aclaramiento de los metabolitos activos producidos en los procesos de biotransformación. Las consecuencias de la acumulación de fármacos o sus metabolitos dependerá del grado de acumulación de la actividad farmacológica y toxicidad. Para medicamentos con estrecho margen terapéutico la insuficiencia renal representa un factor de riesgo que puede afectar a la seguridad de uso del medicamento. Su impacto no se limita solamente a aquellos pacientes con insuficiencia renal que permanecen ingresados en los hospitales y son atendidos por nefrólogos u otros especialistas familiarizados con esta patología sino también a los

pacientes geriátricos ambulatorios. La disminución de 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 descenso de la función renal en los ancianos con patologías crónicas puede ser responsable de intoxicaciones, en ocasiones muy graves. La creatinina sérica es el marcador habitual del grado de función renal aunque tiene importantes limitaciones para su uso en determinadas poblaciones de pacientes como los obesos, ancianos, etc. (150).

En la tabla 4 están recogidos los problemas asociados a la insuficiencia renal en relación con las farmacocinética y farmacodinamia.

- La mayoría de los fármacos o sus metabolitos se eliminan, total o parcialmente, por vía renal.
- La insuficiencia renal, probablemente, es el factor que provoca mayores cambios en la farmacocinética.
- Algunos fármacos pueden desarrollar nefrotoxicidad.
- La información sobre la farmacocinética de algunos fármacos en la insuficiencia renal es escasa o nula.
- Los pacientes sometidos a hemodiálisis y a otras técnicas de depuración presentan, con frecuencia, dos procesos cinéticos diferenciados.
- El conocimiento sobre las modificaciones farmacodinámicas en la insuficiencia renal es muy limitado.
- Los pacientes renales están, con frecuencia, polimedicados y las interacciones farmacológicas son habituales.
- Hay razones científicas, éticas y económicas que apoyan el seguimiento farmacocinético-farmacodinámico de muchos tratamientos en la insuficiencia renal.
- Las dosis de numerosos fármacos deben ser ajustadas en la insuficiencia renal.
- Las recomendaciones sobre ajuste de las dosis en la insuficiencia renal son, en ocasiones, ambiguas o incluso contradictorias.
- En los casos de intoxicación se recurre frecuentemente a técnicas de depuración.
- La sobredosificación de fármacos figura entre las causas más frecuentes de acontecimientos adversos prevenibles.

Tabla 4. Problemas asociados a la insuficiencia renal en relación con la farmacocinética y farmacodinamia.

Interacciones farmacológicas

La asociación de varios medicamentos es una práctica necesaria y frecuente en la terapéutica moderna y puede tener distintas justificaciones: abordar simultáneamente diversas dianas farmacológicas, asociar mecanismos de acción diferentes, tratar comorbilidades, reducir la incidencia o gravedad de efectos adversos, etc. Con las terapéuticas complejas se incrementa el riesgo de desencadenar interacciones farmacológicas que presentan, en ocasiones importantes consecuencias clínicas. Hoy las

interacciones han superado los ambientes sanitarios y son bien conocidas por amplios colectivos de pacientes. Sin embargo nadie las ha descrito tan magistralmente como Gabriel García Márquez en “El Amor en tiempos del cólera” cuando describe los hábitos del Dr. Juvenal Urbino: *“Se levantaba con los primeros gallos, y a esa hora empezaba a tomar sus medicinas secretas; bromuro de potasio para levantar el ánimo, salicilatos para los dolores de huesos en tiempos de lluvia, gotas de cornezuelo para los vahídos, belladona para el buen dormir. En el bolsillo llevaba siempre una almohadilla de alcanfor que aspiraba a fondo cuando nadie le estaba viendo, para quitarse el miedo de tantas medicinas revueltas”*.

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 (151). 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.

Entre las interacciones farmacocinéticas con relevancia clínica destacan aquellas 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 (152-155).

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.

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.

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. (156), 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 (157).

Factores genéticos

Históricamente, siempre se había considerado la herencia como un determinante fundamental de las características del individuo e incluso de su predisposición a sufrir ciertas enfermedades. El concepto “Farmacogenética” surgió en la década de los 50 para enfatizar la, igualmente importante, contribución de la herencia genética en la diferente respuesta a los medicamentos. El primer libro publicado sobre el tema, en 1962, se tituló precisamente así: “Farmacogenética: herencia y respuesta a los medicamentos.

No cabe duda de que el desarrollo espectacular de la genética molecular y de la genómica, ha tenido y tendrá considerable influencia en este campo y de hecho surge así el término “Farmacogenómica”, que utilizando tecnologías genómicas como estadística genética, secuenciación de genes o análisis de expresión de los mismos, busca dilucidar la globalidad de genes que determinan la eficacia y seguridad de los medicamentos, ampliando en definitiva los objetivos planteados inicialmente por la Farmacogenética.

¿Cual es pues la diferencia entre estos dos conceptos que, en ocasiones, se consideran indistinguibles? Tanto la Farmacogenética como la Farmacogenómica

buscan identificar los determinantes genéticos de la respuesta a los medicamentos pero a nivel de un gen y del genoma completo, respectivamente. Es decir farmacogenética alude a la interacción de un gen concreto, generalmente uno implicado en el metabolismo, con un fármaco mientras que en la farmacogenómica se considera la posible interacción entre un fármaco y cualquier gen o cualquiera de las múltiples localizaciones dentro del genoma. Pero aunque su campo de acción se haya ampliado y se hayan incorporado nuevas metodologías, el objetivo sigue siendo estudiar las causas genéticas subyacentes en la diversidad de respuestas observables a una misma dosis de un determinado medicamento. Por ello puede considerarse la farmacogenética o farmacogenómica como el análisis y uso de la información genética, individual o poblacional, para predecir la seguridad, toxicidad o eficacia de los medicamentos, en el contexto de la investigación y desarrollo de los mismos o en la práctica clínica con el fin de mejorar su efectividad (158, 159).

Las diferencias clínicamente relevantes en la respuesta a los medicamentos pueden ser atribuidas en muchos casos, hasta un 85% según algunos datos, a la herencia genética. La heterogeneidad en la respuesta observada puede ser consecuencia de la influencia combinada del genotipo a nivel del metabolismo y del genotipo a nivel de receptores. El primero condiciona la fracción de dosis metabolizada y con ello las concentraciones del fármaco en la circulación sistémica, mientras que el segundo determina la sensibilidad de receptores específicos. Para cada uno de ellos existen al menos tres posibilidades representadas por los individuos homocigotos para el alelo salvaje, los homocigotos para el alelo mutado y los individuos heterocigotos. La combinación de ambos polimorfismos supone, al menos en teoría, nueve posibles patrones individuales de respuesta que van desde una alta probabilidad de eficacia y mínimo riesgo de toxicidad hasta el extremo opuesto con un alto riesgo de toxicidad y baja probabilidad de eficacia terapéutica. Por tanto en principio hay dos componentes farmacogenéticos con influencia en la terapéutica. El primero y mejor conocido es el componente farmacocinético, es decir el polimorfismo genético en los enzimas que intervienen en el metabolismo o transporte de fármacos, y el segundo y con interés creciente es el polimorfismo a nivel de receptores o componente farmacodinámico. Mientras que el primero afectará sobre todo a la optimización o individualización de la posología, el segundo debe influir especialmente en la selección de medicamentos para una indicación determinada.

Se define el polimorfismo genético como una característica monogénica es decir, ligada a un único gen que existe en una población en al menos dos fenotipos o genotipos, ninguno de los cuales presenta una frecuencia inferior al 1-2% de la población. De manera menos formal puede decirse que los polimorfismos son variaciones o diferencias en la secuencia de ADN entre individuos, en un locus o posición determinada, que no son raras y que tienen una frecuencia alta como para descartar que sean mutaciones recientes. Muchos de estos polimorfismos suponen un cambio en un único nucleótido, designándose habitualmente con el acrónimo de SNP que se pronuncia “Snip”. En ocasiones, estos polimorfismos no revisten importancia porque el enzima resultante es funcional e incluso estructuralmente normal, pero otros originan variantes enzimáticas con anormal funcionalismo e incluso con la ausencia de enzima (160).

El metabolismo o biotransformación, generalmente hepática, constituye un mecanismo fundamental en la eliminación de la mayoría de los fármacos del organismo y el condicionante mayoritario de la variabilidad farmacocinética interindividual. Las reacciones metabólicas en fase I y especialmente los procesos de oxidación contribuyen, de forma significativa a la eliminación de numerosos medicamentos utilizados habitualmente en la práctica clínica. Ello es debido a que la capacidad metabólica de cada persona está determinada por la confluencia de factores genéticos, fisiológicos y exógenos o ambientales. Algunos de los genes que codifican a las enzimas que intervienen en el metabolismo de los fármacos muestran polimorfismo, es decir existen o se manifiestan en distintas formas como resultado de una mutación genética (161).

Los ejemplos clínicamente más relevantes de polimorfismos genéticos en el metabolismo se muestran en las tablas 5 y 6 para reacciones metabólicas en fase I y II, estas últimas referidas a agentes quimioterápicos, que recogen los enzimas implicados, la frecuencia del polimorfismo, el fármaco o fármacos afectados y el efecto asociado en cada caso. En ella se aprecia que tanto los enzimas que participan en reacciones metabólicas en fase I o sintéticas como los que intervienen en reacciones en fase II o de conjugación se ven igualmente afectados. Los efectos asociados dependen del enzima en general se resumen en variaciones en la eficacia o aparición de efectos adversos (162, 163).

METABOLISMO PRESINTÉTICO			
Enzima	Frecuencia	Fármacos	Significación clínica
CYP2C9	14-28% (heterocigotos) 0,2-1% (homocigotos)	Anticoagulantes Tolbutamida-Glimepirida Fenitoina Losartan	Hemorragia Hipoglicemia Toxicidad Menor efecto hipotensor
CYP2D6	5-10% (DM) 1-10% (URM)	Antiarrítmicos Antidepresivos	Proarritmogénico y otros efectos tóxicos Toxicidad o ineficacia e interacción Disquinesia tardía Ineficacia analgésica de codeína Aumento del bloqueo- β
CYP2C19	3-6% (blancos) 8-23% (asiáticos)	Omeprazol Diazepan	↑ eficacia Sedación prolongada

Tabla 5.- Polimorfismo genético en metabolismo presintético y respuesta a diversos fármacos.

METABOLISMO SINTÉTICO			
Enzima	Polimorfismo	Fármaco implicado	Significación clínica
UGT	Secuencias TA repetidas en el promotor	Irinotecán	↑ diarrea, mielosupresión
TPMT	Inestabilidad de la proteína	6-MP, azatioprina, tioguanina	Aguda: mielosupresión; crónica: neoplasias secundarias
5, 10-MTHFR	Mutación puntual que genera una proteína inestable	Metotrexato	↑ riesgo mucositis
CDA	Mutación puntual	Gemcitabina	↑ toxicidad
TS	Secuencias repetidas en tandem en la región del promotor	Fluoropirimidinas	Variaciones en la tasa de respuesta y en la supervivencia media
DPD	Mutación puntual	Fluoropirimidinas	↑ toxicidad: neurotoxicidad, mielosupresión
GST	Deleciones, mutaciones puntuales	Inhibidores de la topoisomerasa II, agentes alquilantes	↑ toxicidad y efectos antitumorales
CYP17	Mutación puntual en el promotor	Estrógenos	↑ riesgo de neoplasias secundarias
CYP3A4	Polimorfismo en la región del promotor	Epipodofilotoxinas	↑ riesgo de desarrollar neoplasias secundarias en el genotipo salvaje

UGT: UDP-glucuronosyltransferasa, TPMT: Tiopurina S-metiltransferasa, MTHFR: 5,10-Metilentetrahidrofolato reductasa, CDA: Histidina desaminasa, TS: Timidilato cintaza, DPD: Dihidropirimidina deshidrogenasa, GST: Glutation S-transferasa, CYP: Citocromo P450.

Tabla 6.- Polimorfismos genéticos en el metabolismo sintético y respuesta a quimioterápicos.

Hoy por hoy el polimorfismo genético a nivel de metabolismo mas conocido, mejor caracterizado y quizás con mayor repercusión clínica es el que afecta a la enzima del citocromo P-450 CYP-2D6 también conocida como debrisoquina hidroxilasa, que interviene en el metabolismo de mas de 50 medicamentos entre los que se encuentran un importante número de psicofármacos y agentes cardiovasculares. Para este enzima además se ha establecido que su actividad está condicionada en gran medida por factores genéticos los cuales explican hasta el 79% de su variabilidad interindividual (164).

Diversos estudios han puesto de manifiesto que el número de genes funcionales del CYP-2D6 es crítico en la disposición de fármacos con metabolismo dependiente de este enzima y el efecto tiene particular relevancia para los extremos de la población (metabolizadores deficientes y ultrarrápidos). Los primeros como tienen riesgo de ineficacia por las bajas concentraciones séricas alcanzadas con las dosis habituales. En el otro extremo se sitúan los deficientes metabolizadores e incluso un porcentaje pequeño de los eficientes metabolizadores heterocigotos con riesgo de toxicidad tras la administración de pautas de dosificación estándar.

La figura 4 recoge la repercusión del polimorfismo genético en la eficacia y/o toxicidad de fármacos o profármacos.

Figura 4

Al menos con respecto a los genes que codifican algunas enzimas del citocromo P-450 hoy en día es posible con relativa facilidad identificar los dos alelos que posee un individuo en un locus dado, es decir su genotipo así como caracterizar la expresión funcional del mismo o fenotipo. Para la caracterización del genotipo tras el aislamiento de ADN leucocitario se amplifica una región determinada del mismo mediante la reacción en cadena de la polimerasa(PCR).

Con respecto al fenotipo el procedimiento habitual supone la administración de dosis bajas de un sustrato o fármaco prototipo que sea específicamente metabolizado por el enzima cuya funcionalidad se desea evaluar, cuantificándose posteriormente las concentraciones del correspondiente par fármaco/ metabolito en sangre u orina. La discriminación de fenotipos se efectua por el antimodo o valor del cociente metabólico que claramente los diferencia.

No cabe duda de que hoy en día la tecnología mas novedosa en este campo son los chips genéticos, también denominados biochips, chips de ADN o microensayos de ADN. El principio subyacente en los mismos es la hibridación que basado en la complementariedad entre nucleótidos (adenina con timina y citosina con guanina).

Hay distintas variantes en la tecnología de los chips genéticos pero las diferencias residen sobre todo en el tamaño de las secuencias de ADN y como se lleva a cabo el depósito y en el método de detección. Las aplicaciones fundamentales de los mismos son la identificación de nuevos genes, el análisis de polimorfismos y la determinación del nivel de expresión de genes en células, tejidos o tumores. Esta última aplicación se ha desarrollado sobre todo en oncología y en enfermedades infecciosas donde lo que se identifica es el gen del virus o agente infeccioso. La determinación del nivel de expresión de genes se basa en que cuando un gen está activo produce un ARN mensajero y la cantidad de este producida es indicativa de la magnitud o abundancia del gen. Su gran ventaja es que permiten detectar no solo variaciones heredadas en la expresión genética sino también la respuesta del paciente a influencias externas (165, 166).

Affymetrix, una compañía líder en el desarrollo de chips genéticos tiene comercializado uno para el genotipaje simultaneo de dos enzimas del citocromo P-450, la 2D6 y 2C19, denominado genechip CYP450. En cada una de las posiciones donde puede haber una mutación existe un bloque de secuencias de ADN diseñadas para ser complementarias al alelo salvaje y al alelo mutante. El análisis de las imágenes de hibridación obtenidas permite identificar el genotipo. La FDA ha autorizado en diciembre de 2004 un test destinado a identificar las variaciones individuales en el metabolismo de fármacos (AmpliChip P450, Genotyping Test, Roche Molecular Systems, Inc.) (<http://www.affymetrix.com>).

Para finalizar con la metodología farmacogenética es necesario comparar las ventajas y limitaciones del genotipo versus fenotipo. Una de las ventajas evidentes del genotipo es que permite identificar a los metabolizadores ultrarrápidos así como discriminar entre los eficientes metabolizadores homo y heterocigotos. Otras igualmente importantes son que el procedimiento no es sensible a la medicación del paciente y no hay necesidad por ello de interrumpir la terapia y obviamente se trata de una información inalterable e inherente al paciente. Sus limitaciones mas importantes son la menor facilidad de uso en clínica, la dificultad de detección de mutaciones raras, la

sensibilidad a las variaciones étnicas y que el proceso se complica cuando hay un elevado número de variantes alélicas a identificar.

El fenotipo, por su parte cuantifica o mide la actividad metabólica real del paciente debida tanto a factores genéticos como exógenos o ambientales. En consecuencia es sensible a la medicación recibida e incluso a otros factores o condiciones del individuo que deben ser controladas y conocidas (por ejemplo consumo de tabaco, café, dieta etc.). Sin embargo hoy por hoy es una metodología mas factible en clínica y de hecho empezó a usarse antes que el genotipo y además constituye la única alternativa para enzimas no sujetas a polimorfismo genético como ocurre con el enzima CYP-3 A4 que interviene en el metabolismo de la mitad de los fármacos comercializados. La considerable variabilidad interindividual en el nivel de expresión de este enzima, reflejada por diferencias de hasta 20 veces en una población dada, solo puede ser detectada mediante el fenotipo.

Debe señalarse que aunque el genotipo permite la clasificación de pacientes en grupos fenotípicos no permite predecir la actividad metabólica individual que muestra grandes diferencias intragrupo. En este sentido y desde un punto de vista farmacocinético, el fenotipo tiene un mejor carácter predictivo al haberse establecido, para algunos fármacos, relaciones entre el mismo y determinados parámetros farmacocinéticos. El genotipo puede tener una mayor utilidad para individuos con valores de cociente metabólico próximos al antimodo poblacional en los que existe un mayor riesgo de clasificación incorrecta (167).

La efectividad de los test farmacogenéticos en la práctica clínica esta condicionada por diversos factores además de la disponibilidad y fiabilidad intrínsecas. Entre ellos los mas significativos son la frecuencia del polimorfismo en la población, su importancia con respecto a los resultados terapéuticos, la posibilidad de controlar o no la terapia con otras estrategias y el grado de asociación entre genotipo y fenotipo (el grado de expresión fenotípica de una variación genética se denomina penetración del gen). Teniendo en cuenta estos factores se ha anticipado que las áreas de mayor coste-efectividad de la farmacogenética. Un estudio piloto realizado en pacientes psiquiátricos para evaluar el impacto económico del uso de test genéticos en la práctica clínica ha indicado que sería necesaria una muestra en torno a 1500-2000 pacientes para poder detectar diferencias en la estancia hospitalaria y en el coste económico de la terapia. Por ello si en clínica se observan diferencias económicas apreciables entre genotipos o

fenotipos puede intuirse que el ahorro logrado al implantar el test es mayor que el gasto que implica su realización.

La caracterización genética de poblaciones de pacientes es hoy y será en un futuro inmediato una parte integral del proceso de investigación y desarrollo de nuevos medicamentos así como de su uso en clínica. La aplicación de la farmacogenética en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos permite entre otras cosas seleccionar mejor los posibles candidatos, mejorar los criterios de inclusión o exclusión en ensayos clínicos y aumentar la eficiencia de los mismos en cuanto a tiempo, tamaño y coste. Se ha señalado que la farmacogenética puede tener un papel decisivo en la transición de los ensayos en fase II a fase III, ya que un ensayo en fase II que fracasa por falta de eficacia o por toxicidad podría ser rediseñado usando test farmacogenéticos que podrían identificar a la población mas apropiada (168).

Con respecto a su utilización en clínica, la aplicación fundamental es la de permitir identificar y definir poblaciones específicas de pacientes en las que el beneficio terapéutico puede ser máximo, lo que supone una terapia mas efectiva e individualizada (169).

OPTIMIZACIÓN DEL PERFIL FARMACOCINÉTICO: AVANCES EN FORMULACIÓN FARMACÉUTICA

Actualmente se está produciendo un importante incremento en el desarrollo de formulaciones de liberación modificada, hecho impulsado, en parte, por la expiración de más de 50 patentes en 2005 entre las que se incluyen importantes medicamentos susceptibles de mejorar su rendimiento terapéutico. Este incremento afecta también a principios activos protegidos por patente, especialmente dentro del grupo de fármacos biotecnológicos, según se deduce de los resultados recogidos en el reciente informe del *Centre for Medicines Research International* de 2003 (170).

Las formulaciones orales de liberación modificada continúan ocupando el primer lugar dentro de los programas de I+D de las compañías farmacéuticas, según informaba *The Pharmaceutical R&D Compendium* en 2000 (171). Las formulaciones destinadas a la administración por vía oral ocupan un lugar destacado seguidas de aquellas que se administran por vía intravenosa, pulmonar y transdérmica. Dicho informe señala que en 2001 se destinó un 15% del presupuesto total en I+D al desarrollo de formulaciones de liberación modificada, las cuales representaban casi el 50% de todos los proyectos de I+D de la industria farmacéutica en EE.UU.

El desarrollo experimentado en los últimos años por la tecnología farmacéutica ha facilitado el diseño y producción de formulaciones farmacéuticas de liberación modificada que ha permitido mejorar el perfil farmacocinético de numerosos medicamentos cuya eficacia y seguridad habían sido previamente establecidas en ensayos clínicos controlados y posteriormente contrastados en la práctica clínica. Ello ha sido posible gracias a la introducción de nuevos materiales, especialmente los polímeros biocompatibles, al mejor conocimiento de las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos, así como su aplicación a la optimización de la respuesta y al progreso experimentado por las operaciones industriales necesarias para la fabricación de estas formulaciones (172, 173).

Los objetivos clínicos que se plantean al diseñar una formulación de liberación modificada son, de acuerdo con el *National Prescribing Center* del Reino Unido (2000), las siguientes (174):

- Aumentar el intervalo de dosificación con el fin de mejorar el cumplimiento de la prescripción médica.
- Reducir las fluctuaciones de las concentraciones séricas de los fármacos (C_{\max}/C_{\min}) con objeto de disminuir los efectos adversos y/o mejorar la efectividad terapéutica.
- Controlar el lugar de liberación del fármaco para incrementar su efectividad terapéutica.

El proceso de liberación de los principios activos desde las formas de dosificación constituye un factor limitante de la absorción de aquellos medicamentos que se administran por vía extravascular. En el caso de las formulaciones orales, la liberación es un proceso previo a la absorción gastrointestinal y puede modificar su biodisponibilidad, tanto en magnitud como en velocidad y, en consecuencia, condicionar la intensidad y duración del efecto terapéutico.

La vía oral es de elección en aquellos tratamientos crónicos que deben ser administrados durante meses o años como, antihipertensivos, hipocolesterolémicos, antiarrítmicos, antipsicóticos, inmunosupresores, antirreumáticos, etc. En este tipo de tratamientos el incumplimiento es un hecho bien conocido aunque su repercusión sanitaria y económica no ha sido suficientemente evaluada (175).

La selección de fármacos candidatos para ser incorporados a formulaciones orales de liberación controlada debe estar basada en criterios físico-químicos,

biofarmacéuticos, farmacocinéticos y clínicos. Las características ideales que deben presentar son: semivida de eliminación corta, buena absorción gastrointestinal con escaso efecto de “primer-paso”, baja dosificación por alta actividad intrínseca y riesgo de toxicidad asociado a frecuentes oscilaciones de las concentraciones séricas (C_{\max}/C_{\min}).

Un requerimiento básico en este tipo de formulaciones es que el proceso de liberación del fármaco *in vivo* pueda ser predecible. Para ello se requiere conocer los mecanismos implicados en el proceso y la posibilidad de modularlo aplicando principios físico-químicos. Estos mecanismos se agrupan en los siguientes tipos de sistemas: los controlados por disolución, los controlados por difusión, los erosionables con difusión y disolución y los controlados osmóticamente. Las primeras formulaciones orales de liberación controlada se desarrollaron en la terapéutica antihipertensiva, aunque recientemente su aplicación se ha ampliado a otros campos de la terapéutica como en tratamiento de las enfermedades psiquiátricas (176).

La vía parenteral presenta, en relación a la vía oral, una serie de ventajas para la administración de medicamentos. Entre ellas destacan la rapidez de acción con la vía intravenosa, su elevada biodisponibilidad y la ausencia del efecto de “primer-paso”. Además, con el uso de la vía intramuscular o subcutánea es posible controlar el proceso de liberación durante largos periodos de tiempo, que pueden alcanzar varios meses. Ello presenta indudables ventajas en el tratamiento de enfermedades crónicas especialmente en aquellos pacientes en los que existe alto riesgo de incumplimiento o en determinadas situaciones clínicas que requieren una permanencia muy prolongada de los medicamentos en determinados órganos o tejidos (177).

Las formulaciones parenterales de liberación modificada, conocidas como “depot” están constituidas por disoluciones en vehículos oleosos o suspensiones acuosas u oleosas destinadas a la administración subcutánea o intramuscular (178).

Igualmente, se han desarrollado suspensiones acuosas que contienen principios activos de baja solubilidad o cuya solubilidad ha sido reducida por formación de derivados como ácidos o bases orgánicas. La velocidad de liberación está controlada por la disolución de las partículas en los fluidos tisulares por lo cual las características como tamaño, estado cristalino, etc., deben ser cuidadosamente controladas. Ejemplos bien conocidos son las suspensiones que combinan insulina-Zn-protamina e Insulina-Zn-cristalina y amorfa.

Para fármacos de elevada solubilidad es posible recurrir a suspensiones mediante

la incorporación del fármaco en partículas esféricas de matrices poliméricas biocompatibles y biodegradables. Las características del polímero van a controlar la velocidad de liberación del fármaco por distintos mecanismos: difusión a través de canales y poros (cuando se trata de matrices poliméricas), difusión a través de membranas (cuando se utilizan reservorios) o degradación del polímero. Una nueva formulación “depot” de risperidona, formulada como una suspensión acuosa de partículas poliméricas en las que está disperso el fármaco, permite su administración cada dos semanas, disminuye los efectos adversos, incrementa el cumplimiento y reduce las hospitalizaciones en relación a las formulaciones convencionales (179).

Para administración i.v. también se han utilizado formulaciones de liposomas y micropartículas de antibióticos (ampicilina, amikacina y anfotericina B) y de agentes anticancerosos (doxorubicina y daunorrubicina) consiguiéndose disminuir la toxicidad sistémica y algunas mejoras en la eficacia (180).

Se han comercializado diferentes implantes poliméricos de inserción en el tejido subcutáneo para obtener niveles de fármaco sostenidos durante largo tiempo para goserelin, levonorgestrel, testosterona y estradiol.

En 1981 se comercializaba en EE.UU. el primer parche transdérmico (*Transderm Scop*) y en el año 2000, entre los 7 fármacos entonces aprobados por la FDA para su uso por vía transdérmica, se movía un mercado mundial superior a los 200 millones de dólares. En el momento actual, no sólo se está estudiando administrar por esta vía nuevos fármacos, también se plantea para fármacos administrados por otras vías o para moléculas muy potentes que por problemas asociados con la forma de dosificación no han llegado a utilizarse en terapéutica (181).

La principal limitación es que no todos los fármacos pueden administrarse por esta vía sino solo aquellos con unas determinadas características fisicoquímicas. Por las grandes diferencias en contenido acuoso y lipídico entre el estrato córneo y la epidermis-dermis, únicamente presentan una absorción adecuada los fármacos con un balance hidrofilia-lipofilia intermedio con coeficientes de reparto octanol/agua comprendidos entre 10 y 1000. Igualmente, es necesario que presenten solubilidad acuosa mayor de 1mg/ml, masa molecular menor de 500 Da y suficiente potencia para no necesitar una velocidad de administración mayor de 10 mg/día, dada la lenta difusión del fármaco desde la superficie de la piel a los vasos sanguíneos. Cuando se cumplen estos criterios esta ruta es útil para tratamiento crónico con moléculas de baja biodisponibilidad oral y corta semivida, que necesitarían recurrir a administraciones

parenterales muy frecuentes. Algunos inconvenientes que puede presentar la administración transdérmica es una alta frecuencia de irritación y sensibilización, dificultad de adhesión de ciertos tipos de piel, así como la complejidad de su fabricación y alto coste (182, 183).

La vía inhalatoria presenta algunas características ideales para la consecución de efectos sistémicos como elevada superficie de absorción, unos 100 m² y pequeño espesor, de 100-200 nm. Sin embargo, la mucosa pulmonar constituye una barrera importante para el paso de aquellos fármacos que están destinados a alcanzar el epitelio, que se ve acentuada en presencia de procesos inflamatorios o infecciosos.

Diversos factores dependientes del fármaco como carga de las partículas, solubilidad y tamaño, así como las propiedades biofísicas del mucus afectan a la capacidad para atravesar esta barrera (184). Así, se ha demostrado la existencia de una relación inversa entre el peso molecular del fármaco y la difusión a través del mucus, que es especialmente manifiesta a partir de 30 kDa. La difusión a través del mucus se ve dificultada por la fijación a algunos componentes como la mucina, ADN, etc. y al efecto de diversos enzimas. Entre los factores que aumentan la capacidad de difusión figuran la superficie efectiva de tensoactivo y el incremento en el tiempo de retención de las partículas.

La vía inhalatoria ha ocupado, durante las últimas décadas, un lugar destacado en el tratamiento de las enfermedades respiratorias como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o los procesos infecciosos asociados a la fibrosis quística. Para ejercer un efecto localizado el fármaco debe alcanzar de forma eficiente la superficie a través del flujo aéreo, penetrando o incluso atravesando la barrera mucosa para alcanzar su lugar de acción. La tecnología de aerosoles ha alcanzado en los últimos años tal desarrollo que permite el control de las variables que pueden reducir el rendimiento del proceso y aumentar la utilidad clínica.

Los agentes mucolíticos (dornasa- α) y las antiproteasas (inhibidores leucoproteasa, proteínasa- α_1 , etc) son más efectivos cuando se dispersan en las secreciones del flujo aéreo en aquellas zonas en las que se produce una mayor obstrucción. Los antioxidantes y los factores de crecimiento precisan, sin embargo, alcanzar las células epiteliales mientras que la terapia de transferencia génica precisa no solo alcanzar el epitelio pulmonar sino también alcanzar las glándulas submucosas o las células progenitoras de epitelio.

Actualmente se encuentran en desarrollo formulaciones que incorporan fármacos encapsulados en diferentes tipos de vectores. El ácido retinoico encapsulado en liposomas ha visto reducida su toxicidad pulmonar y sistémica en relación a aerosoles convencionales. Además, se han conseguido concentraciones en el tumor más elevadas lo que ha aumentado su efectividad en el tratamiento de neoplasias (185). Conjuntamente se están estudiando por diversos grupos los sistemas de aerosolización que puedan aumentar su biodisponibilidad local (186). Actualmente, se está investigando la utilización de partículas porosas de mayor tamaño para liberación sostenida de fármacos por vía pulmonar en el tratamiento de la tuberculosis. Estas partículas, de naturaleza lipídica o polimérica, por su tamaño y baja densidad se pueden depositar en la región alveolar y acceder a la circulación sistémica (187).

Ha habido un gran incremento en el mercado mundial de fármacos de acción sistémica comercializados como formulaciones nasales. Por ejemplo, fármacos para el tratamiento de la migraña, donde es necesario un rápido comienzo del efecto, (sumatriptan, zolmitriptan, dehidroergotamina y butorfanol), fármacos como estradiol que presenta mayor biodisponibilidad que administrado por vía oral o péptidos como desmopresina, y calcitonina evitando los problemas de baja permeabilidad y degradación en el tracto gastrointestinal. Están en desarrollo nuevas formulaciones de administración nasal para morfina, midazolam, fentanilo, AINEs, leuprolide, hormona paratiroidea e interferón así como diferentes tipos de vacunas (188). La insulina inhalada es ya una realidad en el tratamiento de la diabetes tipo I. Recientemente, se ha demostrado que los fármacos pueden llegar al sistema nervioso central desde la cavidad nasal por transporte directo a través de la región olfativa. Esto abre una interesante posibilidad de rápido acceso de fármacos al cerebro para tratamiento del dolor, Parkinson, Alzheimer..., pero será necesario desarrollar nuevas formulaciones que consigan aumentar la fracción de fármaco absorbida.

EL FUTURO DE LA FORMULACIÓN FARMACÉUTICA: LA NANOTECNOLOGÍA

El futuro de la formulación farmacéutica no solamente es previsible sino que ya se ha convertido en un presente, calificado de apasionante, por el Prof. Teruo Okano del *Institute of Advanced Biomedical Engineering* de Tokio, al hacer referencia a las aportaciones de la nanociencia en la optimización del proceso de liberación de los medicamentos desde las nuevas formas de dosificación. Para los lectores interesados en

este tema les remitimos a la página web del *Institute of Nanotechnology* (<http://www.nano.org.uk>).

La aplicación de la micro y nanotecnología a la biomedicina ofrece un enorme potencial para el desarrollo de nuevos medios diagnósticos y terapéuticos. En los últimos años la tecnología de la microfabricación ha sido aplicada con éxito en algunas áreas sanitarias incluyendo agentes de diagnóstico (*lab-on-a-chip*), así como a sistemas, técnicas y aparatos para el *screening* de alto rendimiento en la búsqueda de candidatos a nuevos medicamentos (189).

La Nanotecnología Farmacéutica que se incluye dentro de la Nanomedicina, tiene como objetivo prioritario es optimizar el rendimiento terapéutico de moléculas activas mediante el diseño de nuevas formulaciones farmacéuticas apoyadas en los principios y métodos de la nanoescala. Tomando como referencia el informe publicado en el 2005 por la US Patent and Trademark Office (PTO) las patentes en el área de Nanotecnología en relación con la formulación farmacéutica estaban dirigidas, preferentemente, a mejorar la biodisponibilidad, asegurar una distribución selectiva, reducir la toxicidad y retrasar el aclaramiento de fármacos.

La Nanotecnología figura entre los ejemplos más destacados de tecnologías emergentes y ha despertado grandes expectativas en varios ámbitos directamente relacionados con nuestra vida cotidiana incluyendo la electrónica, la aeronáutica, los textiles, el medio ambiente y la salud (190).

El Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. ha desarrollado diversos programas con la finalidad de producir entidades multifuncionales, a escala nanométrica, que puedan diagnosticar, liberar agentes terapéuticos y monitorizar el progreso de los tratamientos oncológicos. Todo ello incluye el diseño y la fabricación de agentes de contraste adecuados, que mejoren la resolución de las células cancerosas a nivel de célula individual, y de nanodispositivos capaces de dirigir la diversidad biológica y evolutiva de múltiples células cancerosas que enmascaran un tumor dentro de un individuo.

Para conseguir todo el potencial *in vivo* de la Nanotecnología se deben desarrollar nanotransportadores inteligentes. Además, hay que conocer en profundidad los procesos fisicoquímicos y fisiológicos, puesto que éstos conforman las bases de las complejas interacciones inherentes a la huella de un nanovehículo y de su microentorno. Ejemplos de ello son la estabilidad del transportador, las velocidades de liberación intracelular y extracelular de fármacos en diferentes patologías, la interacción con el entorno

biológico y otras barreras localizadas en la “diana farmacológica”, ya sea anatómica, fisiológica, inmunológica o bioquímicamente, y la explotación de recursos ofrecidos por los diferentes estados de la enfermedad. El diseño de los transportadores y las estrategias diana pueden variar en función del tipo, estado de desarrollo y localización de la enfermedad (191).

Las agencias reguladoras en materia de medicamentos y concretamente la *Food and Drug Administration* no se habían planteado hasta recientemente los problemas relacionados con la aprobación de fármacos basados en la Nanotecnología. Todo ha cambiado cuando Wyeth, Merck y Abbott desarrollaron nanopartículas con fines terapéuticos utilizando *NanoCrystal Technology* aportada por *Elan Drug Delivery*. Merck obtuvo la aprobación de un fármaco producido en nanoescala, el aprepitant, registrado como Emend® e indicado en el tratamiento de la emesis retardada en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. Wyeth desarrolló un sistema de nanopartículas para la administración del agente inmunosupresor sirolimus y Abbott reformuló el fenofibrato en un sistema constituido por nanopartículas.

En el momento actual se están conociendo las posibilidades de aplicación en Nanotecnología Farmacéutica de los nuevos sistemas de transporte de fármacos como los nanotubos de carbono, los fulerenos o los puntos cuánticos o *quantum dots*. Estos últimos son estructuras cristalinas a nanoescala con una mayor flexibilidad que otros materiales fluorescentes y son apropiados para la construcción de aplicaciones computacionales en las que se utiliza la luz para procesar la información. Los puntos cuánticos están hechos de una variedad de componentes diferentes, como cadmio o selenio desarrollados principalmente por la empresa *Quantum Dots Corporation* que controla un elevado número de patentes, algunas de las cuales tienen aplicaciones farmacéuticas. El atributo cuántico sirve para recordar que el comportamiento del electrón en dichas estructuras debe ser descrito en términos de la teoría cuántica. Los principales avances en la utilización de los *quantum dots* se han centrado en el campo del diagnóstico tumoral al permitir diferenciar las células tumorales de las células perivasculares y de la matriz del entorno del tumor. Además, los puntos cuánticos pueden ser dirigidos a proteínas específicas en la superficie de las células vivas.

La Nanotecnología va a hacer realidad el antiguo concepto de “terapia dirigida” anticipada por el fundador de la quimioterapia, Paul Ehrlich. En aquella noche de febrero de 1912, en Berlín, al finalizar la representación del *Cazador Furtivo*, ópera de Carl Maria von Weber, Erlich comentaba impresionado entre sus amigos la escena en la

que Caspar dice a Max, el guardabosques, que aquella bala mágica siempre acertaba en el blanco. Han transcurrido casi 100 años y el concepto de “bala mágica” continúa siendo un desafío para la terapéutica farmacológica.

CONCLUSIÓN

El riesgo que en la actualidad entraña la prestación de asistencia sanitaria es un grave problema que está siendo abordado de forma prioritaria por las autoridades y organizaciones sanitarias de numerosos países desarrollados y también por organismos internacionales, como la Unión Europea, el Consejo de Europa y la Organización Mundial de la Salud (192-198). Los errores asistenciales tienen consecuencias inaceptables para los pacientes y sus familias, generan un coste asistencial y económico muy elevado, erosionan la confianza de los pacientes en el sistema y dañan a las instituciones y a los profesionales sanitarios que son, sin duda, su segunda víctima. Numerosos estudios e informes han expuesto la importante magnitud de este problema y especialmente han evidenciado que hay soluciones efectivas para prevenir los errores y que, por tanto, es posible mejorar la seguridad de los pacientes introduciendo los cambios pertinentes en los complejos sistemas sanitarios actuales.

En todos los proyectos de mejora emprendidos, la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos se contempla como uno de los aspectos fundamentales, ya que los errores de medicación son los tipos más frecuentes de errores y de los que se dispone de más información, fundamentalmente de aquellos que suceden en el ámbito hospitalario.

Durante los últimos años se ha progresado en los aspectos metodológicos indispensables para la detección, evaluación y prevención de los acontecimientos adversos prevenibles. Ello va a permitir dar mayor robustez a los resultados obtenidos en los nuevos estudios que están abordando diferentes organismos e instituciones sanitarias en diferentes países.

Las estrategias dirigidas a mejorar la calidad de la asistencia sanitaria en general y de la terapéutica farmacológica en particular están reflejadas en la frase pronunciada el 27 de octubre de 2004 por Sir Lian Donalson Presidente de la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente de la OMS: *“Errar es humano, ocultar los errores es imperdonable. No aprender de ellos no tiene perdón”*.

Un alto porcentaje de los acontecimientos adversos prevenibles atribuidos a los medicamentos que se detectan tanto en la atención primaria como en la especializada

son consecuencia de una falta de control sobre algunos de los factores responsables de la variabilidad farmacocinética, bien sea fisiopatológicos, genéticos o consecuencia de las interacciones farmacológicas. Los cambios que se producen, principalmente en la biodisponibilidad y el aclaramiento pueden tener graves consecuencias para los pacientes al comprometer la seguridad de uso de los medicamentos.

La progresiva incorporación de criterios farmacocinéticos en la selección de medicamentos y los programas de seguridad establecidos en los hospitales constituyen una importante estrategia para mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica y reducir los errores de medicación.

Con respecto al uso de los métodos farmacogenéticos en clínica debe enfatizarse que en sí mismos no pueden mejorar la eficacia de un fármaco dado pero si ayudar a identificar a los pacientes que probablemente consigan una mayor eficacia o un menor riesgo de efectos adversos con el mismo. Por ello se ha indicado que estos métodos deben ser vistos como un complemento y no como un sustituto de la monitorización, de modo que el uso combinado de ambas estrategias en el cuidado de los pacientes aumenta su eficiencia.

La terapia individualizada y segura en cada paciente resulta de usar acertadamente distintas estrategias: seguimiento clínico, monitorización, farmacogenética y... también, sentido común.

Las posibilidades de la formulación farmacéutica en el futuro parecen ilimitadas y están asociadas al desarrollo tecnológico que tiene tan alto impacto en nuestra sociedad en el comienzo del nuevo milenio. Los momentos actuales son considerados críticos para la industria farmacéutica innovadora, al haber descendido, de forma alarmante, el número de nuevas entidades química que hagan aportaciones interesantes en los diferentes campos de la terapéutica. Por ello, la Tecnología Farmacéutica se encuentra en una situación inmejorable para aplicar su potencial en el desarrollo de nuevas formulaciones que permitan mejorar el perfil terapéutico y la seguridad de uso de los medicamentos que siguen siendo considerados un elemento esencial de la asistencia sanitaria.

Muchas gracias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallvé C. Seguridad y medicamentos. Reacciones adversas a los medicamentos: métodos y problemas de la Farmacovigilancia. Barcelona: JR Prous; 1987.
2. Albarracín A. El fámaco en el mundo antiguo. En: Gracia Guillén D, et al, eds. Historia del medicamento. Madrid: Harcourt Brace, 1997; 41-71.
3. Wax PM. Elixirs, diluents, and the passage of the 1938 Federal Food, Drug and Cosmetic Act. *Ann Intern Med* 1995; 122: 456-61.
4. Dally A. Thalidomide: was the tragedy preventable? *Lancet* 1998; 351: 1197-9.
5. Routledge P. 150 years of pharmacovigilance. *Lancet* 1998; 351: 1200-1.
6. Otero MJ, Bajo A, García-Gutiérrez JF, Domínguez-Gil A. ¿Prevenible o inevitable?: una nueva etapa en el tema de la seguridad de los medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1999; 112: 398-9.
7. Bates DW, Leape LL, Petrycki S. Incidence and preventability of adverse drug events in hospitalised adults. *J Gen Intern Med* 1993; 8: 289-94.
8. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-35.
9. Goettler M, Schneewiss 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): 79-90.
10. Seeger JD, Kong SX, Schumock GT. Characteristics associated with ability to prevent adverse drug reactions in hospitalised patients. *Pharmacotherapy* 1998; 18: 1284-9.
11. Otero López MJ, Bajo Bajo A, Maderuelo Fernández JA, Domínguez-Gil Hurlé A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un servicio de urgencias. *Rev Clin Esp* 1999; 199: 796-805.
12. American Society of Health-System Pharmacists. ASHP strategic-planning report for 1998-1999. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 1717-21.
13. Manasse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 1. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 929-44.
14. Manasse HR. Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 2. *Am J Hosp Pharm* 1989; 46: 1141-52.

15. Brennan TA, Leape LL, Laird NM, Hebert L, Localio R, Lawthers AG, et al. Incidence of adverse events and negligence in hospitalised patients. Results of the Harvard Medical Practice Study I. *N Engl J Med* 1991; 334: 370-6.
16. Leape LL, Brennan TA, Laird NM, Lawthers AG, Localio R, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalised patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
17. Leape LL. Preventing adverse drug events. *Am J Health-Syst Pharm* 1995; 52: 379-82.
18. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. System analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 35-43.
19. Lesar TS, Briceland L, Stein DS. Factors related to errors in medication prescribing. *JAMA* 1997; 277: 312-7.
20. Leape LL. Error in medicine. *JAMA* 1994; 272: 1851-7.
21. Leape LL, Bates DW, Cullen DJ, Cooper J, Demonaco HJ, Gallivan T, et al. Systems analysis of adverse drug events. *JAMA* 1995; 274: 29-43.
22. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petesen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
23. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, eds. *To err is human: building a safer health system*. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
24. McDonald CJ, Weiner M, Hui SL. Deaths due to medical errors are exaggerated in institute of medicine. *JAMA* 2000; 284: 93-5.
25. World Health Organization. World Health Alliance for Patient Safety, Forward Programme. Geneva: World Health Organization, 2004. Disponible en http://www.who.int/patientsafety/en/brochure_final.pdf.
26. Health Cast 2020: Creando un futuro sostenible. Health Research Institute de PricewaterhouseCoopers (<http://www.pwc.com/healthcare>).
27. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCCMERP taxonomy of medications errors, 1998. Available from: <http://www.nccmerp.org/aboutmederrors.htm>.
28. American Society of Health-System Pharmacists. Suggested definitions and relationships among medication misadventures, medication errors, adverse drug events, and adverse drug reactions. *Am J Health-Syst Pharm* 1998; 55: 165-6.

29. "Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la Beca Ruiz-Jarabo 2000". Otero MJ, Codina C, Tamés MJ, Pérez M en representación del grupo de trabajo Ruiz-Jarabo 2000. *Farm Hosp* 2003; 27: 137-49.
30. Leape LL, Kabacoff A, Berwick DM, Roessner J. *Breakthrough Series Guide: Reducing adverse drug events*. Boston: Institute for Healthcare Improvements; 1998.
31. World Health Organization. *Requirements for adverse reaction reporting*. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 1975.
32. Karch FE, Lasagna L. Evaluating adverse drug reactions. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 1976; 59: 204.
33. World Health Organization. *Collaborating International monitoring of adverse drug reactions*. Centre for International Drug Monitoring. Ginebra, 1988.
34. Colegios Oficiales de Farmacéuticos y Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. *Clasificación ATC 2002* (versión electrónica: <http://www.portalfarma.com>)
35. Sistema Español de Farmacovigilancia. *Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de Codificación*. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1994.
36. Otero MJ, Bajo A, Domínguez-Gil A. Mecanismos implicados en las reacciones adversas a medicamentos. *Aten Farm* 1999^a; 1: 152-66.
37. Rawlins MD. Adverse drug reactions. *Br Med J* 1981; 282: 974-6.
38. Park BK, Coleman JW. The immunological basis of adverse drug reactions. A report on a symposium held in Liverpool on 6th April 1988. *Br J Clin Pharmacol* 1988; 26: 491-5.
39. Park BK, Pirmohamed M, Kitteringham NR. Idiosyncratic drug reactions: a mechanistic evaluation of risk factors. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 34: 377-95.
40. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and managements. *Lancet* 2000; 356: 1255-9.
41. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Acontecimientos adversos por medicamentos: una patología emergente. *Farm Hosp*. 2000; 24: 258-66.
42. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm* 1992; 27: 538.
43. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531-6.

44. McLeod PJ, Huang AR, Tamblyn RM, Gayton DC. Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. *Can Med Assoc J* 1997; 156: 385-91.
45. Zhan CH, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, et al. Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling. Findings from the 1996 medical expenditure panel survey. *JAMA* 2001; 286: 2823-9.
46. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, MacLean JR, Beers MH. Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2716-24.
47. Chutka DS, Takahashi PY, Hoel RW. Inappropriate medications for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 122-39.
48. Otero MJ, Codina C, Tamés MJ, Pérez M en representación del grupo de trabajo Ruiz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. *Farm Hosp. (Madrid)* 2003; 27: 137-49.
49. Otero MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 527-40.
50. Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petesen LA, Small SD, Servi D, et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274: 29-34.
51. Alonso P, Otero MJ, Maderuelo JA. Ingresos hospitalarios causados por medicamentos: incidencia, características y coste. *Farmacia Hosp (Madrid)* 2002; 26: 77-89.
52. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
53. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med* 2003; 348: 1556-64.
54. Otero MJ, Bajo A, Maderuelo JA, Domínguez-Gil A. Evitabilidad de los acontecimientos adversos inducidos por medicamentos detectados en un Servicio de Urgencias. *Rev Clín Esp* 1999; 199: 796-805.
55. Otero MJ, Martín RM, Robles MD, Codina C. Errores de medicación. En: *Farmacia Hospitalaria*. 3ª Edición. SEFH 2002; 713-47.

56. Alonso P. Acontecimientos adversos por medicamentos como causa de ingreso hospitalario: incidencia, evitabilidad y coste (tesis doctoral). Universidad de Salamanca. Departamento de Medicina; 2002.
57. Martín MT, Codeina C, Tuset M, Carné X, Nogué S, Ribas J. Problemas relacionados con la medicación como causa del ingreso hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2002; 118 (6): 205-10.
58. Otero MJ, Alonso-Hernández P, Maderuelo Fernández JA, Domínguez-Gil A, Sánchez Rodríguez A. Acontecimientos adversos prevenibles causados por medicamentos en pacientes hospitalizados. *Med Clin (Barc)* 2006; 126 (3): 81-7
59. Johnson JA, Bootman JL. Drug-related morbidity and mortality. A cost of illness model. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1949-56.
60. Ernst FR, Grizzle AJ. Drug related morbidity and mortality updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc* 2001; 41: 192-9.
61. Rodríguez-Monguió R, Otero MJ, Rovira J. Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics* 2003; 21: 623-50.
62. Leape LL, Brennan TA, Laird N, Lawthers AG, Localio R, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
63. Heinrich J. Adverse drug events. Substantial problem but magnitude uncertain. United States General Accounting Office, 2000. Available from: <http://www.gao.gov>.
64. Ibáñez L, Laporte JR, Carné X. Adverse drug reactions leading to hospital admisión. *Drug Safety* 1991; 6: 450-9.
65. Schumock GT, Thornton JP, Witte KW. Comparison of pharmacy-based concurrent surveillance and medical record retrospective reporting of adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1991; 48: 1974-6.
66. Madsen JJ. Comparison of concurrent and retrospective methods of detecting adverse drug reactions. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50: 2556-7.
67. Cullen DJ, Bates DW, Small SD, Cooper JB, Nemeskal AR, Leape LL. The incident reporting system does not detect adverse drug events: a problem for quality improvements. *Jt Comm J Qual Improv* 1995; 21: 541-8.
68. Bates DW. Using information technology to reduce rates of medication errors in hospitals. *BMJ* 2000; 320: 788-91.

69. Codina C, Corominas N, Roca M, Tuset M, del Cacho E, Soy D, et al. Estudio comparativo de la aplicación de un sistema experto en la prescripción de medicamentos. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 538-41.
70. Schiff GD, Rucker TD. Computerized prescribing. Building the electronic infrastructure for better medication usage. *JAMA* 1998; 279: 1024-9.
71. Bates DW, Teich JM, Lee J, Seger D, Kuperman GJ, Ma' Luff N, et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc* 1999; 6: 313-21.
72. Teich JM, Marchia PR, Schmitz JL, Kuperman GJ, Spurr CD, Bates DW. Effects of computerized physician order entry on prescribing practices. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2741-7.
73. Chertow GM, Lee J, Kuperman GJ, Burdick E, Horsky J, Seger DL, et al. Guided medication dosing for inpatients with renal insufficiency. *JAMA* 2001; 286: 2839-44.
74. Kaushal R, Shojania KG, Bates DW. Effects of computerized physician order entry and clinical decision supports systems on medication safety. A systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1409-16.
75. Evans RS, Pestotnik SL, Classen DC, Clemmer TP, Weaver LK, Orme JF Jr, et al. A computer-as-sisted management program for antibiotics and other antiinfective agents. *N Engl J Med* 1998; 228: 232-8.
76. Committee on Data Standards for Patient Safety. Institute of Medicine. Patient Safety. Achieving a new standard for care. Washington (DC): National Academy Press; 2004.
77. Gandhi TK, Bates DW. Computer adverse drug event (ADE) detection and alerts. En: *Making health care safer: a critical analysis of patient safety practices*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality, July 2001. AHRQ publication n°. 01-E058.
78. Silverman JB, Stapinski CD, Huber C, Ghandi TK, Churcill WW. Computer-based system for preventing adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61: 1599-603.
79. Baena Parejo MI, Faus Dáder MJ, Marín Iglesias R, Zarzuelo Zurita A, Jiménez Martín J, Martínez Olmos J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 250-5.

80. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacists participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA* 1999; 282: 267-70.
81. Kucukarslan SN, Peters M, Mlynarek M, Nafziger DA. Pharmacists on rounding teams reduce preventable adverse drug events in hospital general medicine units. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2014-8.
82. Ministerio de Sanidad y Consumo. "Por un uso racional del medicamento". Plan estratégico de política farmacéutica para el Sistema Nacional de Salud Español. Madrid, 23 de noviembre de 2004.
83. Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 323-39.
84. Berwick DM. Errors today and errors tomorrow. *N Engl J Med* 2003; 348: 25: 2570-2.
85. Otero MJ, Domínguez-Gil A. Institute for Safe Medication Practices-Spain. En: DiPiro JT, ed. *Enciclopedia of Clinical Pharmacy*. Marcel Dekker New York, 2002; 478-9.
86. ISMP-España. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. www.usal.es/ismp
87. Institute for Safe Medication Practices. www.ismp.org
88. World Health Organization. World Alliance for Patient Safety. WHO draft guidelines for adverse event reporting and learning systems. 2005. Disponible en: http://www.who.int/patientsafety/events/05/Reporting_Guidelines.pdf
89. Otero López MJ, Codina Jané C, Tamés Alonso MJ, Pérez Encinas M en representación del Grupo de Trabajo Ruíz-Jarabo 2000. Errores de medicación: estandarización de la terminología y clasificación. Resultados de la beca Ruíz-Jarabo 2000. *Farmacia Hosp.* 2003; 27: 137-49.
90. Otero López MJ, Martín Muñoz R, Santos Ramos B, Puigventós Latorre F, Delgado Sánchez O. Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.* 2003; 27: 264-70.
91. Valverde Merino MP, Martín Muñoz R, Domínguez-Gil Hurlé A. Seguridad de Medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.* 2003; 27: 396-400.

92. Otero López MJ, Martín Muñoz R, Domínguez-Gil Hurlé. Abreviaturas, símbolos y expresiones de dosis asociados a errores de medicación. *Fam Hosp.* 2004; 28: 305-9.
93. Otero López MJ, Garrido Corro B, Domínguez-Gil Hurlé A. Seguridad de Medicamentos. Prevención de errores de medicación. *Farm Hosp.* 2004; 28: 305-9.
94. Valverde Merino MP, Otero López MJ, Garrido Corro B, Domínguez-Gil Hurlé A, Beléndez Gutiérrez E. Mejora de la seguridad del etiquetado y envasado de los medicamentos a través del programa del ISMP-España. XXIV Symposium de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria, Córdoba 18-19 noviembre 2004.
95. Otero López MJ. Nuevas iniciativas para mejorar la seguridad de la utilización de los medicamentos en los hospitales. *Rev Esp Salud Pública* 2004; 78: 323-39.
96. Otero MJ. El papel del farmacéutico en la prevención de los errores de medicación. En: *Formación Continuada para Farmacéuticos de Hospital II. Módulo 3.* Barcelona: Fundación Promedic, 2004; p. 5-44.
97. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Campaña de Prevención de errores de Medicación causados por Similitud en los Nombres de los Medicamentos. Madrid, 2005.
98. Otero López MJ. Errores de medicación y gestión de riesgos. *Rev Esp Salud Pública* 2003; 77: 527-40.
99. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organization (JCAHO). Facts about patient safety. Disponible en: www.jacho.org/accredited+organizations/patient+safety/facts*about+patient+safety.htm
100. Domínguez-Gil A, Bonal J. *Farmacia Hospitalaria*. 2ª Edición. Editorial Médica Internacional. Madrid. 1992.
101. Rowland M., T.N. Tozer. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. 3rd Ed. Lea and Febiger. Philadelphia 1995.
102. Winter ME. *Basic clinical pharmacokinetics*. 4ª ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; 2004.
103. Birkett DJ. Edición en español revisada por Domínguez-Gil A y García MJ. *Farmacocinética fácil*. McGraw-Hill Interamericana. Madrid, 2005.
104. Baselt RC. *Analytical procedures for therapeutic drug monitoring and emergency toxicology*. Year Book Medical Pub, 1987.

105. Hallworth M., Capps N. Therapeutic drug monitoring and clinical biochemistry. AACC Press, 1997.
106. Koda-Kimble MA, Young LY. Applied therapeutics: the clinical use of drugs. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2001.
107. Bonate, Peter L. Pharmacokinetics in drug development. Vol. 1, Clinical Study design and analysis. Peter L. Bonate, Danny R. Howard (eds). American Association of Pharmaceutical Scientist. 2004.
108. Anderson P.O., Knoben J.E., Troutman W.G. Handbook of clinical Drug Data. 1999-2000. 9th Edition. McGraw-Hill, 1999.
109. Bauer L.A. Applied Clinical Pharmacokinetics. McGRAW-Hill. New York., 2001.
110. Bourne DWA. Mathematical modeling of pharmacokinetic data. Technomic publishing company, 1995.
111. Evans, W.E., Schentag, J.J., Jusko, W.J. Applied pharmacokinetics. Principles of Therapeutic Drug Monitoring. Third Edition. Applied Therapeutics. Vancouver. 1992.
112. Riviere J.E. Comparative Pharmacokinetics. Principles, Techniques and Applications. Iowa State University Press 1999 (B-162).
113. Bonate, Peter L. Pharmacokinetic-pharmacodynamic : modeling and simulation. New York : Springer, 2006.
114. Gibaldi M. Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics. 4^a ed. Philadelphia: Leo&Febiger; 1991.
115. DiPiro JT., Blouin B, Pruemmer JM, William JS. Concepts in clinical pharmacokinetics. 2nd Ed. American Society of Health-System Pharmacy, 1999.
116. Derendorf H. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic correlation. Crcpress. Boca Raton. USA. 1995.
117. Shargel L, Yu ABC. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 5^a ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
118. Ritschel WA, Kearns GL. Handbook of Basic Pharmacokinetics — Including clinical applications. 6^aed. Washington, D.C.: APhA; 2004.
119. Boroujerdi M. Pharmacokinetics: Principles and applications. New York: McGraw-Hill; 2002.
120. Holford NHG. Concentration controlled therapy. International Congress Series 2001; 1220: 135-44.

121. Jelliffe R. Goal-oriented, model-based drug regimens: setting individualized goals for each patient. *Ther Drug Monit* 2000; 22: 325-9.
122. Rowland M, Tozer TN. *Clinical Pharmacokinetics. Concepts and Applications*. 3^a ed. Philadelphia: Williams&Wilkins; 1995.
123. Evans WE., Oellerich M, Holt DW. *Therapeutic drug monitoring: clinical guide*. Abbott Laboratories, 1996.
124. Blanco Serrano B, Otero MJ, Santos Buelga D, García Sánchez MJ, Domínguez-Gil Hurlé A. Population estimation of valproic acid clearance in adult patients using routine clinical pharmacokinetic data. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 233-40.
125. Santos Buelga D, Fernández de Gatta M, Herrera EV, Domínguez-Gil A, García MJ. Population pharmacokinetic analysis of vancomycin in patients with hematological malignancies. *Antimicrob Agts Chemother* 2005; 49: 4934-41.
126. Falcao AC, Santos Buelga D, Méndez ME, García MJ, Pardo M. Population kinetics of tobramycin in neonates. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 202-8.
127. Spiegelhalter DJ, Myles JP, Jones DR. An introduction to Bayesian methods in health technology assessment. *British Medical Journal* 1999; 319: 508-11.
128. Benet LZ. Impact of intraindividual variability of drugs on therapeutic outcomes: lessons from outside transplantation. *Transplantation Proceedings* 1998; 30: 1650-1651.
129. Kahan BD. High variability of drug exposure: a biopharmaceutic risk factor for chronic rejection. *Transplantation Proceeding* 1998; 30: 1639-1641.
130. Hellriege ET, Bjornsson TD, Hauck WW. Interpatient variability of bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 601-607.
131. García MJ, Santos MD, Fernández de Gatta MM, Otero MJ, Domínguez-Gil A. Farmacocinética de poblaciones: una aproximación a la optimización del tratamiento con antimicrobianos. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2001; 19: 219-28.
132. Rakhmanina NY, van den Anker JN. Pharmacological research in pediatrics : from neonates to adolescents. *Advanced Drug Delivery Reviews* 2006; 58: 4-14.
133. Johnson TN, Rostami-Hodjegan AR, Tucker GT. Prediction of the clearance of eleven drugs and associated variability in neonates, infants and children. *Clin Pharmacokinet* 2006; 45 (9): 931-56.

134. Ginsberg G, Hattis D, Miller R, Sonawane B. Pediatric pharmacokinetic data: implications for environmental risk assessment for children. *Pediatrics* 2004; 113 (4): 973-83.
135. Lanao JM, Calvo MV, Mesa JA, Martín-Suárez A, Carbajose MT, Mígueles F, Domínguez-Gil A. Pharmacokinetic basis for the use of extended interval dosage regimens of gentamicin in neonates. *J Antimicrob Chemother* 2004; 54: 193-8.
136. Ginsberg G, Hattis D, Sonawane B, et al. Evaluation of child/adult pharmacokinetic differences from a database derived from the therapeutic drug literature. *Toxicol Sc* 2002; 66: 185-200.
137. Hattis D, Ginsberg G, Sonawane B, et al. Differences in pharmacokinetics between children and adults (II). Children's variability in drug elimination half-lives and in some parameters needed for physiologically-based pharmacokinetic modelling. *Risk Anal* 2003; 23: 117-42.
138. Dependencia y necesidades asistenciales de los mayores en España. Previsión al año 2010. Fundación Pfizer. Madrid 2002: 8-19.
139. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. The consumption of drugs by 75-year-old individuals living in their own homes. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 501-509.
140. Hohl CM, Dankoff J, Colecone A, Afilato M. Poly-pharmacy, adverse-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emergen Med* 2001; 38: 666-671.
141. Dawling S, Crome P. Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly: an update. *Clin Pharmacokinet* 1989; 17: 236-263.
142. Mayersohn MB. Special pharmacokinetic considerations in the elderly. En: Evans WE, Schentag JJ, Jusko WJ (ed). *Applied Pharmacokinetics: Principles of Therapeutic Drug Monitoring*. Vancouver: Applied Therapeutics, 1992; 9-43.
143. Chutka DS, Evans JM, Fleming K. Drug prescribing for elderly patients. *Mayo Clin Proc* 1995; 70: 685-693.
144. Abernethy D. Aging effects on drug disposition and effects. *Geriatr Nephrology and Urology* 1999; 9: 15-19.
145. DeMario MD, Ratain MJ. Oral chemotherapy: rationale and future directions. *Journal of clinical oncology* 1998; 16 (7): 2557-2567.
146. Schmucker DL. Liver function and phase I drug metabolism in the elderly. *Drug Aging* 2001; 18: 837-851.

147. Urquhart J. Defining the margins for errors in patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 2000; 9: 565-568.
148. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35: 49-64.
149. Rittenhouse B. Another deficit problem: the deficit of relevant information when clinical trials are the basis for pharmacoeconomic research. *J Res Pharm Economics* 1996; 7: 3-15.
150. Krajacic A. Triasl by error? The exclusion of elderly cardiac patients. *Clinical Geriatrics* 2001; 9: 15-16.
151. Hansten PD. Understanding drug-drug interactions. *Sci Am Sci Med* 1998; 5: 15-25.
152. Preskorn SH. Reducing the risk of drug-drug interactions: a goal of rational drug development. *J Clin Psychiatry* 1996; 57 (suppl 1): 3-6.
153. Lin JH, Lu AYH. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35 (5): 361-390.
154. Wilkinson GR. Cytochrome P4503A (CYP3A) metabolism: prediction of in vivo activity in humans. *J Pharmacokinetics Biopharmaceutics*, 1996; 24 (5): 475-490.
155. 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.
156. 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.
157. Mullins ME, Horowitz BZ, Linden DHJ, Smith GW, Norton RL, Stump J. Life-threatening interaction of mibefradil and β -blockers with dihydropyridine calcium channel blockers. *JAMA* 1998; 280: 157-158.
158. Evans WE. Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy. *Gut* 2003; 52 (Suppl II): 10-18.
159. Ingelman-Slindberg M. Pharmacogenomics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Internal Medicine* 2001; 250: 186-200.
160. Staddon S, Arranz MJ, Mancama D, Mata I, Kerwin RW. Clinical applications of pharmacogenetics in psychiatry. *Psychopharmacology* 2002; 162: 18-23.

161. Thomas FJ, McLeod HL, Watters JW. Pharmacogenomics: the influence of genomic variation on drug response. *Current Topics Medicinal Chemistry* 2004; 4: 1397-1407.
162. Watters JW, McLeod HL. Cancer Pharmacogenomics: predicting chemotherapy response. *Sci & Med* 2003; 9 (3): 174-84.
163. Wong ML, Licinio J. From monoamines to genomic targets: a paradigm shift for drug discovery in depresión. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3: 136-51.
164. Müller M. Pharmacogenomics and drug response. *Inter. J Clin Pharmacology Ther* 2003; 41 (6): 231-40.
165. Lindpaintner K. Pharmacogenetics and the future of medical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 221-30.
166. Koch WH. Technology platforms for pharmacogenomic diagnostic assays. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004; 3: 749-61.
167. Roden DM, George AL. The genetic basis of variability in drug responses. *Nature reviews Drug Discovery* 2002; 1: 37-44.
168. Kahan BD. High variability of drug exposure: a biopharmaceutic risk factor for chronic rejection. *Transplantation Proceeding* 1998; 30: 1639-1641.
169. Research and Development: the Key to Innovation. *Pharmaceutical Industry Profile 2002*. Pharmaceutical Research Manufacturing of America.
170. Kermani F, Findlay G. Making drug delivery alliances successful. *Drug Delivery Technology* 2003.
171. Findlay G, Dermanni F (ed). *The Pharmaceutical R&D Compendium 2000: CMR International/Scrip's Complete Guide to trends in R&D*. <http://www.cmr.org/r&dcompendium.html>.
172. Urquhart J. Controlled drug delivery: therapeutic and pharmacological aspects. *J Int Med*, 2000; 248: 357-376.
173. Benson H, Pranker R. Optimisation of drug delivery. 3. Sustained/controlled-release oral drug delivery. *Australian J Hosp Pharmacy* 1997; 27 (5): 381-389.
174. National Prescribing Centre. *McRec Bulletin*. Modified-release preparations, 2000; 11: 13-15.
175. Hughes DA, Gagust A, Haycox A, Walley T. Accounting for noncompliance in pharmacoeconomic evaluations. *Pharmacoeconomics* 2001; 19: 1185-97.
176. Stalth SM. At long last, long lasting psychiatric medications: an overview of controlled-release technologies. *J Clin Psychiat* 2003; 64: 355-6.

177. Reddy KR. Controlled-release, pegylation, liposomal formulations: new mechanisms in the delivery of injectable drugs. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 915-23.
178. Benson H, Pranker R. Optimisation of drug delivery. 6. Modified-release parenterals. *Australian J Hosp Pharm* 1998; 28: 99-104.
179. Love R. Strategies for increasing treatment compliance: the role of long-acting antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59 (15): Suppl 8.
180. Murillo M, Espuelas S, Prior S, Vitas AI, Renedo J, Goñi MM, Irache JM, Gamazo C. Liberación controlada de principios activos mediante el empleo de formulaciones galénicas. *Rev Med Univ Navarra* 2001; 45: 19-34.
181. Naik A, Kalia YN, Guy RH. Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier function. *PSTT* 2000; 3: 318-26.
182. Asbill CS, El-Kattan AF, Michniak B. Enhancement of transermal drug delivery products. *Crit Rev Ther Drug Carr Sys* 2000; 17: 621-58.
183. Gordon RD. 4 myths about transdermal drug delivery transdermal drug delivery. *Drug Delivery Technology* 2003; 8: 28-35.
184. Suárez S, Hickey JA: Drug properties affecting aerosol behavior. *Respir Care* 45: 652-666, 2000.
185. Brooks AD, Tong W, Benedetti F, Kaneda Y, Miller V, Warrell RP. Inhaled aerosolization of all-trans-retinoic acid for targeted pulmonary delivery. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 277-83.
186. Parthasarathy R, Gilbert B, Mehta K. Aerosol delivery of liposomal all-trans-retinoic acid to the lungs. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44 (3): 187-92.
187. Ardí JG, Chadwick TS. Sustained release drug delivery to the lungs. An option for the future. *Clin Pharmacokinet* 2000; 39 (1): 1-4.
188. Illum L. Nasal drug delivery possibilities, problems and solutions. *J Contr Releas* 2003; 87: 187-98.
189. Drews J. Drug discovery: a historical perspective. *Science* 2000; 287: 1960-4.
190. Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Nanomedicine: current status and future prospects. *FASEB Journal* 2005; 19: 311-30.
191. Nano Markets. The impact of Nanotechnology in drug delivery: Global Developments, Market Analysis and Future Projects. 21 Mars 2005.

192. Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editores. To err is human: Building a safer health system. Committee on Health Care in America. Institute of Medicine. Washington (DC): National Academy Press; 1999.
193. Expert Group on Learning from Adverse Events in the NHS. An organisation with a memory. London: Stationery Office, 2000. Disponible en: www.doh.gov.uk/orgmemreport/index.htm
194. Australian Council for Safety and Quality in Health Care. Second national report on patient safety. Improving medication safety. Safety + Quality Council. July 2002.
195. National Steering Committee on Patient Safety. Building a Safer System: A National Integrated Strategy for Improving Patient Safety in Canadian Health Care. September 2002.
196. World Health Organization. Quality of care: patient safety. WHA55.18. Fifty-fifth World Health Assembly. Geneva, 18 May 2002. Disponible en: www.who.int/multimedia.
197. Council of Europe and WHO Regional Office for Europe. Consensus document. Expert Meeting on Medication Safety. The Hague, 22 November 2002. Disponible en: www.coe.int/T/E/Social_Cohesion/socsp/Proceedings_Medication%20Safety_Nov02.pdf
198. European Comisión. DG Health and Consumer Protection. Patient safety- Making it Happen! Luxembourg Declaration on Patient safety, April 5, 2005. Disponible en: [hht://www.cpme.be](http://www.cpme.be)

**DISCURSO DE CONTESTACIÓN
DEL
EXCMO. SR. DON JESÚS SAN MIGUEL IZQUIERDO**

Excmo. Sr. Presidente,
Excmas. e Ilmas. Autoridades,
Excmos. e Ilmos. Sras. y Sres. Académicos
Señoras y Señores,

Es para mí un honor ostentar la representación de la Real Academia de Medicina de Salamanca para dar contestación al discurso de ingreso, como Académico de Número, al Excmo. Sr. D. Alfonso Domínguez-Gil Hurlé., Catedrático de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca y Jefe del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario. Para los que hemos tenido la oportunidad de seguir su trayectoria profesional, es fácil justificar la adecuación del candidato para acceder a esta corporación. Pero permítanme ustedes ahora hacer un breve repaso a su intensa actividad profesional, desarrollada en los campos de la docencia universitaria, la investigación y la asistencia hospitalaria y sean ustedes mismos los que juzguen.

Asturiano de nacimiento, salmantino de adopción y fiel defensor de esta ciudad y de su Universidad, llegó a Salamanca en el año 1973, procedente de la Facultad de Farmacia de Santiago de Compostela, convirtiéndose, a pesar de su juventud, en el principal promotor y organizador, junto con el entonces rector de la Universidad, el Excmo Sr D. Julio Rodríguez-Villanueva, de la incipiente Facultad de Farmacia. Es preciso reconocer que gracias a su tesón y esfuerzo como primer Decano de dicha Facultad, consiguió que se independizase de la Facultad de Ciencias, acercándola al mundo biosanitario, desde su convicción de que el principal objetivo de una Facultad de Farmacia es formar expertos dentro del campo de la terapéutica farmacológica: desde el área industrial hasta el más próximo y cercano de la utilización clínica de los medicamentos.

En este sentido fue pionero en la aproximación de la Farmacia a la Medicina Clínica, aspecto que le ha caracterizado durante todos sus años de ejercicio profesional. En su labor como Director del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario desde 1975, ha dirigido la formación de más de 60 farmacéuticos especialistas, pero lo que nos parece más destacable es haber sabido conectar desde el principio con el entorno clínico que le rodeaba a través de estrategias innovadoras y pioneras en aquellos momentos, como la implantación de la Sección de Farmacocinética Clínica y Monitorización de Fármacos, el Instituto para el Uso Seguro del Medicamento o la formación de los farmacéuticos residentes en diferentes Servicios Clínicos de nuestro

Hospital, algo que actualmente, es de obligado cumplimiento en el 4º año del proceso de formación de los especialistas en Farmacia Hospitalaria. Permítanme una reflexión personal a este respecto. La visión del Prof. Domínguez-Gil Hurlé, que por otro lado no es diferente de la de los centros más avanzados del mundo anglosajón, de que para el residente de Farmacia hospitalaria el contacto con la realidad clínica de los pacientes sería altamente formativo, ha redundado en un beneficio aún mayor para los propios servicios clínicos. En este sentido el Servicio de Hematología se siente privilegiado de poder contar con esas Residentes (casi todas son mujeres) y sus acertadas sugerencias sobre el riesgo de algunas interacciones farmacológicas, sus efectos secundarios y la posibilidad de reducir costes sin perder eficacia, cosas que a veces los clínicos desgraciadamente ignoramos.

Como Director del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica ha sabido formar entre sus colaboradores en el quehacer científico un grupo importante de profesores universitarios, entre las cuales figuran 6 catedráticos de Universidad, 16 profesores titulares de Universidad, más de 30 profesores ayudantes y asociados y numerosos becarios de investigación, a los que ha sabido transmitir sus inquietudes intelectuales y su entusiasmo por cualquier empresa acometida. Muchos de ellos, ejercen hoy su actividad como profesores en diversas universidades españolas, comprometidos ,como él ,con los aspectos más clínicos de la profesión farmacéutica.

Con una mente siempre vanguardista y con gran visión de futuro, impulsó los estudios de Biofarmacia y Farmacocinética, cuando esta disciplina apenas era considerada en otras universidades españolas. Su intuición, no casual sino fruto del estudio y de unos amplios conocimientos, demostró apuntar en la dirección correcta: hoy en día y gracias a él, Salamanca, es una referencia en esta disciplina, que ya se encuentra incorporada, con carácter obligatorio, en los estudios de la licenciatura de Farmacia. Dentro de su actividad docente merece mención especial el Curso de Postgrado sobre “Monitorización de Fármacos en la Práctica Clínica” que dirige desde 1981 y que se celebra con carácter anual en la Universidad de Salamanca dentro de su programa de Cursos Extraordinarios. En las 23 ediciones celebradas han asistido más de 1.800 farmacéuticos y médicos especialistas españoles, portugueses, franceses, italianos e hispanoamericanos. Dicho curso, acreditado por el Ministerio de Sanidad y Consumo y por la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, es considerado esencial en la formación de los farmacéuticos residentes en Farmacia Hospitalaria.

Su calidad científica le ha convertido en referencia obligada en cursos de especialización, comités de expertos, grupos de trabajo, seminarios, etc. organizados por distintas sociedades científicas españolas y extranjeras relacionadas con su especialidad, así como la propia industria farmacéutica. Todos conocemos su disponibilidad a responder magistralmente a nuestras peticiones sobre temas de actualidad terapéutica, siempre mostrando la verdadera identidad de lo que debe ser el ejercicio de la actividad farmacéutica en un entorno clínico, cumpliendo siempre la premisa básica de la farmacocinética clínica: su aplicación para optimizar la terapia en pacientes concretos.

Si analizamos su área de investigación vemos que se ha centrado fundamentalmente en la farmacocinética clínica, monitorización de fármacos e interacciones y más recientemente en aspectos relacionados con la Farmacoeconomía, la seguridad en el uso de los medicamentos o la Farmacogenética, de gran trascendencia en la actualidad para mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica. En este sentido, ha figurado como investigador principal en 26 proyectos de investigación de la CAICYT y otros organismos e instituciones públicas y en 32 ensayos clínicos promovidos por compañías farmacéuticas españolas y multinacionales.

Ha dirigido más de un centenar de tesinas de licenciatura, 27 tesis doctorales, y presentado más de 200 comunicaciones y ponencias a congresos nacionales e internacionales. Sus publicaciones, más de 300 trabajos en revistas nacionales y extranjeras del máximo prestigio dentro de su especialidad, buscando una proyección más allá del mundo de la farmacia, han incluido aspectos fundamentales de la terapéutica, gracias a su estrecha colaboración con Servicios Clínicos del Hospital Universitario tales como Nefrología, Hematología, Psiquiatría, Pediatra, Neurología, Medicina interna y UCI. Coautor en 10 libros sobre diferentes aspectos relacionados con su especialidad, publicados en España, Reino Unido y EE.UU., actualmente dirige, junto con el profesor Enrique Alcaraz, del Departamento de Lingüística de la Universidad de Alicante, la elaboración del “Diccionario Terminológico de Ciencias Farmacéuticas español-inglés, inglés-español”, promovido por la Real Academia Nacional de Farmacia, que se publicará a comienzos de 2007 por editorial Ariel.

A lo largo de su carrera profesional el Prof. Domínguez-Gil ha recibido diversos premios y distinciones entre las que debe destacarse el Premio Nacional de Investigación Farmacéutica Laude (1978) en España y el Premio de la American Society Hospital Pharmacy Research and Education Foundation (1994) en EE.UU.

Entre 1980 y 1985 fue Vicerrector de Investigación de la Universidad de Salamanca y entre 1981 y 1983 fue Vicepresidente de la Sociedad Española de Farmacología.

El Servicio a las Instituciones de la Administración Pública es un deber de los científicos. El Prof. Domínguez-Gil o Gil-Hurlé, como se le conoce en muchos foros, ha sido representante de España en la Comisión Europea de Farmacopea del Consejo de Europa en Estrasburgo entre 1980 y 1985, en la Comisión de la Farmacopea Internacional en Ginebra, en la Comisión Europea para la homologación de los estudios de Farmacia, en la Comisión Nacional de la especialidad de Farmacia Hospitalaria, y en la Comisión de Farmacia y Farmacología del Insalud para la evaluación de proyectos de investigación.

Representó asimismo a nuestro país en los Comités Científicos de los Congresos Europeos de Biofarmacia y Farmacocinética y del Congreso Mundial Farmacéutico del Milenio San Francisco 2000. Durante los cuatro últimos años ha sido designado por los Ministerios de Educación y Cultura de España y Portugal miembro de los Comités de Evaluación de la Calidad de las Facultades de Farmacia de estos países. Entre 2002 y 2005 fue designado por el Ministerio de Educación y Cultura miembro de la Agencia Nacional de Acreditación del Profesorado (ANECA) en el área de Medicina, Farmacia y Veterinaria. Ha sido Presidente de la Comisión de la Real Farmacopea Española y miembro del Comité Científico de la Agencia Española del Medicamento.

Finalmente es Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia desde 1998, Académico Correspondiente de las Reales Academias de Farmacia de Cataluña en 2004 y de Galicia en 2006, así como Académico de Número electo de la Real Academia de Doctores del Instituto de España.

A veces uno se pregunta de donde ha sacado el tiempo. Leonardo Da Vinci en sus *Frammeuti Litterari y filosofici* dice que “La Vida bien empleada es larga”, pero también añade “antes morir que estar parados. No me canso de trabajar. No me sacio de gozar”. Me temo Profesor Domínguez-Gil que personas como usted dieron sentido a esta palabra, me temo que en su corta-larga vida usted ha gozado con el trabajo.

El Profesor Alfonso Domínguez-Gil Hurlé ha dado lectura a su discurso de ingreso en esta Real Academia de Medicina con el título “Farmacocinética y seguridad del paciente” cuyo contenido me adelanto a calificar como muy pertinente en la Medicina actual. En este discurso se asocian, además, las principales líneas de investigación que ha impulsado el profesor Domínguez-Gil a lo largo de su dilatada carrera profesional y que han convertido a su grupo de trabajo en referente, tanto en el

campo de la Farmacocinética Clínica como en el de la Seguridad en el uso de los medicamentos.

El progreso experimentado por la terapéutica farmacológica en los últimos 30 años ha cambiado el pronóstico de numerosas enfermedades y constituye uno de los mayores avances científicos y tecnológicos de todo el siglo XX. Los beneficios asociados a los medicamentos en términos de prevención de las enfermedades, reducción de la morbimortalidad y mejora de la calidad de vida son ampliamente difundidos en la literatura médica internacional. Sin embargo no ha ocurrido lo mismo con los efectos indeseables asociados al uso de los medicamentos cuya difusión ha sido siempre muy limitada. Ya en 1847 el Dr. Rudolph Bucheim famoso cirujano y también uno de los pioneros de la Farmacología Clínica señalaba *“Afortunadamente, el cirujano que toma incorrectamente el bisturí corta sus propios dedos y no al paciente. Si ocurriese lo mismo con los fármacos, habrían sido cuidadosamente investigados desde hace mucho tiempo”*.

El Profesor Domínguez-Gil ha analizado en su discurso la situación actual del conocimiento sobre la seguridad en la utilización clínica de los medicamentos. Ha introducido, de forma precisa, el concepto de acontecimientos adversos prevenibles, es decir, aquellas reacciones adversas que, aplicando los conocimientos farmacológicos actuales, podrían haber sido evitadas. Debe destacarse la contribución de su grupo de investigación en la definición de estos criterios que han sido ya aplicados en numerosos estudios.

Los acontecimientos adversos prevenibles detectados, con frecuencia son debidos a una falta de control en la variabilidad farmacocinética cuyas consecuencias pueden ir desde el fracaso terapéutico a la aparición de efectos adversos graves o incluso mortales. Ello adquiere especial importancia en el tratamiento de enfermedades graves con fármacos de estrecho margen terapéutico como el cáncer, la infección por VIH o los trasplantes de órganos.

La seguridad del sistema de utilización de los medicamentos se contempla como un área clave fundamentales por su repercusión clínica e implicaciones económicas. Por ello, no es de extrañar la atención prioritaria que le dedican organismos internacionales como la Unión Europea, el Consejo de Europa y la Organización Mundial de la Salud.

Una herramienta indispensable para mejorar la seguridad clínica es la creación de sistemas de notificación que permitan “aprender de los errores” y los analicen constructivamente. Estos sistemas de notificación de incidentes han sido utilizados con

éxito por la aviación y la industria química y electrónica, sectores que han alcanzado un objetivo de calidad de seis sigma (menos de 3,4 errores por millón de actuaciones). El Prof. Domínguez Gil-Hurlé estableció de forma pionera en nuestro país, y más en concreto en nuestro Hospital, el programa del Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos (ISMP-España). Este programa cuenta con el apoyo técnico de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y coopera a nivel internacional con los programas del *Institute for Safe Medication Practices* de EEUU y Canadá. El ISMP-España ha desempeñado una función muy importante en la mejora de las condiciones de seguridad del uso de los medicamentos reconocida a nivel nacional e internacional.

Permítanme abordar ahora el campo de la Farmacocinética. En la actualidad los médicos nos vemos sometidos a una auténtica avalancha de información sobre la farmacocinética de los medicamentos que continuamente se van incorporando al arsenal terapéutico y términos como, biodisponibilidad o área bajo la curva ya nos resultan familiares. De hecho cada vez es más habitual que las revistas médicas internacionales y los congresos de diversas especialidades médicas contemplen a la Farmacocinética entre sus objetivos.

Fue un médico pediatra, Dost en 1953, quién dio nombre a esta disciplina y quien intuyó sus numerosas aplicaciones clínicas que van más allá de la definición y cuantificación de una serie de parámetros de difícil interpretación. Por tanto la cuestión a la que debemos responder es ¿qué aporta la Farmacocinética a la Medicina Clínica?. El conocimiento del perfil cinético de los nuevos medicamentos permite, entre otras cosas, establecer en que grado ofrecen alguna ventaja sobre los ya existentes, y definir unos criterios iniciales de dosificación lo cual reduce considerablemente el tiempo que la habitual estrategia ensayo-error puede requerir, así como los riesgos para el paciente. Por otra parte, para aquellos medicamentos en los que la experiencia clínica ya ha delimitado sus principales características y la forma óptima de utilización, la farmacocinética ofrece entre otras posibilidades: la adaptación de la posología a las peculiaridades de cada población o paciente; la anticipación, identificación y manejo de interacciones farmacológicas; el análisis y detección de modificaciones imprevistas en la respuesta terapéutica, etc. En definitiva, contribuye a mejorar la seguridad de uso de los medicamentos en la práctica clínica habitual.

¿Qué papel tendrá la Farmacocinética en la nueva era de la Farmacogenómica. Sin duda la farmacogenómica va a facilitar la individualización de la terapéutica al

permitir establecer el régimen posológico más apropiado en función del genotipo del paciente. Un claro ejemplo de ello es la dosificación de algunos antidepresivos para los que están documentadas diferencias altamente significativas en los requerimientos de dosis y en la incidencia de efectos adversos en función del genotipo. Sin embargo estos hechos ya habían sido puestos de manifiesto por la farmacocinética a través de los programas de monitorización de fármacos incorporados a la práctica asistencial en algunos centros hospitalarios de excelencia de Estados Unidos y Europa a principios de los años 70. El profesor Domínguez-Gil introduce estos programas de control de la terapéutica farmacológica en el hospital Universitario de Salamanca en 1977 contando entonces con el apoyo de un grupo limitado de médicos que se habían formado en centros extranjeros. Así pues, la farmacocinética será un complemento idóneo de la farmacogenómica, ya que, al fin y al cabo, la herencia genética es sólo uno de los muchos factores que distorsionan la relación entre la dosis administrada y la respuesta observada. La farmacocinética, al permitir analizar y precisar las variables que afectan a la citada relación dosis/respuesta seguirá haciendo, más segura y eficaz la terapéutica farmacológica.

Treinta años después de que la farmacocinética dirigiera sus objetivos hacia la optimización de la terapia en pacientes concretos, muchos clínicos tienen todavía la convicción interior de que esta disciplina es un arcano y una ciencia endiablada difícil desde el punto de vista matemático. Sin embargo el Prof. Domínguez-Gil nos ha mostrado con su discurso y dilatada experiencia profesional que con unos conocimientos básicos, un poco de sentido común y una aritmética relativamente simple, es posible enseñar como aplicar los principios básicos de la farmacocinética para que los clínicos puedan mejorar la calidad de la terapéutica farmacológica.

Quisiera hacer alguna referencia al planteamiento que hace el Profesor Domínguez-Gil sobre las aplicaciones de la tecnología farmacéutica en la optimización del perfil farmacocinético, en particular las formulaciones de liberación modificada y la vectorización de fármacos, esta última muy relacionada con mi especialidad. Las proteínas terapéuticas de segunda generación, los anticuerpos monoclonales y los vehículos inteligentes como los liposomas o los nanosistemas mejoran el rendimiento terapéutico mediante modificaciones en el perfil farmacocinético. El profesor Domínguez-Gil es una vez más un adelanto en este nuevo campo de recursos tecnológicos que recoge en su discurso y que enseña, desde hace 7 años, en el curso

anual de Biotecnología Aplicada dirigido a médicos especialistas organizado por el Centro Nacional de Biotecnología y el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas.

No quisiera terminar mi intervención sin una cariñosa referencia a la familia del profesor Domínguez-Gil Hurle que nos acompaña en este acto y, especialmente a su esposa, la Dra. González Martín jefa de Sección del Servicio de Farmacia del Hospital Clínico Universitario en buena medida alma de ese Servicio y con la que es un privilegio trabajar. A todos ellos nuestra más calurosa y sincera felicitación. Felicitación que queremos hacer extensa a su equipo, a su segunda familia, la Universitaria y la Hospitalaria. Prof. Domínguez-Gil hace poco leía que la fraternidad humana estriba en el concurso de todos para producir los mejores frutos, quizás esa frase la escribieron pensando en su Departamento que ha dado el mejor de los frutos con el concurso de todos.

Al comienzo de mi intervención les pedía que ustedes mismos juzgaran la adecuación del candidato para acceder a esta corporación; ahora solo me resta añadir que esta Real Academia de Medicina de Salamanca se congratula de incorporar a un Farmacéutico con un perfil profesional del que sin duda el gran beneficiado ha sido el hombre enfermo, razón de ser y fin último de esta corporación.

Por todo ello La Real Academia de Medicina de Salamanca recibe con gran satisfacción al nuevo académico, el profesor Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, en la seguridad de que su alta preparación científica, experiencia acreditada e independencia de criterio serán de gran utilidad para esta Corporación. En nombre de todos los miembros de esta Real Academia de Medicina, cuya representación ostento en este momento, y en el mío propio le deseo una larga y fructífera vida académica.

Muchas gracias