

7



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

ANÁLISIS DE LA PROBLEMÁTICA DE LA MEDICACIÓN EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

TRABAJO MONOGRAFICO DE
ACTUALIZACION
Que para obtener el título de
QUÍMICA FARMACÉUTICA
B I Ó L Ó G A
p r e s e n t a

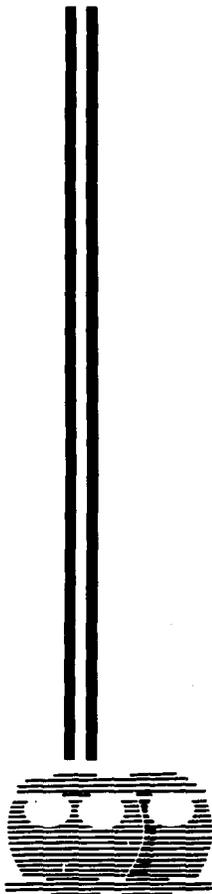
LAURA ANICETO DE SILVERIO



TESIS CON
DALLA DE ORIGEN

EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

México, D. F. 2002





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE

Profra. NORMA TRINIDAD GONZÁLES MONZÓN

VOCAL

Profra. MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SECRETARIO

Prof. JOSE ALEJANDRO RAFAEL VEGA SANCHEZ

1ER. SUPLENTE

Prof. EDUARDO FLORES PALOMINO

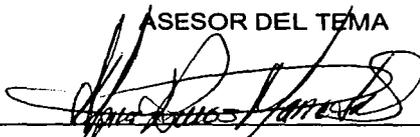
2DO. SUPLENTE

Prof. RAÚL LUGO VILLEGAS

Sitio donde se desarrolló el tema:

Biblioteca de la Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Química.

ASESOR DEL TEMA



MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS

SUSTENTADA



LAURA ANICETO DE SILVERIO

**A Dios y a mis padres:
A quienes debo todo lo que soy.
Gracias por su apoyo incondicional
y por haberme educado con la más
eficiente herramienta pedagógica:
el ejemplo.**

**A mi hermana: María Victoria,
y al resto de mi familia.
Por ayudarme en todo momento a
No despegarme del mundo cotidiano.**

**A Antonio:
por estar junto a mí y por el futuro....**

**A Salvador y a Ricardo:
Por haber estado junto a mí en los
momentos más difíciles y decisivos.**

**Un agradecimiento muy especial
A mi asesora: por su guía
en lo concerniente a este
trabajo. Gracias Socorro Alpizar.**

**A todos mis amigos del grupo 8:
Por su amistad y su apoyo en
momentos importantes.**

**A mis compañeros y amigos de generación:
Con quienes compartí buena parte de
estos últimos años**

**En particular a:
Vianney, Raquel, Ramón y Adrián.
Por su amistad y apoyo en muy distintas
circunstancias. Muchas gracias.**



Índice de contenido

1. PRESENTACIÓN
2. OBJETIVOS
3. INTRODUCCIÓN
4. CLASIFICACIÓN DE POBLACIONES PEDIÁTRICAS
5. ALGUNAS DIFERENCIAS BÁSICAS
 - 5.1 Absorción,
 - 5.2 Distribución,
 - 5.3 Metabolismo y Excreción
6. MORBILIDAD Y MORTALIDAD
7. SELECCIÓN DE UN RÉGIMEN ADECUADO
8. COMO CÁLCULAR LA DOSIS
9. ENFOCÁNDOSE A LA PRESENTACIÓN
 - 9.1 Combinación para darle un mejor sabor
 - 9.2 Vigilancia
 - 9.3 Toma de medidas de seguridad adicionales
10. FACTORES QUE INTERVIENEN EN UNA "BUENA PRESCRIPCIÓN"
 - 10.1 La ausencia de regulaciones apropiadas.
 - 10.2 La integración comercial y económica.
 - 10.3 La inaccesibilidad de las poblaciones más empobrecidas a los medicamentos indispensables.
 - 10.4 Los efectos negativos de la promoción inapropiada de medicamentos
 - 10.5 Los altos precios de los medicamentos
 - 10.6 Los problemas en la formación de recursos humanos
 - 10.7 Las deficiencias en la educación e información a los consumidores.
 - 10.8 La falta de transparencia en la regulación farmacéutica.
11. CARACTERÍSTICAS ADECUADAS DE UN MEDICAMENTO PEDIÁTRICO
 - 11.1 Maximizar la efectividad
 - 11.2 Minimizar los riesgos
 - 11.3 Minimizar los costes
 - 11.4 Respetar las opiniones de los pacientes
12. LOS FACTORES QUE MODULAN LA CALIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS



13. CARACTERÍSTICAS ADECUADAS DE UN FÁRMACO

13.1 Eficaces

13.2 Fiables

13.3 Seguros

13.4 De empleo fácil y cómodo para el usuario

13.5 De amplio margen terapéutico

13.6 Las oficinas de farmacia constituyen un punto de referencia imprescindible en el uso de los medicamentos,

14. PROPUESTAS DE ACTUACIÓN PARA MEJORAR LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN

14.1 La administración sanitaria

14.2 Funcionarios de la salud

14.3 La población

14.4 Las oficinas de farmacia

14.5 La industria farmacéutica

15. CONCLUSIONES

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA



1. PRESENTACIÓN

Un programa para el primer nivel de atención con una adecuada calidad a un niño o adolescente es una tarea de máxima responsabilidad y trascendencia para su futuro. En función de las variables que deben tomarse en cuenta y de la problemática multifactorial que se presenta, se puede considerar que el primer nivel de atención es de máxima complejidad conceptual, debido a que la administración de un medicamento puede ser ineficaz o dañino.

Esta investigación trata de constatar que a veces la información sobre la dosis correcta al intervalo de tiempo en pacientes infantiles es insuficiente o inadecuada o también que hay un problema que comparten muchos medicamentos a los que acuden los facultativos cuando tratan a los niños y adolescentes.

Hay una necesidad de prescribir medicamentos pediátricos los cuales cumplan con una regulación más orientada al tipo de pacientes para tener una mayor información del cuidado de la salud en niños y adolescentes.

Desafortunadamente, la atención médica no es equitativa para toda la población ya que se encuentra sujeta en gran medida a las leyes del mercado.

Deben proveerse a los pacientes pediátricos medicamentos que se han evaluado para su uso específico en este tipo de poblaciones. Adelantos en la tecnología de la formulación y un plan de estudios que consideren los medicamentos pediátricos facilitarían proveer de medicamentos adecuados a esta población. Bajo esta perspectiva, este trabajo pretende evaluar la situación actual de los medicamentos pediátricos y su futuro.



2. OBJETIVO

- **Analizar la prescripción de medicamentos pediátricos en el área metropolitana.**
- **Identificar factores que inciden en el desarrollo de nuevos medicamentos pediátricos**



3. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos pediátricos -en términos generales- cumplen una función importante en los Sistemas de Salud. No obstante, al lado de los medicamentos pediátricos de probada utilidad, de aceptable seguridad y costo accesible, se encuentran en el mercado productos que no cumplen estos criterios. Pero "el problema no está en unos pocos medicamentos pediátricos peligrosos promocionados por una o dos empresas farmacéuticas descarriadas; es el resultado inevitable del modo en que está estructurado y opera el mercado farmacéutico".

El conflicto de intereses que se presenta alrededor de los medicamentos pediátricos como herramienta terapéutica o bien de mercado "ha dado lugar a que el sector farmacéutico se encuentre en una disyuntiva permanente entre cubrir una necesidad sanitaria real y asegurar una expansión constante del mercado".

La OMS por su lado expresa que "hay un conflicto de intereses intrínseco entre los objetivos legítimos del negocio de los fabricantes y las necesidades sociales, médicas y económicas de los proveedores y del público para seleccionar y usar los medicamentos pediátricos de la manera más racional".

Tomando en cuenta estas consideraciones es que podemos explicarnos que productos intrínsecamente útiles pueden convertirse en problema cuando son mal indicados.



Por otro lado, productos nuevos, que no ofrecen ventajas terapéuticas ni mejores rangos de seguridad que los ya existentes, se pueden convertir en problema para los sistemas de salud e individuos debido a sus altos costos.

En la actualidad se configura un nuevo escenario que presenta desafíos importantes a los cuales hay que responder con creatividad, audacia y con los elementos técnicos y científicos adecuados con el fin de asegurar que la salud pediátrica salga beneficiada con las decisiones que adoptan gobiernos, organismos internacionales y organizaciones de la sociedad civil involucrados en la problemática de la prescripción de medicamentos pediátricos.

Más de la mitad de medicamentos pediátricos que se producen anualmente y que pueden utilizarse en población pediátrica carecen de la información necesaria para asegurar el uso apropiado del medicamento pediátrico en ese grupo poblacional.

En el mercado farmacológico mundial existen medicamentos pediátricos de valor terapéutico potencial relativo, dudoso-nulo o inaceptable. Aunque la incidencia de Reacciones Adversas de los Medicamentos en pediatría es similar a la del adulto, existen otros factores de riesgo que hacen a los niños especialmente susceptibles: farmacocinética propia y farmacodinamia peculiar; permitiendo que ciertas Reacciones Adversas de Medicamentos sean observadas en estas edades.



La morbilidad y la mortalidad infantil son un importante indicador de la salud, porque están asociadas a una gran variedad de factores, tales como la salud materna, la calidad y el acceso a los servicios de salud, las condiciones socioeconómicas y las prácticas de salud pública.

Actualmente existe una gran variedad de medicamentos presentes en el mercado lo que hace imposible recordarlos todos.

Por lo es necesario utilizar una estrategia que considere como uno de sus objetivos el uso apropiado de los medicamentos pediátricos tomando en consideración estos factores y actores. El mejoramiento de la prescripción y dispensación de medicamentos pediátricos tiene que ver con el reforzamiento de la formación y la información que reciben los profesionales y técnicos de estas áreas.



4. CLASIFICACIÓN DE POBLACIONES PEDIÁTRICAS

A menudo, la **tarea de escoger un tratamiento pediátrico** es difícil, en primer lugar porque el metabolismo del niño, así como los factores que influyen en su función, cambian de manera constante. Por ejemplo, los **infantes prematuros** pueden duplicar su peso corporal en un lapso de tiempo muy corto, un acontecimiento muy difícil de observar en un adulto. Los niños pequeños con **función hepática y renal normal**, metabolizan ciertos fármacos con mucha más **eficiencia que un joven de 21 años**. También hay que considerar que el **total de agua corporal del infante prematuro** representa 83%, en comparación con 79% en el **niño nacido a término** y 58% en el adulto promedio. Estas diferencias tienen repercusiones en la **farmacoterapia**.

Características como éstas alteran la **farmacocinética** de un medicamento, la forma en que se absorbe, se distribuye, **metaboliza y excreta** y, en su momento, forman parte de la respuesta al agente. Hay que **hacer hincapié en** que no sólo existe una variabilidad significativa en los **sistemas corporales entre los adultos y los niños**, sino también entre niños de diferentes edades. Los **especialistas que estudian la forma en que se desplazan los medicamentos a través del cuerpo**, toman en cuenta esta diversidad natural para **separar a los pacientes pediátricos en grupos de edad aproximada**:

- **infantes antes de término (edad gestacional menor de 36 semanas),**
- **neonatos (30 días de edad o menos),**
- **infantes (de 1 a 12 meses),**
- **niños que empiezan a caminar (de 1 a 4 años),**
- **niños mayores (de 5 a 12 años)**



➤ y adolescentes (de 12 años en adelante).

Las diferencias en el desarrollo están determinadas por cualidades que afectan también la respuesta terapéutica en los adultos, tales como enfermedades, ambiente y rasgos genéticos. En consecuencia, cuando una población de niños se compara con una de adultos, se puede esperar un mayor índice de respuestas a un tratamiento medicamentoso particular en los niños y, de hecho, la misma respuesta a un régimen terapéutico, puede cambiar rápidamente durante el curso de un solo tratamiento.

En la figura 1 se muestran los numerosos factores ambientales y evolutivos que pueden interactuar entre sí y con los factores genéticos, dando como resultado una alteración de la respuesta farmacológica. Un ejemplo muy frecuente es la edad: el paso del tiempo afecta a la mayoría de los factores, complicando la farmacocinética.

Sin embargo, por lo general se administra a los niños una versión extrapolada de los regímenes para el adulto. Ahora se exige a todos los fabricantes proporcionar suficientes estudios pediátricos para que se apruebe cualquier nueva entidad química o biológica que se utilizará en niños, en especial si ofrece un progreso terapéutico significativo.

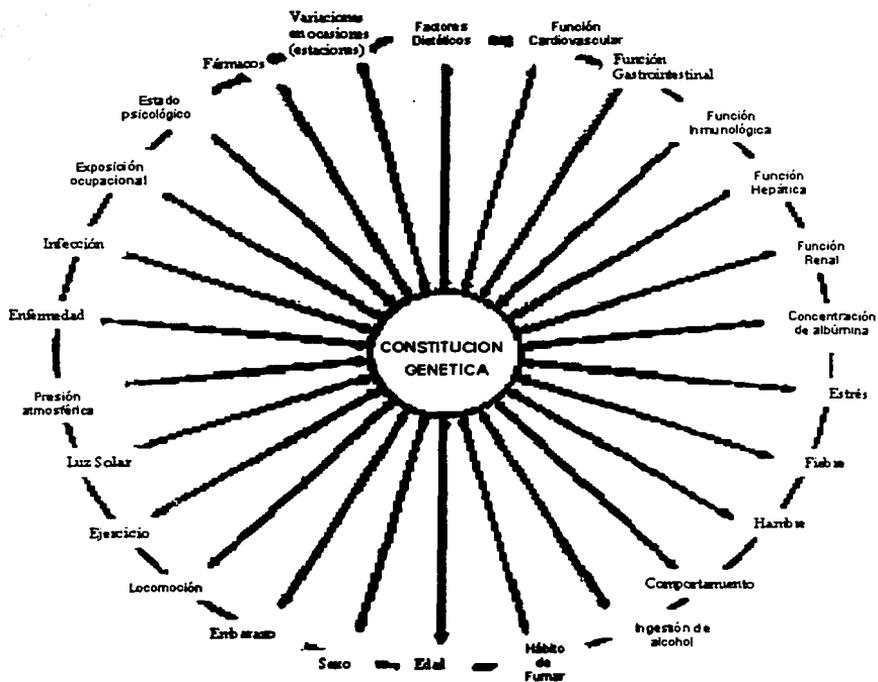


FIG. 1 Factores genéticos, ambientales y evolutivos que pueden interactuar entre sí, provocando variaciones en la respuesta a fármacos.



5. ALGUNAS DIFERENCIAS BÁSICAS

Por lo general, los expertos coinciden en que es más difícil instaurar un régimen terapéutico para los neonatos que para los otros grupos de edad. Por lo menos, los recién nacidos son capaces de resistir efectos adversos, aunque los errores terapéuticos ocurren con mayor frecuencia en este grupo de edad. Los signos de eficacia o toxicidad también son más difíciles de reconocer. Las rápidas transformaciones que ocurren durante el primer año de vida, más tarde también plantearán desafíos terapéuticos.

Otra importante señal farmacocinética que surge durante la infancia temprana, es que los medicamentos son metabolizados y excretados con mayor rapidez, en comparación con los pacientes de mayor edad. Por lo general, esta tendencia sigue hasta que el niño alcanza el umbral de la adolescencia. Aunque los cambios hormonales asociados con la pubertad pueden alterar, de alguna manera, la forma en que el cuerpo maneja los medicamentos, esta hipótesis no tiene ningún papel en la selección o la administración de un régimen terapéutico. Se debe tomar en cuenta el peso y, cuando es relevante, la superficie corporal, así como la disposición del paciente de seguir el tratamiento prescrito. Otros aspectos que pueden afectar la respuesta terapéutica en pacientes adolescentes incluyen el consumo de alcohol, drogas ilícitas y tabaco.

5.1 Absorción

Durante la niñez, los cambios en la motilidad intestinal y el pH pueden alterar la absorción de un medicamento oral. En las primeras semanas de vida, el intestino es más permeable. Los bebés prematuros pueden absorber albúmina completa, una sustancia



que no puede penetrar en un intestino más maduro. La presencia de líquido amniótico en el estómago asegura un pH alcalino durante los primeros días después del nacimiento, y mientras los neonatos desarrollan de forma rápida un ambiente gástrico ácido, no producen niveles normales de ácido hasta algún momento entre los 3 y los 7 años de edad. Durante ese tiempo, se aumenta la absorción de agentes orales de la familia de la penicilina, así como de carbamazepina en suspensión, diazepam y digoxina. Sin embargo, la acidez gástrica reducida enmascara la absorción oral de otros medicamentos, incluyendo acetaminofén, fenobarbital y fenitoína.

El tiempo de vaciamiento gástrico también se reduce en el recién nacido, por lo que la absorción puede estar aumentada, cuando los medicamentos se quedan más tiempo en el estómago y el tránsito gastrointestinal (GI) es lento. El estómago empieza a vaciarse más rápido una vez que el infante llega a 6 u 8 meses. Sin embargo, el tránsito GI se puede volver más rápido y más difícil de pronosticar en niños. Es importante recordar esto cuando se contempla la posibilidad de la administración de un agente de liberación prolongada. Si el medicamento pasa más rápido en el intestino que en el paciente promedio, la absorción será insuficiente y, por lo tanto, la respuesta terapéutica también.

Los medicamentos por vía tópica tales como los antibióticos y medicamentos en contra de los piojos que se utilizan comúnmente en niños, requieren de una aplicación cuidadosa. La piel es el órgano más grande y los niños tienen una mayor área superficial con relación al peso. También la piel de los niños es más delgada y más sensible, lo que permite una mayor penetración, en especial si la piel está dañada o si se aplica sobre el



medicamento una tela oclusiva (por ejemplo, un pañal). Además, los niños pequeños pueden ingerir un medicamento tópico a través del succionamiento o lamerlo de un sitio accesible de la piel.

Los supositorios rectales pueden no proporcionar una absorción confiable ni uniforme y, si es posible, se deben evitar. Los niños tienen la posibilidad de no retener el agente el tiempo suficiente como para recibir la dosis entera. Además, el aprovisionamiento de sangre en esta zona varía de un niño a otro, afectando la cantidad de medicamento absorbido. La inserción también puede provocar heridas o irritación. A pesar de estos defectos, los supositorios rectales son muy útiles en ciertos casos, en especial cuando se necesita un antiemético para un niño con vómito. Los antipiréticos y los anti-convulsivos también se administran por esta vía cuando es necesario. Asegúrese de que el medicamento esté distribuido de manera uniforme dentro de la presentación, de modo que si solamente se necesita la mitad, se pueda cortar el supositorio lateralmente.

5.2 Distribución

Los niños tienen mayor proporción de agua corporal total y de líquido extracelular que los adultos, lo cual es un factor muy importante que se debe considerar cuando se les prescribe algún medicamento.

Los agentes solubles en agua, tales como la gentamicina, se distribuyen mejor en el cuerpo del niño, lo que resulta en niveles séricos menores. Para compensar, se requiere la administración de una dosis más alta. Por ejemplo y asumiendo que el paciente tiene función renal normal, para alcanzar un nivel sérico terapéutico de 4 a 6 $\mu\text{g/ml}$ de



gentamicina en pacientes con edad entre 6 meses y 5 años de edad, se deberá administrar 7.5 mg/kg en tres dosis divididas durante 24 horas. En cambio, los pacientes con edad entre 5 a 10 años recibirán 6 mg/kg en 3 dosis divididas durante 24 horas, y los mayores de 10 años requerirán de 4.5 mg/kg en tres dosis divididas durante 24 horas. Aunque la sobredosis es una preocupación común en pediatría, se debe tomar en cuenta que una dosis insuficiente puede ser un error fatal en un paciente con una infección grave.

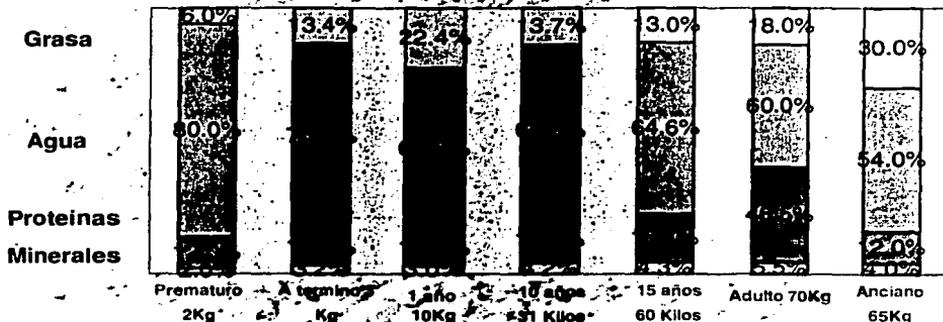


Figura 2. Cambios de las proporciones de los componentes del organismo asociados al crecimiento y al envejecimiento (tomado de Pulg M: Body composition and growth, en Nutrition in Pediatrics, 2ª ed., por WA Waker y JB Watkins, Hamilton, Ontario, BC Decker, 1996)

La distribución del medicamento también depende del contenido de grasa y de músculo. El infante prematuro tiene cerca de 3% de grasa corporal en comparación con 12% que tiene el recién nacido a término, 30% en el infante de un año y aproximadamente 18% en el adulto promedio. En una edad temprana, cuando la proporción de grasa corporal es mínima, los medicamentos solubles en lípidos, tales como las vitaminas A y E no se distribuyen de forma óptima, lo que provoca una elevada



concentración sérica del medicamento. En estos casos, la dosis se debe reducir para evitar la toxicidad.

Como se ha documentado a través de la mayoría de los primeros años de vida, los bajos niveles de proteína plasmática (p. ej.: albúmina), permiten una mayor circulación de grandes concentraciones de fármaco libre o activo que de agente unido a la proteína, el cual no tiene efecto sobre la respuesta terapéutica (así también en los adultos con desnutrición y enfermos, se pueden presentar bajos niveles de albúmina). Otro acierto de la farmacocinética pediátrica es que la barrera hematoencefálica de los niños es mucho más permeable a ciertos medicamentos, y en ciertos casos, esta permeabilidad se ve aumentada. Por ejemplo, la inflamación asociada con la meningitis permite que un cierto número de sustancias pueda pasar al líquido cefalorraquídeo con mayor facilidad. Estas sustancias comprenden la ampicilina, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, piperacilina, ticarcilina y vancomicina.

5.3 Metabolismo y excreción

Los riñones del recién nacido son inmaduros, al igual que las enzimas del citocromo P450 (CYP), que se localizan en el hígado y en el intestino. A menudo esta inmadurez es clínicamente significativa. Por ejemplo, la enzima CYP 2D6, de vital importancia para la transformación de la codeína en morfina dentro del cuerpo, no opera a toda su potencia durante los primeros meses de vida, lo que explica el porqué los infantes no responden bien a la codeína. El síndrome del bebé gris, toxicidad notoria inducida por el



cloramfenicol y caracterizada por colapso circulatorio, cianosis, depresión miocárdica y muerte, se produce en los prematuros y los recién nacidos por la administración de lo que era considerado como dosis habitual de 75 a 100 mg/kg/día. Los mecanismos hepáticos inmaduros no eran capaces de metabolizar el medicamento en forma suficiente, lo que produce la acumulación mortal del agente en los niveles sanguíneos. Sin embargo, el tratamiento resulta benéfico una vez que las dosis se reduce a 15 y 50 mg/kg/día.

Hacia el primer año de vida, la capacidad metabólica del hígado no solamente es madura, sino más vigorosa que la de un adulto, probablemente porque el hígado del niño tiene un mayor volumen por kilogramo de peso corporal. Mientras que este fenómeno es más aparente entre los 2 y 6 años de edad, se continúa hasta aproximadamente entre los 10 a 12 años. Por ello, es necesario administrar ciertos medicamentos en dosis mayores y con más frecuencia. los ejemplos clásicos son la fenitoína y la teofilina. Por ejemplo, la dosis usual de mantenimiento de la fenitoína es, en promedio, de 8 a 10 mg/kg/día en niños entre los 6 meses hasta 3 años, y va descendiendo gradualmente con la edad, de 4 a 6 mg/kg/día en los adultos. Estas cantidades dependen de la administración de otros fármacos, así como de las características genéticas de cada paciente. Algunos niños pueden requerir dosis variables.

De manera similar, la dosis total diaria de mantenimiento para la teofilina, diseñada para producir un nivel sérico de 10 $\mu\text{g/ml}$, es, en promedio, de 20 a 24 mg/kg/día en niños entre 1 y 9 años; 16 mg/kg/día en niños de 9 a 12 años; 13 mg/kg/día en adolescentes no fumadores de entre 12 y 16 años; y 10 mg/kg/día (hasta un máximo de 900 mg/día) en



adultos no fumadores sanos. La teofilina también se administra a recién nacidos para el tratamiento de la apnea idiopática del prematuro. Sin embargo, en esta población, la teofilina se metaboliza a cafeína mediante un mecanismo que desaparece aproximadamente a los 30 días de nacido. Los niveles séricos de la teofilina y de la cafeína se deben vigilar en forma regular. Por ello, los médicos prefieren la cafeína, debido a que tiene una vida media mayor.

Al nacer, la función renal representa 20% de la capacidad total de un adulto, lo que retrasa la eliminación de algunos fármacos, incluyendo los amino glucósidos, digoxina, indometacina y penicilinas. Se necesita una estrecha vigilancia debido a los efectos adversos. La tasa de filtración glomerular (TFG) del niño, aumenta hasta cerca de 50% durante el primer mes de vida, y a los 6 meses, es comparable con la de un adulto. A la edad de tres años, la TFG sobrepasa la tasa normal de un adulto, de modo que los medicamentos pueden ser eliminados nuevamente con mayor rapidez. Una función renal más rápida y la unión a los tejidos pueden ser motivo al menos, de que se requieran dosis mayores de digoxina en niños pequeños.

La enfermedad también puede influir el metabolismo y excreción de los medicamentos. Por ejemplo, los niños con fibrosis quística pueden tener una mayor secreción tubular, ocasionando que se eliminen algunos medicamentos con mayor rapidez, incluyendo los amino glucósidos. Se debe recordar que los niños, al igual que los adultos, pueden padecer deficiencias enzimáticas genéticas que les impidan metabolizar algunos medicamentos. Una alteración de este tipo bien conocida es la deficiencia de glucosa-6-fosfatodehidrogenasa.



6. MORBILIDAD Y MORTALIDAD

En México la mortalidad por diarrea sigue ocupando el primer lugar como enfermedad infecciosa, tanto en el grupo pre-escolar como en el infantil (menores de un año); dentro de este último grupo en particular tiene el tercer lugar, después de los padecimientos perinatales y congénitos.

Más de 70% de estas muertes puede evitarse si se utiliza la terapia de rehidratación oral, que consiste en incrementar el consumo de líquidos, continuar la alimentación y no usar antidiarreicos. La mayoría de los episodios de diarrea manejados de esta manera evolucionan favorablemente y no necesitan atención médica.

Diversas investigaciones indican que hay dos situaciones que impiden que esa terapia evite la deshidratación y los desenlaces fatales: la primera tiene que ver con el escaso uso del Suero Oral, y la segunda, con el consumo de medicinas contraindicadas. En lo que se refiere a los médicos institucionales y particulares se ha visto que no siempre incluyen en el tratamiento de la diarrea el Suero Oral, y la mayoría prefiere utilizar antibióticos, antieméticos, antidiarreicos y antiparasitarios. Esta situación se repite en los casos de los niños que han muerto por deshidratación.



Enfermedades	Muertes	Medicamentos y vacunas	Tipo de problema
Infecciones Respiratorias agudas inferiores	42276 en recién nacidos; 932 en niños de pre-escolar; 262 en niños escolares	Ceftriaxona sódica (casos hospitalarios severos) Vacuna Haemophilus (Hib) conjugada Vacuna Neumocócica (estreptococo grupo A)	Disponible pero de uso limitado, precio muy elevado. Disponible pero de uso limitado, precio muy elevado. Desarrollo clínico (ensayos fase II y III)
Diarrea	1996 en recién nacidos; 769 en niños de pre-escolar; 172 en niños escolares	Ciprofloxacino Vacuna Rotavirus Vacuna Colérica (whole cell B) Vacuna Colérica (103 Hgr) Vacuna Sigelosis	Disponible pero de uso limitado, precio muy elevado. Disponible pero de uso limitado, precio muy elevado. Disponible pero de uso limitado, precio muy elevado. Disponible pero de uso limitado, precio muy elevado. Desarrollo clínico (ensayos fase II y III)
Meningitis	132 en recién nacidos; 41 en niños de pre-escolar; 0 en niños escolares	Ceftriaxona sódica Cloranfenicol oleoso Vacuna Neumocócica Vacuna Haemophilus (Hib) Vacuna meningocócica conjugada A-C	Disponible pero de usos limitado, precio muy elevado. Disponibilidad pero producción no asegurada, productos sub-estándar Desarrollo clínico (fase II, III) Disponible pero de uso limitado, de precio muy elevado Disponible pero de uso limitado, de precio muy elevado

Cuadro No. 1. Los datos de mortalidad fueron obtenidos del INEGI 1999. Información de los medicamentos y vacunas publicados en la OMS .



El paso a la segunda fase se da en los casos en que no se ha detenido la diarrea (cabe recordar que la diarrea es autolimitada y dura de tres a cinco días) y empieza a complicarse con deshidratación. En esta fase se realiza una serie de prácticas curativas, delimitadas por la combinación de recursos que ofrece el entorno social con los que tiene la familia: medicación **contraindicada recomendada** por las redes de ayuda o farmacéuticos, así como acudir al **médico privado, al tradicional o al institucional**. Algunas madres que han tenido hijos **severamente deshidratados** han descrito cómo van combinando **indiscriminadamente las distintas prácticas** conforme se agrava la situación. El patrón de estas combinaciones es el de utilizar todo tipo de recurso que se tiene a la mano y cada vez con mayor **desesperación**, pues lo que se hace no está solucionando el problema, no se está "curando" la diarrea. Se da entonces la paradoja de realizar toda una serie de prácticas para curar la diarrea que no es lo peligroso; en vez de prevenir la deshidratación, que es la que causa la muerte.

La administración de **antidiarreicos y antibióticos** tiene muchos inconvenientes, sobre todo desvía la atención del **tratamiento correcto de la enfermedad** de la diarrea, es decir, de la **prevención de la deshidratación**. Otro problema es que el uso de los llamados medicamentos **antidiarreicos frecuentemente se asocia** con efectos colaterales indeseables que pueden ocasionar **inclusive la muerte**. Además, el abuso de los antibióticos es causa de **diarreas prolongadas**. La medicación incorrecta ha sido documentada también como una de las **prácticas más difíciles de cambiar** en los programas de educación para la salud.



La falta de acceso a medicamentos esenciales o vacunas para las poblaciones pediátricas por razones económicas abre nuevas cuestiones sobre derechos humanos en un mundo que permanece dividido entre países ricos, países en desarrollo, y el resto del mundo. Además, el acceso económico a los medicamentos pediátricos no implica necesariamente su correcto uso. La formación continua a los profesionales de la salud, la difusión de datos farmacológicos fidedignos y la mejora de la gestión de medicamentos son pasos fundamentales para mejorar la calidad de la atención en el mundo en desarrollo.

En el cuadro No. 1 se recogen ejemplos de problemas relacionados con el desarrollo y el acceso a medicamentos y sobre la magnitud de los problemas de salud pública implicados. Además la aparición de cepas resistentes a los antibióticos utilizados habitualmente implica, potencialmente, consecuencias devastadoras a nivel mundial. Los tratamientos actuales de segunda línea son demasiado caros, demasiado complejos y demasiado largos y, por tanto, no son realistas para las condiciones de México. Se debería dar prioridad a protocolos de tratamiento más sencillos que combinan varios antibióticos y que, aunque quizás no alcancen el mismo nivel de eficacia que protocolos más complejos, al menos son más prácticos para el terreno. Hoy en día, aquellos con tuberculosis multi-resistente a medicamentos en países con recursos financieros limitados no están recibiendo tratamiento adecuado. La disentería por *Shigella dysenteriae* tipo 1 es extremadamente contagiosa y, sin un tratamiento eficaz, es letal en el 5% a 15% de los casos. La bacteria *Shigella dysenteriae* tipo 1 se hizo rápidamente resistente a los tratamientos tradicionales. Los únicos antibióticos eficaces actualmente son las



fluoroquinolonas (ej. ciprofloxacino y norfloxacino). Sin embargo, el tratamiento con estos nuevos medicamentos es 10 veces más caro que el tratamiento tradicional con el ácido.

Además la aparición de cepas resistentes a los antibióticos utilizados habitualmente implica, potencialmente, consecuencias devastadoras a nivel mundial. Los tratamientos actuales de segunda línea son demasiado caros, demasiado complejos y demasiado largos y, por tanto, no son realistas para las condiciones de México. Se debería dar prioridad a la protocolos de tratamiento más sencillos que combinan varios antibióticos y que, aunque quizás no alcancen el mismo nivel de eficacia que protocolos más complejos, al menos son más prácticos para el terreno. Hoy en día, aquellos con tuberculosis multi-resistente a medicamentos en países con recursos financieros limitados no están recibiendo tratamiento.

Un estudio reciente sobre la meningitis bacteriana por *Streptococcus pneumoniae* en niños con edades comprendidas entre 2 meses a 3 años, demostró que el uso de ceftriaxona sódica podía reducir la mortalidad entre un 66% a un 32%, comparado con el tratamiento con cloranfenicol oleoso. Ambos antibióticos presentan una acción prolongada y requieren muy sencillos protocolos (una inyección intramuscular al día durante períodos cortos) y, por tanto, son igualmente fáciles de usar en condiciones adversas. Sin embargo, el tratamiento con ceftriaxona es 10 veces más caro que con cloranfenicol. La infección por *Streptococcus pneumoniae* es también una de las principales causas de graves infecciones agudas del tracto respiratorio. Por tanto la ceftriaxona es vital pero inaccesible económicamente para las poblaciones que más lo necesitan.



Algunos medicamentos son comercializados como "sintomáticos" o en forma de combinaciones a dosis fijas irracionales para afecciones respiratorias o digestivas: anti-inflamatorios con anti-infecciosos, antitusivos — expectorantes -- antihistaminicos, etc. Estos fármacos han producido convulsiones tónico clónicas, distimia, excitación, insomnio, hipersomnía, hipotermia, alucinaciones, trastornos cardiovasculares, hepatotoxicidad, hemorragia digestiva, urticaria, edema angioneurótico, shock anafiláctico, entre otros, poniendo en evidencia la necesidad de evaluar globalmente la relación entre los beneficios y los riesgos que se pueden derivar del uso de los medicamentos pediátricos. Excitación paradójal con anti-histamínicos, retraso del crecimiento con glucocorticoides, hipotermia con anti-febriles o con nafazolina). Por otro lado, los factores dependientes del fármaco (errores en la dosificación, automedicación por los padres, forma farmacéutica inadecuada) contribuyen a potenciar esta situación.

Como en el caso de **el síndrome de Reye (fatal)** causado por el uso de ácido acetil salicílico en cuadros gripales, en la mayoría de los casos la aspirina la cual es administrada por los padres. Es una enfermedad grave, que afecta principalmente a niños y se caracteriza por una encefalopatía aguda acompañada de infiltración grasa de las vísceras, en especial el hígado, psicosis y delirio por difenhidramina, terror nocturno por oxibutinina, hipotermia por paracetamol más dipirona o dexametasona, por dipirona y convulsiones tónico / clónicas por difenhidramina + bromhexina + papaverina + noscapina + codeína + efedrina en combinación.

Los estudios de fase IV o post-comercialización son importantes para la detección precoz de reacciones adversas previamente desconocidas o graves. La notificación



espontánea de medicamentos pediátricos con reacciones adversas y su análisis permanente, permite generar señales de alerta sobre el comportamiento de los medicamentos pediátricos en la población de una región. Sabiendo que las características alimentarias, geográficas, etno-farmacológicas, fármaco-genéticas y de utilización de medicamentos pediátricos entre culturas diferentes pueden ser también diferentes. El impacto científico más relevante surge de profundizar y extender los estudios de fármaco vigilancia en pediatría para tomar conocimiento e inducir un uso más racional, científico y seguro de los fármacos, en beneficio de los niños.

Por otra parte existen preparaciones que son usadas sólo para alivio de los síntomas y en vista de su potencial toxicidad, el uso pediátrico de ellas es fuertemente desaprobado por los médicos responsables. Este señalamiento cobra particular importancia durante la época de fuertes fríos que provocan un mayor número de resfríos entre la población infantil, por ejemplo se encuentran en el mercado medicamentos que contienen algunas sustancias peligrosas las cuales no son señaladas debidamente en sus envases sobre los riesgos para los menores de 30 meses y en los anuncios televisivos suelen utilizar justamente niños, induciendo claramente con ello al riesgoso uso pediátrico. Tampoco hacen ningún señalamiento sobre la posible toxicidad, por ejemplo el eucalipto y el mentol en la información para médicos publicada en el Diccionario de Especialidades Farmacéuticas.

El alcanfor es una sustancia aromática que tiene una acción media como anestésico local y que se encuentra en ungüentos e inhalantes. Según datos de la "Lista Consolidada



de Productos Prohibidos", la OMS ha recomendado severas advertencias en las etiquetas, que alerten sobre el riesgo de que los menores de 30 meses puedan presentar convulsiones. En diversos países se ha adoptado un etiquetado que señala notoriamente tales advertencias. Algunas autoridades sanitarias han prohibido su consumo como estimulante del sistema nervioso central o como tónico, porque no se justifica su relación costo / beneficio y no se ha probado suficientemente tal acción.

Los medicamentos que incluyen en su fórmula el alcanfor se prescriben para el alivio de síntomas del resfrío y de la congestión nasal. Los fabricantes añaden que "calma la tos y alivia los dolores musculares causados por el resfrío". Pero debe señalarse que el contacto de tales productos con los ojos, lo cual puede suceder fácilmente en los menores de 30 meses, puede provocar inflamación de la cornea (queratitis) y encefalitis. Si el aceite de alcanfor es ingerido puede ser causa de náusea, vómito, cefalea, vértigo, contracciones musculares, depresión del sistema nervioso central, coma y muerte. Por su parte el eucalipto, otro ingrediente en estos medicamentos, también puede provocar quemadura, náusea, vómito, micosis, sofocación, delirio y convulsiones, aún con dosis muy bajas. Otro ingrediente, el mentol, puede provocar dermatitis de contacto, apnea (cese de la respiración) y colapso instantáneo.



7. SELECCIÓN DE UN RÉGIMEN ADECUADO

Como en los adultos, el objetivo del tratamiento farmacológico en niños consiste en proveer una respuesta terapéutica satisfactoria sin provocar efectos adversos. Sin embargo, la prescripción en niños es una ciencia relativamente nueva y, aunque la mayoría de los medicamentos carece de indicaciones para uso pediátrico, pocos son los que están absolutamente contraindicados. Los niños, al igual que los adultos, también pueden enfermar gravemente y requerir de una terapia con medicamentos potentes, tales como los antiarrítmicos, anticoagulantes, antipsicóticos, antirretrovirales, antirreumáticos, quimioterápicos e inmunosupresores.

Por ejemplo, los antibióticos de la clase de las fluoroquinolonas, antes considerados como demasiado peligrosos para su uso en niños, han demostrado ser útiles en el tratamiento de infecciones resistentes en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Aunque los estudios en animales sugirieron que estos medicamentos podían dañar los cartílagos en desarrollo, los médicos que trataban niños con fibrosis quística, no tenían alternativas cuando realizaban la comparación riesgo-beneficio. Los reportes de casos han indicado desde entonces, que este grupo de medicamentos se puede utilizar con toda seguridad cuando es absolutamente necesario.

Ejemplos de otros medicamentos que, por lo general, se evitan en niños incluyen la tetraciclina, la cual mancha los dientes de manera permanente cuando se administra a niños menores de 9 años. La codeína y el dextrometorfano son antitusígenos poco



efectivos en los infantes, que son más vulnerables a la depresión respiratoria que los niños mayores. La CYP 2D6, es la enzima específica que metaboliza la codeína en morfina y no está desarrollada en niños muy pequeños. La morfina no es efectiva en contra de la tos en bebés, no sólo porque es tóxica, sino también porque este grupo de pacientes no es capaz de convertirla en la forma activa.



8. CÓMO CALCULAR LAS DOSIS

Para la mayoría de los medicamentos, las dosis pediátricas se calculan en base al peso corporal. La edad representa una medida general, pero por lo común sólo es un sustituto no específico de la estatura del paciente. Después de todo, dos niños de 3 años se pueden encontrar en puntos muy alejados de una curva de crecimiento. Cuando los cambios metabólicos relacionados con la edad también afectan la dosis, como en el caso de la digoxina y teofilina, se deben considerar la edad y el peso juntos. También el mal funcionamiento de un órgano puede considerarse en algunos pacientes.

El área de superficie corporal, calculada en metros cuadrados, toma en cuenta la estatura y el peso. Es la medida más precisa, siempre y cuando se calcule correctamente y se usen medicamentos que deben ser dosificados cuidadosamente, como los agentes quimioterapéuticos. Para lograrlo, se puede utilizar un cierto número de fórmulas entre las que destacan los nomogramas.

Cuando el medicamento prescrito tiene un amplio índice terapéutico y se dosifica en base al peso del paciente en kilogramos, puede ser calculado dentro del 10% del peso real del paciente, sin influir mucho en la dosis final (a menudo los padres no pueden dar el valor del peso exacto del niño). Una vez que el paciente se acerca a 40-50 kg, se debe considerar una dosis para adulto. Siempre revise sus cálculos. Si la dosis se basó en el peso y sobrepasa la que usualmente se administra a un adulto, asegúrese de que sus operaciones estén correctas. Sin embargo, esto no significa que usted haya cometido un error. Tenga en mente que algunas veces, los niños requieren de dosis más altas que las



requeridas por los adultos. Por ejemplo, un niño de 6 años puede requerir de 400 mg/día de fenitoína, una dosis mayor que la requerida por un adulto. De hecho, un niño de 40 kg que toma 10 mg/kg, u otro de 30 kg que toma 15 mg/kg pueden superar la dosis para adultos.

Tratar de calcular correctamente las dosis individuales. Un error común y peligroso consiste en olvidar dividir la dosis total diaria por kilogramo entre el número de dosis para administrarse en un día, y confundirla con una dosis individual que necesita ser repetida. Por ejemplo, una dosis total diaria de digoxina de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$, podría requerir una administración de 5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 12 horas, y no de 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ cada 12 horas.

Muchas personas tienen la idea de que si el niño tiene fiebre o le duele la garganta necesita recibir de inmediato un antibiótico, sin embargo, un resfriado común puede dar fiebre elevada en los niños y el dolor de garganta lo puede provocar un cuadro gripal, enfermedades que no se curan con antibiótico.

Muchos laboratorios fabricantes de medicamentos promueven la automedicación, la gran mayoría de sus productos pediátricos en forma de suspensión o gotas, les pone una pipeta dosificadora graduada en kilogramos, así la madre con sólo saber el peso de su bebé puede dosificar el medicamento, y esto la hace creer que no intoxicará a su bebé. También los empleados de las farmacias recomiendan las dosis "sin fallarle" con sólo saber el peso del niño. Estos productos también promueven la ignorancia de los doctores, ya que es tan sencillo dosificarlos que a veces los mismos médicos ignoran la dosis real



de determinada sustancia, esto en especial ocurre con los que no son pediatras. Algunos laboratorios gradúan la pipeta en forma inadecuada, como ocurre con los fabricantes del antibiótico que asocia la amoxicilina con el ácido clavulánico en su presentación pediátrica (Augmentin pediátrico 12 h y Clavulin 12 h suspensión 200 mg), el cual dosifican a la mitad de la cantidad requerida para tratar infecciones de los oídos. Probablemente estas pipetas graduadas por el peso del niño pudieran ser de utilidad en países en donde está controlada la venta de medicamentos, sin embargo, en México, aunque la mayoría de los productos contienen la leyenda "su venta requiere receta médica", éstos se venden libremente sin que el empleado de la farmacia la exija. Otro problema de estas pipetas graduadas en kilogramos es que están calibradas para determinado medicamento, sin embargo, algunos pacientes miden cualquier medicamento usando la dosis en kilogramos con la pipeta de otro, lo que favorece la sub-dosificación o la intoxicación.

Por otra parte la publicidad, en medios masivos de difusión, de medicamentos. Por ejemplo, se anuncian en la televisión mexicana antivirales, como el aciclovir con el nombre de Cicloferon de los laboratorios Liomont para los llamados "fuegos labiales", al existir la presentación en suspensión de venta libre, muchas madres lo están autorecetando a sus hijos para cualquier problema viral.

Desde el punto de vista global, debe considerarse:

- Educación sanitaria a los consumidores.
- que no todos los productos registrados se comercializan,
- no todos los productos comercializados se prescriben,
- no todos los productos prescritos se dispensan y
- no todos los productos dispensados se utilizan.



9. ENFOCÁNDOSE EN LA PRESENTACIÓN

La administración parenteral puede ser la única opción cuando se trata a un niño con una enfermedad grave; pero si se puede elegir, parece que esta vía es más confiable cuando los pacientes no pueden retener el medicamento, cuando se resisten a todos los esfuerzos para administrarlo por vía oral, o cuando los que atienden al niño no pueden recordar el administrar medicamento conforme a las instrucciones del médico. Después de todo, los niños pequeños deben depender de alguien para recibir tratamiento.

La forma de dosificar puede alterar la dosis. Por ejemplo, para los medicamentos con un amplio efecto de primer paso, aquellos que son metabolizados extensamente antes de alcanzar el torrente sanguíneo, la dosis parenteral será mucho más pequeña que la oral porque pasa directamente a la circulación. En el tratamiento de la arritmia, la terapia oral con propranolol se inicia con una dosis de 0.5 a 1 mg/kg/día, comparada con el 0.01 mg/kg administrado por vía intravenosa lenta durante 10 minutos (hasta una dosis máxima de 1 mg en infantes y 3 mg en niños). En contraste, una particularidad farmacocinética da al cloramfenicol oral una mejor biodisponibilidad: se absorbe más rápido y en forma más completa que el succinato de cloramfenicol por vía intravenosa. Gran parte del succinato se elimina por los riñones antes de alcanzar la circulación.

Por lo general, los niños son tratados con preparaciones orales. Esto puede significar productos sólidos o líquidos, así como medicamentos de liberación inmediata, o sostenida. Obviamente, es más fácil administrar líquidos a los niños pequeños, ya que esta presentación tiende a ser absorbida con mayor rapidez, y es más fácil de ajustar si



se requiere de una dosis no convencional. Además, las tabletas pueden resultar difíciles de partir. Por último, los padres que temen que el niño pueda ahogarse con un producto sólido, se sentirán más seguros al administrar un líquido.

Considere también si desea recetar un producto de marca o un genérico. Considere que las distintas fórmulas pueden variar la biodisponibilidad hasta en 10%. Si se utilizan varios genéricos cada vez que la prescripción se renueva, los niveles sanguíneos del paciente pueden fluctuar un poco, lo que únicamente representa un problema cuando los niveles sanguíneos basales son importantes para el tratamiento, como en el caso de los medicamentos anticonvulsivos. Sin embargo, este problema puede ser resuelto si se utiliza siempre el mismo producto genérico.

Es necesario reconocer que los ingredientes inactivos del vehículo pueden causar efectos adversos. Un caso grave en este aspecto es la posibilidad de muerte cuando un niño con intolerancia a la fructosa ingiere sorbitol. El preservativo de sulfito puede desencadenar sibilancias y disnea en un niño con enfermedad reactiva de las vías aéreas. El colorante amarillo azo tartracina, también ha provocado respuestas graves entre los pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. Los vehículos que contienen alcohol pueden tener un efecto depresivo en niños pequeños. Por fortuna, en la actualidad muchos vehículos se fabrican sin colorante ni alcohol.



9.1 Combinación para darle un mejor sabor

Siempre se debe tomar en cuenta el sabor del medicamento. Los padres no serán capaces de atrapar repetidamente a un niño para que ingiera algo que él percibe como desagradable; incluso el niño puede escupir el medicamento, reduciendo el control que se podría tener sobre qué cantidad se ha podido absorber. Considere probar el agente que se prescribió al niño para conocer su sabor. Por ejemplo, las cefalosporinas son muy amargas, a pesar de los esfuerzos del fabricante por mejorar el sabor.

Se puede dar mejor sabor a los medicamentos, siempre y cuando se preserve su integridad. Un truco común consiste en enfriar las preparaciones líquidas. La refrigeración ayuda a mantener la estabilidad de los antibióticos líquidos, y el frío también hace más fácil la deglución del fármaco antes de que se esparza sobre la lengua. Además, reduce el olor del agente. Otros tipos de fármacos líquidos también pueden enfriarse. Sin embargo, se debe asegurar que la refrigeración no destruya la preparación. Por ejemplo, el antibiótico claritromicina puede convertirse en gel si se conserva en refrigeración después de su reconstitución.

Otra opción consiste en mezclar la dosis con algo que tenga buen sabor, como el jarabe de chocolate, el jugo de manzana o de frutas. Sin embargo, se deben investigar los diferentes niveles de pH de los jugos. En algunas ocasiones, no es seguro mezclar los medicamentos con alimentos. Los fármacos no deben añadirse al biberón de un bebé porque se puede pegar en el interior del frasco, o si el pequeño no termina su contenido, no se conocerá la cantidad de dosis administrada. A los niños mayores se les puede dar



una galleta o una bebida fría para reducir el sabor de la medicina. Finalmente, se puede descubrir que los niños evitan, cada vez con mayor frecuencia, las tabletas masticables ya que el sabor permanece en la boca más tiempo que una preparación líquida.

También se puede aconsejar a los padres que pulvericen las tabletas o el contenido de las cápsulas en jugo de manzana u otro alimento suave para facilitar la administración de un fármaco que no está disponible en forma líquida. Pero antes de hacerlo, asegúrese que el medicamento se puede triturar (o abrir) y mezclarlo con un alimento. Por ejemplo, hacer polvo tabletas con cubierta entérica destruye la capa protectora. Específicamente, las cápsulas de omeprazol se deben ingerir intactas, debido a que contienen gránulos con capa entérica que se disuelve en medio alcalino. Sin embargo, cuando esto no es posible, las cápsulas se pueden administrar con un jugo ácido, como el de manzana o de arándano. La ingestión de una bebida como la leche puede aumentar el pH estomacal haciendo que los gránulos se desintegren demasiado rápido para ser efectivos. Se debe enseñar a los niños a deglutir la cápsula entera, porque si se mastica no será efectiva. Vigile que no se presente aspiración cuando el niño mastique el medicamento.

Existe un gran número de instrumentos que facilitan la dosificación. Los cortadores de tabletas son útiles para los padres que necesitan partir las tabletas a la mitad, aunque para pulverizar tabletas es mejor intentarlo con una cuchara. Las jeringas y cucharas con marcas de medición ayudan a evitar derrames durante la administración y sobre todo aseguran una medición precisa. Las cucharas para el té no cubren los 5 ml necesarios para una dosis adecuada. Los dispositivos espaciadores son muy importantes para niños



que requieren medicamentos inhalados. Los inhaladores exigen más destreza de la que pueden tener las manos pequeñas de un niño. Estos instrumentos ofrecen un espacio muerto necesario entre el disparo y la inhalación del medicamento. Una herramienta de mucho valor para el uso de medicamentos inyectables es el inyector automático. Los pacientes presionan un botón que inserta automáticamente la aguja dentro de la piel y con ello, se presenta una alternativa menos estresante que visitar a alguien para que lo haga.

9.2 Vigilancia

Al realizar el seguimiento para observar los progresos de un niño, se pueden identificar rápidamente los efectos adversos y las respuestas inadecuadas de los agentes. Ésto último puede ser consecuencia de que el fármaco no haya sido el óptimo, anomalías metabólicas, una dosis insuficiente, o la falta de apego por parte del paciente a lo prescrito. Se debe conocer el medicamento y al paciente que lo va a tomar. En otras palabras, se debe familiarizar con la farmacocinética del medicamento, la respuesta esperada y las reacciones adversas comunes, de modo que pueda reconocer las respuestas inadecuadas. Se debe anotar cualquier problema anterior que haya tenido el paciente con otros fármacos. Si se sabe que un paciente con disfunción renal está tomando un medicamento que se excreta principalmente por los riñones, se debe vigilar la presencia de los primeros signos de problemas.

Quizá la forma más fácil para vigilar a un paciente consiste en escoger un objetivo clínico que puedan detectar en poco tiempo los padres, y al mismo tiempo aporte algunos datos acerca de la respuesta clínica. Por ejemplo, por lo general la temperatura corporal



se utiliza para evaluar el grado de enfermedad de un niño, pero conocer el nivel de actividad del pequeño puede aportar una aproximación más real. Para el paciente con neumonía, una respiración sibilante puede ser un síntoma razonable que hay que vigilar, así como vigilar los episodios de diarrea en un paciente con infección gastrointestinal. En algunos casos se requerirá que los padres informen al médico si el niño que ha empezado a tomar un estimulante, tiene problemas de sueño, pierde peso o tiene un pulso acelerado.

Se debe recomendar a los padres que estén atentos a la presencia de cualquier signo no específico que pueda sugerir toxicidad. En los bebés que toman teofilina, un signo característico de toxicidad es la irritabilidad GI. El vómito y la agitación no se deben atribuir automáticamente a cólicos, ya que también puede ser evidencia de toxicidad por digoxina. Un aspecto frustrante del tratamiento farmacológico en niños, es reconocer que los más pequeños no pueden avisar la presencia de efectos adversos relacionados con los medicamentos.

Debido a que los cambios bruscos de peso o del balance de líquidos pueden alterar la respuesta a un medicamento, se recomienda pesar a los niños más pequeños, o aquellos que se han deshidratado todos los días de la hospitalización. Entonces, las dosis del medicamento se pueden volver a calcular para detectar cambios significativos.

Se deben vigilar los niveles sanguíneos en pacientes que están tomando medicamentos con índices terapéuticos reducidos, así como en aquellos cuya respuesta



terapéutica está vinculada a concentraciones séricas específicas. Las pruebas de laboratorio pueden guiar al médico dentro del intervalo correcto. Después, si el niño responde bien a la terapia y no muestra signos de toxicidad, no es necesario repetir las pruebas. Sin embargo, una respuesta aparentemente subterapéutica requiere de investigación. Algunas veces, los efectos de un exceso de medicación se pueden parecer a los generados por una cantidad insuficiente de la misma. Al mismo tiempo, las muestras de sangre también pueden revelar si el paciente está tomando o no el medicamento.

Cuando se ordena medir el nivel sérico después del inicio de una terapia, o después del cambio de dosis, no es necesario esperar 4 ó 5 dosis la vida media del agente para tomar una muestra. La dosificación no tiene que ver con la vida media; casi ningún medicamento se dosifica EN base Al número de vidas medias que tenga. Por ejemplo, el fenobarbital tiene una vida media de 1 a 5 días, y no alcanza el estado de equilibrio después de 25 días.

Además, debe obtener la muestra cuando el medicamento esté a su nivel o punto más bajo antes de la siguiente dosis. De otro modo se podrían hacer cambios cuando no se necesitan. Por ejemplo, supongamos que el nivel actual del paciente se obtuvo 2 horas después de una dosis y que la prueba anterior fue realizada entre 6 u 8 horas después de una dosis. El nuevo nivel sanguíneo será naturalmente más alto que los resultados anteriores, pero sin una comparación precisa puede existir confusión de los datos con una evidencia de aumento en las concentraciones séricas.



A veces puede ser necesario medir los niveles de medicamento libre cuando los niveles séricos relativamente normales se acompañen por toxicidad. Esto ocurre cuando algunos pacientes con depósitos bajos de albúmina, toman medicamentos con un alto grado de unión a proteínas. Gran parte del agente no tiene en donde fijarse, lo que produce un exceso en la circulación e induce una respuesta particular. Las elevaciones en los niveles de medicamento libre pueden confirmar este hecho.

9.3 Como tomar medidas de seguridad adicionales

Una prescripción completa y legible reduce el riesgo de un error grave. Cuando se prescriba un medicamento, se debe agregar a la receta el peso y la edad del paciente de tal modo que el farmacéutico pueda comprobar la dosis. Se debe especificar la potencia y la presentación particular que se requiere, y redactar en detalle la dosificación específica; por ejemplo, en lugar de escribir "tomar ½ cucharadita cafetera dos veces al día" escriba "tomar 2.5 ml dos veces al día." Incluso, puede incluir la dosis en mg/kg. Entre más información se aporte, es más probable que el paciente reciba el tratamiento adecuado.

Se deben evitar las abreviaturas en latín. La abreviatura OD es problemática porque puede ser interpretada como otro día, ojo derecho o, dependiendo de cómo está escrito, se puede confundir con qid (cuatro veces al día). La abreviatura QOD, por cada tercer día, aumenta el riesgo de error y no se debe usar jamás. Otro problema importante se presenta con la abreviatura U por unidad. Con frecuencia se confunde con un 0 (cero) o un 4. Además, no se debe poner un punto decimal y un cero después de un número entero, en particular al escribir las dosis pediátricas. El punto decimal se puede perder sobre el renglón, haciendo que el paciente reciba 10 veces la dosis real. Si se prescribe



una dosis que comprende una fracción, tal como 0.125 mg, se debe incluir el cero antes del punto decimal.

Es necesario revisar con regularidad las dosis crónicas para niños; recuerde que los niños pequeños pueden necesitar con mayor rapidez otro régimen. Las actualizaciones repetidas aportan un control continuo de signos y síntomas. No debe escribir una receta que pueda ser surtida más de 3 a 4 veces, a fin de enfatizar que es necesario volver a evaluar al paciente. Esto es importante cuando los pacientes están tomando medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Asimismo, si se ajusta la dosis de un medicamento que se toma en forma crónica, es importante volver a ajustarla cuando se administra un fármaco temporal, así se evitarán interacciones; también asegúrese de ajustar nuevamente la medicación cuando haya finalizado la terapia con el agente temporal.

Un aspecto que con frecuencia se pasa por alto es que las presentaciones de los productos de venta sin receta (OTC) pueden cambiar la formulación sin que se modifique el nombre de la marca; o bien un número de extensiones se pueden agregar a un producto de línea. De vez en cuando, se deben verificar las etiquetas de los medicamentos de venta sin receta para no pasar por alto algún cambio importante. Antes de la consulta, se debe sugerir a los padres que traigan consigo todos los medicamentos, los productos OTC y las prescripciones, para saber exactamente lo que se ha administrado. A medida que crece el número de compuestos potentes disponibles al público, se debe recordar a los padres que los medicamentos no son necesariamente



seguros simplemente porque se venden sin receta. Por ejemplo, los padres pueden administrar demasiado acetaminofén para bajar una pequeña fiebre.

Finalmente, no se debe asumir que los padres comprenden toda la información que se les proporciona. Se les debe orientar verbalmente y ofrecerles información adicional escrita. Se les debe invitar a preguntar y recordarles que pueden llamar al consultorio si tienen alguna pregunta después. Se les debe hacer entender que el descubrimiento de la terapia adecuada puede ser un proceso de ensayo y que un tratamiento que funciona en una etapa puede no ser efectivo en otra.



10. FACTORES QUE INTERVIENEN EN UNA "BUENA PRESCRIPCIÓN"

Los medicamentos pediátricos esenciales son la base para casi cualquier programa de salud pública intencionado a reducir la morbilidad o mortalidad y el gasto farmacéutico puede suponer una alta proporción del gasto total en salud de la población pediátrica de un país.

La resolución de las siguientes variables en la conducta prescriptora de medicamentos pediátricos por parte de los profesionales de la salud, provocaría de forma inmediata una mejora de la calidad terapéutica, además de ahorro y satisfacción en los pacientes pediátricos.

10.1 Ausencia de regulaciones apropiadas.

En cuanto a la reglamentación del registro de medicamentos en el país, hay que tratar de poner mayor atención al enorme vacío que existe puesto que se permite la entrada y comercialización de medicamentos que han sido prohibidos o restringidos en otros países, incluso medicamentos que no se consumen en el país que se producen.

La aprobación de una nueva legislación en la que se establezcan los estándares que tiene que cumplir todo experimento clínico de productos pediátricos medicinales, donde se permita la participación de las personas en estos experimentos garantizando su protección y también armonizar las distintas normativas que se aplican en los países miembros sobre experimentos clínicos, es indispensable.

Así como la implantación de nuevos programas de salud pública importantes que se basen en medicamentos pediátricos esenciales para la supervivencia infantil, cuidados



prenatales, tratamiento de patógenos entéricos y respiratorios, y control de tuberculosis y malaria de pacientes pediátricos para los cuales no hay un tratamiento farmacéutico eficaz.

Los procesos de armonización de la regulación farmacéutica; en los últimos años se ha apreciado un aumento de la prevalencia de falsificaciones y productos sub-estándar en el mercado. Los medicamentos pediátricos falsificados son aquellos que imitan a los auténticos; medicamentos pediátricos sub-estándar son aquellos producidos con poca o ninguna atención a las buenas prácticas de fabricación.

10.2 La integración comercial y económica.

La necesidad de desarrollar investigación sobre medicamentos pediátricos basada en el terreno para determinar su utilización óptima y remotivar los programas de I + D para nuevos medicamentos pediátricos para países en desarrollo y potenciales consecuencias de los recientes acuerdos de la Organización Mundial de Comercio (OMC) sobre la disponibilidad de viejos y nuevos medicamentos pediátricos.

Las donaciones inapropiadas de medicamentos pediátricos. Medicamentos pediátricos de calidad deficiente y falsificaciones; falta de disponibilidad de medicamentos pediátricos esenciales debido una producción fluctuante o a precios exorbitantes

Se deben comercializar medicamentos pediátricos que "han sido objeto de una evaluación específica" para su administración a niños y que, por lo tanto, "pueden responder a los criterios de calidad, seguridad y eficacia, tal y como se exigen para los adultos".



Los ensayos de medicamentos para usos pediátricos no son rentables desde el punto de vista económico para las empresas farmacéuticas, "debido al número reducido de niños afectados por cada patología y en cada categoría de edad" que abarca desde el nacimiento hasta los 16 años. Por ello se requiere una Norma para asegurar que se hagan ensayos de medicamentos que ya están comercializados y que se utilizan en la población pediátrica, especialmente cuando la etiqueta no especifica como debe usarse el medicamento en el niño y puede poner en riesgo a los usuarios del mismo, teniendo en cuenta "las preocupaciones específicas de orden ético" que puedan surgir en este sentido y las normas de protección de menores en relación con la investigación científica médica.

Aquellas pruebas que afecten a niños, como por ejemplo las vacunas, deben estar sometidas a ciertas restricciones adicionales, como el consentimiento, con conocimiento de causa, de los padres o representantes legales del menor y la posibilidad de que éste pueda ser revocado en cualquier momento.

10.3 La inaccesibilidad de las poblaciones más empobrecidas a los medicamentos pediátricos indispensables.

Está claro que los sistemas de determinación de precios de los medicamentos cada vez se alejan más de los mecanismos tradicionales que regulan la oferta y la demanda en los mercados. Por tratarse de productos cuya demanda es generada de manera indirecta (son los prescriptores o dispensadores los que instalan su uso), hace que la industria farmacéutica, no el mercado, "administre" los precios de los medicamentos; es decir, los precios son administrados por las empresas con fines de proteger sus niveles de rentabilidad. Sin embargo, les concierne a los



gobiernos, que deben responder a propósitos sanitarios, establecer políticas de precios que satisfagan las necesidades de toda la población.

Hoy en día, la calidad de los medicamentos pediátricos y, por tanto, su eficacia y seguridad es cada vez menos certera, especialmente para los países más pobres quienes se ven atraídos por medicinas con menor precio vendidas fuera de las farmacias.

Desafortunadamente muchos países en vías de desarrollo no tienen los recursos tecnológicos, financieros o humanos necesarios para poner en práctica estos estándares y algunos países desarrollados son quizás menos estrictos cuando el producto que se fabrica está destinado a la exportación.

10.4 Los efectos negativos de la promoción inapropiada de medicamentos pediátricos.

No sólo subsisten las formas de promoción que han sido utilizadas por la industria, por muchos años, utilizando los medios tradicionales (publicidad por radio, TV, impresos, cara a cara, reuniones, etc.) sino que se está haciendo uso de Internet donde todavía no aparecen claras regulaciones para evitar la promoción inapropiada. Una nueva forma que está siendo utilizada por la industria farmacéutica en los países latinoamericanos es la "promoción de la salud", una nueva modalidad de publicidad que consiste en brindar información -muchas veces sesgada- sobre ciertas enfermedades, dolencias o condiciones naturales de las personas, con el fin de inducir a una consulta médica y solicitar la indicación de un medicamento pediátrico, para "su problema de salud".



10.5 Los altos precios de los medicamentos pediátricos.

Este crecimiento visto en alguno de sus detalles es preocupante desde la perspectiva de los consumidores. Un fenómeno común a los países de América Latina es que el valor de los mercados farmacéuticos nacionales crecen considerablemente, mientras que las unidades vendidas tienen un aumento discreto y hasta disminuyen en algunos casos. Esto significa que el aumento de los ingresos de las compañías farmacéuticas, se hace principalmente en base a los aumentos de los precios y no a la ampliación del consumo de medicamentos. Un estudio realizado por la Oficina regional para Asia y el Pacífico de CI/HAI en 1995, sobre los precios de medicamentos de uso frecuente, encontró que "los precios que pagan los consumidores de bajos recursos en países en vías de desarrollo por algunos medicamentos comúnmente usados son mucho más altos que los precios que consumidores solventes pagan en los países desarrollados por los mismos productos". Además se pone en evidencia diferencias de precios entre los mismos países desarrollados así como al interior del bloque de los países del Sur. De otro lado es frecuente observar que al interior de un país los medicamentos similares tienen precios con una variación muy grande, aún entre los medicamentos de marca.

Esto demuestra que no hay un sólido criterio para la fijación de precios por parte de los productores. Pareciera que la industria fija sus precios de acuerdo a lo que el mercado puede soportar, considerando además mecanismos como la transferencia de precios que influye principalmente en los precios de los productos de compañías multinacionales. "La maximización de las ganancias es el único objetivo de la industria"

Es necesario pues que las políticas y legislaciones farmacéuticas provean mecanismos - de uso público - que permitan establecer la forma en que se definen los



precios de los medicamentos, de manera que se regule, vigile y controle. "El cuidado de la salud - incluyendo los medicamentos - es diferente de otros servicios y bienes; por lo tanto, no se le debe dejar en las manos del mercado".

10.6 Los problemas en la formación de recursos humanos. Detectar la debilidad de la formación profesional en aspectos críticos que tienen que ver con la selección de medicamentos que el paciente va a usar.

El acceso a los medicamentos de las poblaciones pediátricas mejoraría enormemente mediante la investigación de nuevas formas de medicamentos ya existentes (ej. acción sostenida o formulaciones rectal) y el desarrollo de protocolos de tratamiento más sencillos (ej. tratamientos cortos o "una sola dosis"). Este tipo de investigación no se podrá desarrollar a menos que se dediquen recursos técnicos y financieros y, lo que es más importante, a menos que nuevos criterios de eficacia se apliquen al tratamiento en estudio. En las poblaciones pediátricas se debe hacer hincapié en algunos aspectos que deben tenerse en cuenta antes de ordenar un medicamento. Cuando se trata de prescribir medicamentos, frecuentemente se cometen errores en las indicaciones, dosificación o administración de medicamentos en pacientes pediátricos, su metabolismo y excreción son diferentes, por lo que se debe considerar la edad y su etapa de desarrollo para un tratamiento adecuado.

10.7 Las deficiencias en la educación e información a los consumidores.



La información que llega a los profesionales es en su mayoría producida por la industria farmacéutica y no es fácil el acceso a información independiente, científica y completa.

10.8 La falta de transparencia en la regulación farmacéutica.

Los medicamentos - en términos generales - cumplen una función importante en los sistemas de salud. No obstante, al lado de fármacos de probada utilidad, de aceptable seguridad y costo accesible, se encuentran en el mercado productos que no cumplen estos criterios. Pero "el problema no está en unos pocos medicamentos peligrosos promocionados por una o dos empresas farmacéuticas descarriadas; es el resultado inevitable del modo en que está estructurado y opera el mercado farmacéutico". El conflicto de intereses que se presenta alrededor de los medicamentos como herramienta terapéutica o bien de mercado "ha dado lugar a que el sector farmacéutico se encuentre en una disyuntiva permanente entre cubrir una necesidad sanitaria real y asegurar una expansión constante del mercado". La OMS por su lado expresa que "hay un conflicto de intereses intrínseco entre los objetivos legítimos del negocio de los fabricantes y las necesidades sociales, médicas y económicas de los proveedores y del público para seleccionar y usar los medicamentos de la manera más racional". Tomando en cuenta estas consideraciones es que podemos explicarnos que productos intrínsecamente útiles pueden convertirse en problema cuando son mal indicados. Por otro lado, productos nuevos, que no ofrecen ventajas terapéuticas ni mejores rangos de seguridad que los ya existentes, se pueden convertir en problema para los sistemas de salud e individuos debido a sus altos costos.



11. CARACTERÍSTICAS ADECUADAS DE UN MEDICAMENTO DE USO PEDIÁTRICO

11.1 *Maximizar la efectividad*

Éste es el objetivo básico y central del uso de fármacos, modificar el curso natural de la enfermedad disminuyendo su morbilidad y mortalidad con las máximas garantías de éxito. Usar medicamentos pediátricos eficaces, desterrando de la prescripción, todos aquellos medicamentos de eficacia no probada, con indicaciones dudosas o no contrastadas de una forma unánime por la comunidad científica, parece un requisito previo e inexcusable de cualquier abordaje o evaluación de la calidad en la prescripción de los medicamentos pediátricos. Lamentablemente, una gran cantidad de los fármacos usados en nuestro país no cumple este requisito básico, o bien por no haber demostrado adecuadamente su efectividad o por la utilización complaciente e irreflexiva de medicamentos pediátricos eficaces en indicaciones clínicas incorrectas o manipuladas por intereses comerciales.

11.2 *Minimizar los riesgos*

La seguridad en el uso de medicamentos pediátricos debe tener diversos niveles de abordaje. La aparición de efectos graves debe ser minimizada al máximo, y en muchos casos provoca la no aprobación por parte de las autoridades sanitarias de un fármaco cuyo perfil beneficio-riesgo sea inaceptable. Pero también es necesario considerar, en cada individuo, los efectos adversos leves y transitorios que pueden influir de una gran manera en el cumplimiento terapéutico y ser causa de abandono temprano de medicamentos necesarios y adecuados. Acercar al nivel del usuario concreto las reacciones adversas a medicamentos pediátricos, será una forma de mejorar la calidad en



su uso. La minimización de riesgos pasa por la personalización de la prescripción y la valoración de alternativas, es decir individualizando y no automatizando la prescripción de los medicamentos.

Realizar estudios para determinar cómo deben autorizarse los ensayos en niños para las pruebas de medicamentos infantiles y resolver al mismo tiempo los problemas éticos que eso plantea. En la actualidad, se comercializan medicamentos pediátricos que "no han sido objeto de una evaluación específica" para su administración a niños y que, por lo tanto, "pueden no responder a los criterios de calidad, seguridad y eficacia, tal y como se exigen para los adultos". Recordar que "un medicamento administrado a un niño presenta particularidades en términos de farmacocinética, eficacia y efectos secundarios" y exige "una presentación farmacéutica adaptada, que garantice una administración fácil y segura", según se señala en la resolución del Consejo de Ministros de Sanidad, "muy a menudo se recetan medicamentos a los niños fuera del marco de la autorización de puesta en el mercado" y asegura que su seguridad no está suficientemente garantizada en materia de "fármaco vigilancia pediátrica".. Por ello hay que pedir que haya un estudio sobre el desarrollo de la investigación clínica de medicamentos pediátricos en niños, teniendo en cuenta "las preocupaciones específicas de orden ético" que puedan surgir en este sentido y las normas de protección de menores en relación con la investigación científica médica.

La investigación sólo se podrá llevar a cabo si el paciente va a resultar claramente beneficiado con ella. En el caso de los niños, se ha de obtener el consentimiento



informado de los padres o del tutor legal. El consentimiento debe representar el deseo del menor, y puede ser revocado en cualquier momento sin perjuicio para el menor.

11.3 Minimizar los costes

La microeconomía de la salud también debe jugar un papel en la mejora de la calidad de la prescripción de los médicos de pacientes pediátricos que trabajan en el Sistema Nacional de Salud.

11.4 Respetar las opiniones de los pacientes

Los médicos están completamente habituados a impartir «órdenes terapéuticas» de una forma unidireccional sin haber dado la más mínima posibilidad de discutir con el paciente los objetivos del tratamiento, la eficacia esperada, los problemas que puedan surgir, las alternativas en caso de fracaso, etc.

La opinión de los pacientes, ya sea como aliados conformes con la práctica clínica y terapéutica o porque presenten una actitud no grata, debe ser conocida y valorada en su detalle ya que siempre se podrá sacar alguna conclusión provechosa y útil para una reflexión periódica de la prescripción.



12. LOS FACTORES QUE MODULAN LA CALIDAD EN LA PRESCRIPCIÓN DE MEDICAMENTOS PEDIÁTRICOS

Cada acto de prescripción de un médico no constituye un hecho aislado, sino una decisión tomada dentro de un contexto más amplio llamado «cadena del medicamento». Este nombre quiere reflejar la existencia de múltiples, pero concretos factores, que están influyendo en el uso terapéutico de los medicamentos pediátricos. La modificación de alguno o de varios de los factores modifica claramente la calidad de la prescripción, tanto por actuar de una forma educativa, incentivadora, restrictiva o por cualquier otra forma moduladora.

La Administración Sanitaria juega un papel central en la delimitación de la oferta de medicamentos de un país, siendo su estilo y política determinantes en los resultados finales, tanto económicos como de calidad asistencial, que provoquen el uso de los medicamentos.

Otro aspecto controvertido es la existencia y autorización de un gran número de medicamentos pediátricos homólogos, es decir sustancias relacionadas química y terapéuticamente que no presentan diferencias significativas sobre el producto previamente existente.



Los médicos son los ejecutores finales del uso del medicamento pediátrico. Deciden con su criterio qué fármaco usar o no usar diariamente en cada paciente en base a la descripción por parte del paciente, preguntas aclaratorias del médico y/o exploración, presunción diagnóstica y decisión terapéutica.

Todo este proceso de toma de decisiones está basado en un modelo interactivo de múltiples influencias: Administración sanitaria, sistema de financiación del medicamento, formación individual previa y continuada, promoción de la industria farmacéutica, actitud ante el uso de medicamentos, expectativas esperadas ante un tratamiento concreto, expectativas del paciente, presión de los grupos sociales...).

La falta de acuerdo o de idoneidad de prescripción, provoca fricciones en los que el paciente no sabe qué decir ni a quién atender: a su médico o al especialista. Esta gran variabilidad de profesionales constituye una distorsión que debería ser evitada mediante la obligatoriedad de recomendar un medicamento con su denominación común internacional (D.C.I.), y así evitar inducciones comerciales. Cualquier médico de atención primaria que considere, bajo su mejor criterio que una terapia es ineficaz o inadecuada, debe tener la suficiente voluntad para modificar dicha situación, por supuesto, con conocimiento de causa y argumentos científicos. Si estas consideraciones se trasladan al paciente de una forma clara y comprensible, la buena relación entre su médico de familia y él se verá reforzada, y por supuesto, la calidad de la prescripción se verá recompensada.



Los médicos y los farmacéuticos tienen responsabilidades complementarias y cooperativas para lograr el objetivo de proporcionar una terapia medicinal óptima. Ésto necesita comunicación, respeto, confianza y reconocimiento mutuo de la competencia profesional de cada uno. Cuando atiende pacientes el médico se puede centrar en el objetivo de la terapia, los riesgos y beneficios, y los efectos secundarios. Por otro lado, el farmacéutico se puede centrar en el uso correcto, adherencia al tratamiento, dosificación, información sobre precauciones y almacenamiento.

La población es el consumidor final de los productos farmacéuticos, y por lo tanto, es necesario conseguir una mayor corresponsabilidad y participación en su utilización. En este aspecto el *uso correcto de la automedicación* constituye un eje fundamental de las actividades que tiendan a mejorar la calidad del uso de los medicamentos.

El auto cuidado, y dentro de él la automedicación, es un fenómeno común y enmarcado en el comportamiento humano desde el principio de los tiempos, adecuado cuando se realiza bajo condiciones de conocimiento y seguridad correctos, y positivo para la atención sanitaria global de una población. La automedicación la podemos definir de una forma clásica como *«el consumo de medicamentos, hierbas y remedios caseros por propia iniciativa o por consejo de otra persona, sin consultar al médico»*. De esta manera, cualquier medida de tratamiento o alivio desarrollada por el individuo, o en la mayor parte de los casos el entorno familiar, son actividades de auto cuidado que usan diversas medidas terapéuticas, y entre ellas en lugar destacado los medicamentos.



La solución o el alivio de multitud de molestias y pequeños problemas de salud que se presentan a lo largo de la vida, se puede realizar desde la propia autonomía de un individuo o una familia bien informada en el uso de técnicas y de medicamentos útiles y seguros para esta misión. Esta forma independiente de tomar medicamentos, es absolutamente complementaria (y no opuesta) a la labor encomendada por la sociedad a los médicos.



13. CARACTERÍSTICAS ADECUADAS DE UN FÁRMACO

Es imposible establecer una separación clara entre automedicación en la familia y medicación in-correcta prescrita por proveedores de servicios de salud, ya que muchas veces la medicina recetada para episodios previos se vuelve a usar o a comprar. Por otra parte es difícil obtener este tipo de datos, pues las madres saben que no deberían automedicar a los niños. Otras veces el medicamento se pide en la farmacia por recomendación de alguien (quien a su vez lo usó por prescripción médica en algún momento).

Es importante estudiar a fondo la relación de las prácticas en el hogar con las de los médicos, farmacéuticos e instituciones de salud (sobre todo la práctica de acudir al médico pero solamente a comprar la medicina, sin que éste vea al niño) porque, al parecer, éstos están coadyuvando a reproducir las prácticas contraindicadas de manera importante. El estudio acerca de cómo participan los profesionales de la salud en la reproducción de significados dentro de las redes sociales puede servir para que la capacitación que actualmente les proporciona el sector salud se complemente con la educación a la población y se materialice en prácticas que se reproduzcan socialmente y que, en efecto, prevengan la deshidratación en los niños.

Para recomendar el uso de un medicamento en forma de **automedicación** deben ser considerados como:



13.1 Eficaces sobre los síntomas que motivan su empleo, que en general deben ser de naturaleza autolimitada, es decir no tener una evolución progresiva o agravante. La eficacia de los medicamentos depende de una larga cadena de factores: investigación y desarrollo (I+D) de un agente farmacéutico apropiado, fabricación, control de calidad, distribución, control de existencias, información fidedigna para los profesionales sanitarios y para el público en general, diagnóstico, prescripción, acceso financiero, dispensación del medicamento, cumplimiento del tratamiento y fármaco vigilancia. En cada nivel puede surgir un conflicto de intereses entre los grupos implicados, siendo las poblaciones infantiles las primeras víctimas de las consecuencias de la frágil unión entre los eslabones de esta cadena. Hoy en día, poblaciones pediátricas enteras carecen de acceso a medicamentos esenciales de calidad y la situación parece deteriorarse marginalizando aún más a gran parte de la población mundial. Hay que prestar una especial atención al uso inapropiado de los medicamentos y a los factores que están detrás de este problema. Este uso inapropiado se expresa de varias formas, siendo las más frecuentes y reconocidas las siguientes:

- a) Uso de medicamentos pediátricos en situaciones donde no se necesitan;
- b) Uso de medicamentos pediátricos donde está indicada una intervención farmacológica pero se seleccionan fármacos que no son apropiados por falta de eficacia, por su inaceptable rango de riesgo o por ser una terapia cara frente a alternativas disponibles igualmente eficaces y seguras o porque simplemente no están diseñados para atender las necesidades de las poblaciones pediátricas;



c) Uso de los medicamentos indicados pero administrados en formas farmacéuticas inadecuadas, en dosis y/o periodos sub-óptimos;

13.2 Fiables para dar una respuesta consistente y suficientemente rápida para que quien los consume note sus efectos beneficiosos.

13.3 Seguros, ya que deben emplearse en situaciones de buen pronóstico y cuya identificación no sea difícil para el profano. Son enfermedades que por su frecuencia y características son fácilmente diagnosticables. Una calidad deficiente puede ser accidental, sin intención de fraude, pero fallos en la producción o negligencia en los controles, pueden tener consecuencias trágicas.

13.4 De empleo fácil y cómodo para que el usuario no requiera precauciones complejas o poco habituales.

13.5 También deben tener un amplio margen terapéutico -los errores en la dosificación no deben tener repercusiones graves. Los médicos deben advertir a los pacientes, al recomendar un tratamiento, las peculiaridades del mismo y su no reutilización y almacenamiento, salvo autorización expresa. Uno de los mecanismos más habituales de la automedicación, consiste en la nueva toma de medicamentos pediátricos prescritos anteriormente por un médico. El uso de los medicamentos conlleva una responsabilidad compartida entre todas las personas que intervienen en



sus diversas facetas. El consumidor es el último elemento, y a la vez el fundamental, ya que decide finalmente el uso real que da a ese medicamento.

13.6 Las oficinas de farmacia constituyen un punto de referencia imprescindible en el uso de los medicamentos, no sólo como dispensadores de recetas médicas, sino también como administradores de los productos de libre dispensación (sin receta, «over the counter» -OTC-) que juegan un *importante papel en la automedicación*, parte significativa del consumo total de medicamentos en nuestro país. Gestionar adecuadamente la utilización de los medicamentos de venta libre para el uso responsable de la automedicación Y DISUADIR.....



14. PROPUESTAS DE ACTUACIÓN PARA MEJORAR LA CALIDAD DE LA PRESCRIPCIÓN

14.1 La administración sanitaria

- Oferta de medicamentos pediátricos, financiados o no, más seleccionada y racional.
- Mecanismos de gestión, incluido económicos, que incentiven a nivel individual y colectivo el uso racional de los medicamentos pediátricos.
- Limitación de los mecanismos de publicidad y promoción de medicamentos pediátricos por parte de la industria.
- Garantizar vías de información veraz e independiente de carácter institucional.

14.2 Funcionarios de la salud

- Formación continuada sobre terapéutica como responsabilidad de la buena práctica clínica.

La creciente resistencia a los medicamentos, los efectos adversos y la falta de viabilidad de los protocolos actuales señalan la necesidad de una mayor investigación y desarrollo para nuevos medicamentos y para las enfermedades localizadas en los países en vías de desarrollo.



No deben permitirse estudios pediátricos de medicamentos que se usan con frecuencia en niños o que puedan ser de importancia terapéutica en niños en las siguientes circunstancias:

- a) Si el producto no va a ser seguro ni efectivo en la población pediátrica;
- b) Si es imposible o poco práctico hacer estudios en niños; o
- c) Si los intentos de desarrollar una fórmula pediátrica han fallado.

Hay que poner una mayor atención en el lanzamiento de una regulación para proteger a los niños que participan en estudios clínicos y solicitar comentarios de los expertos y de la comunidad en general. La pregunta principal es determinar si la razón riesgo / beneficio.

La aprobación o rechazo de los estudios que incluyan niños de acuerdo al nivel de riesgo. La regla general es que cuando los estudios incluyan sólo a niños sólo se les exponga a riesgos mínimos y que haya consentimiento informado. Ejemplos de pruebas que se adaptan a esta definición son: muestras de orina o heces que requieran cambios mínimos en la dieta o en la vida rutinaria del niño.

- Conciencia crítica y responsable sobre las relaciones con la industria farmacéutica.
- Efectuar Educación Sanitaria sobre medicamentos a la población como parte del acto de prescripción.



14.3 La población

- Favorecer la actitud crítica de consumidor responsable.
- Suministrar a todos los agentes la necesaria educación sanitaria sobre automedicación, cumplimiento de la terapéutica recomendada, etc.

14.4 Las oficinas de farmacia

- Dispensación correcta de los medicamentos OTC.
- Los factores que influyen sobre los diferentes agentes que seleccionan, dispensan y usan el medicamento: En primer lugar, la regulación farmacéutica particularmente en los que se refiere al registro sanitario - va a configurar una oferta más o menos ajustada a las necesidades si dicha regulación se basa o no en criterios necesariamente restrictivos como son eficacia, seguridad, costo y calidad. Por otro lado, los productores y distribuidores farmacéuticos, despliegan incontables prácticas de mercadeo que influyen sobre los prescriptores, los encargados de compras institucionales, los dispensadores y el público en general. Asimismo la formación y la información de los agentes que intervienen en el proceso de decisión es un factor relevante.
- Educación sanitaria a los consumidores.
- Mayor actividad inspectora del cumplimiento de la normativa.



14.5 La industria farmacéutica

Autorregulación de las actividades de promoción y publicidad, en busca dar información fiable y ética. La promoción se refiere a todas las "actividades informativas y de persuasión que realizan los productores de medicamentos con el fin de inducir a la prescripción, el suministro, la adquisición o la utilización de medicamentos". La promoción inapropiada de medicamentos ha llamado a "adoptar medidas apropiadas ... para conseguir que esta publicidad no cause perjuicio a la salud de la población pediátrica, erróneamente inducidos a creer en curaciones rápidas que no son todavía una realidad"

El mercado no puede resolver estos problemas y es la voluntad soberana de los Estados que tiene que asumir el compromiso de establecer las reglas de juego apropiadas.

Las compañías farmacéuticas saben que la promoción de medicamentos pediátricos podría repercutir muy favorablemente en el volumen de venta de medicamentos. A su vez las compañías farmacéuticas repercuten el costo de la propaganda al consumidor.

Búsqueda constante de productos eficaces y útiles, erradicando la gran cantidad de productos de eficacia no probada o dudosa existentes en la actualidad.

La supervisión de la publicidad directa que se realiza a los médicos por parte de la industria farmacéutica debería garantizar que no se incidiera de forma poco ética en las decisiones prescriptoras de los mismos.



También requiere que se hagan ensayos de medicamentos pediátricos que ya están comercializados y que se utilizan en la población pediátrica en niños, especialmente cuando la etiqueta no especifica como debe usarse el medicamento en el niño y puede poner en riesgo a los usuarios del mismo.

Lo que más necesitan los profesionales de la salud y los consumidores es información independiente y completa, la cual debe ser la suministrada por la industria farmacéutica. Esta información independiente y la adecuada promoción de los productores daría como resultado:

- Un avance en el mejor consumo de medicamentos pediátricos;
- El consumo de productos que sean eficaces y necesarios;
- Se gastaría dinero en productos baratos y efectivos;
- El abuso de antimicrobianos con la consecuente disminución de resistencia bacteriana.

Por el lado de los pacientes y consumidores, es urgente el desarrollo de procesos de educación e información que permitan a los pacientes y consumidores decidir responsablemente sobre los medicamentos pediátricos con los que puede automedicarse y también llegue a administrar adecuadamente los medicamentos que le son prescritos y dispensados.



Para que el consumidor pueda juzgar si le conviene o no tomar un medicamento es importante que reciba información completa y objetiva tanto de sus ventajas como de los riesgos. Los consumidores adquieren poca información a través de la propaganda.

Los consumidores no siempre obtienen los medicamentos pediátricos a través de recetas, pueden obtenerlos de sus amigos, familiares o mediante Internet. Los efectos negativos de esta práctica afecta a los pacientes. Algunos médicos se sienten abrumados por las demandas de medicamentos que reciben de los pacientes. Otros médicos acaban dando a los pacientes lo que piden, a pesar de no ser lo adecuado.

El tamaño del mercado está estrechamente ligado al tamaño de la inversión en investigación y desarrollo.

Más de la mitad de medicamentos que se producen anualmente y que pueden utilizarse en población pediátrica carecen de la información necesaria para asegurar el uso apropiado del medicamento en ese grupo poblacional.



16. CONCLUSIONES

- Es indispensable proponer una política de abasto de medicamentos con estudios costo / beneficio tomando en cuenta el concepto de medicamento pediátrico y una política de atención esmerada a los pacientes con una cobertura total a la población pediátrica, así como, nuevas regulaciones dirigidas a asegurar que los proveedores de los servicios de salud tengan la información necesaria para que medicamentos nuevos se utilicen de forma apropiada en los niños. También debe estudiarse cómo deben autorizarse los ensayos en niños para las pruebas de medicamentos infantiles y resolver al tiempo los problemas éticos que eso plantea.

- Se requiere insistir en la necesidad de legislaciones nacionales acerca de la promoción de medicamentos, incluyendo los productos bajo prescripción y los de venta libre, tomando en cuenta los Criterios Éticos de la OMS, así como experiencias reguladoras de algunos países en este campo. También es importante el establecimiento de Códigos de Ética de los cuerpos profesionales o reglamentos en los establecimientos de salud que rijan las relaciones con las compañías farmacéuticas. No menos importante es reforzar la formación de los profesionales con el fin de evitar la influencia inapropiada de la promoción farmacéutica. Así como mecanismos que aseguren, que exista la reglamentación adecuada sobre quién puede prescribir y quién no, se cumpla y que la certificación periódica para ejercer a profesionales y técnicos sea obligatoria.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Abigail Zuger, "Fever Pitch: Getting Doctors To Prescribe Is Big Business," New York Times, Enero 11, 1999, págs. A1, A13.
2. A. Friedman Michael, Janet Woodcock, Murray M. Lumpkin, Jeffrey E. Shuren, Arthur E. Hass, y Larry J. Thompson. The Safety of Newly Approved Medicines: Do Recent Market Removals Mean there Is a Problem? The Journal of the American Medical Association 12 de mayo de 1999 281:1728-1734.
3. Abramson JS, Holland ME. Off label use of antimicrobial agents in infants, children and adolescents: a time for action. *Pediatr Infect Dis J.* 1998;17: 739-744.
4. Alastair J.J. Wood y otros, "Making Medicines Safer -- The Need for an Independent Drug Safety Board," New England Journal Of Medicine Vol. 339, No. 25 (Diciembre 17, 1998), págs. 1851-1854.
5. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. "Inactive" ingredients in pharmaceutical products: update (subject review). *Pediatrics.* 1997;99:268-278.
6. American College of Physicians. Physicians and the Pharmaceutical Industry. *Ann Intern Med* 1990; 112:624-6.
7. Andrew M, Joldal B, Tomson G. Norway's national drug policy. Its evolution and lessons for the future. *Dev Dialogue* 1995;1:27-53.
8. Angeles P, Medina M, Molina JF. Automedicación en población urbana de Cuernavaca, Morelos. *Salud Pública Mex* 1992;34(5):487-590.
9. Arrais PSD, Coelho HLL, Batista MDDS, Carvalho ML, Righi RE, Arnau JM. Aspects of self-medication in Brazil. *Rev Saude Publica* 1997;31(1):71-77.
10. Baos Vicente V. Sin receta. La automedicación correcta y responsable. Ediciones Temas de Hoy. Madrid 1996.
11. Calva J. Antibiotic use in a periurban community in Mexico: A household and drugstore survey. *Soc Sci Med* 1996;42(8):1121-1128.
12. Capella D., Laporte JR, Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos en: Laporte JR y Tognoni G. Principios de Epidemiología del Medicamento. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993. 67-94.
13. Códigos auto-regulatorios de conducta: Self-Regulatory Codes of Conduct: Are They Effective in Controlling Pharmaceutical Representatives' Presentations to General Medical Practitioners
14. Consejo Nacional de Vacunación. Programa de Atención a la Salud del Niño. México, D.F.: Secretaría de Salud, 1997.
15. Consejo Nacional para el Control de las Enfermedades Diarreicas (CONACED). Programa Nacional de Control de las Enfermedades Diarreicas 1993-1994. México, D.F.: Sistema Nacional de Salud, 1993.
16. Council on Ethical and Judicial Affairs of the American Medical Association. Gifts to Physicians from Industry. *JAMA* 1991; 265:501.
17. David W. Bates, "Drugs and Adverse Drug Reactions; How Worried Should We Be? [editorial]" *Journal Of The American Medical Association* Vol. 279, No. 15 (abril 15, 1998), págs. 1216-1217.
18. Direct-to-Consumer Prescription Drug Advertising Builds Bridges Between Patients and Physicians. Alan F. Holmer. *The Journal of the American Medical Association* 281 27 de enero de 1999: 380-382.



19. Durán GL, Frenk MJ, Becerra AJ. La calidad de la conducta prescriptiva en la atención primaria. *Salud Pública Mex* 1990;32(3):181-191.
20. Fraguera J, Mordujovich P, Buschiazzi H. Análisis del gasto y prescripción de AINEs en una obra social a nivel nacional en Argentina. *Boletín de la Asociación Colombiana de Farmacología* 1997; 5
21. Friedman Michael A., Janet Woodcock, Murray M. Lumpkin, Jeffrey E. Shuren, Arthur E. Hass, y Larry J. Thompson. The Safety of Newly Approved Medicines. Do Recent Market Removals Mean there Is a Problem. *The Journal of the American Medical Association* 12 de mayo de 1999 281:1728-1734.
22. Garattini L, Tediosi F. *Social Science and Medicine* 2000; 51 (10): 1505-1515 58. Análisis comparativo de mercado de genéricos en cinco países europeos. *Health Policy* 2000; 51: 149-162 58
23. Gasman N. Políticas farmacéuticas en el contexto latinoamericano. I Conferencia Latinoamericana sobre Políticas Farmacéuticas y Medicamentos Esenciales. México, D.F.: OMS, OPS, SSA, INSP, 1988.
24. González R. et al. Antibiotic prescribing for adults with cold, upper respiratory tract infections, and bronchitis by ambulatory care physicians. *JAMA* 1997; 278 : 901- 4.
25. Goodman y Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. McGraw Hill Interamericana. 9a Ed. México 1996; Vol 1.
26. Grabowski H. The effect of pharmacoeconomics on company research and development decisions. *Pharmacoeconomics*. 1997;5:389-397.
27. Gray R. Verbal autopsy: Using interviews to determine causes of death in children. Baltimore: Institute for International Programs, The Johns Hopkins University, Occasional Paper Series, No. 14, 1991.
28. Improving the Appropriateness of Physician Prescribing Joel Lexchin *International Journal of Health Services* 28 no 2 (1998): 253-267.
29. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. *Censo General de Población y Vivienda*. México, D.F.: INEGI, 1999.
30. International Committee of Medical Journal Editors. Advertising in medical journals and the use of supplements. *BMJ* 1994; 308:1692.
31. Jason Lazarou et al. "Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients," *Journal Of The American Medical Association* Vol. 279, No. 15 (April 15, 1998), págs. 1200-1205.
32. Lalama, M. Terán, R. 1998. *Buenas Prácticas de Prescripción*. OMS/OPS/MSP, Tercera Edición, Quito.
33. *La Ley sobre Fórmulas Infantiles (Infant Formula Act) de 1980, y enmiendas*.
34. Laporte JR, Orme ML. Drug utilization and the teaching of rational drug use. En *MNG Dukes, Drug Utilization Studies, methods and uses*. WHO Regional Publications European Series. Nº 45 . 1993, p. 183-191.
- Hemorragia gastrointestinal y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). *Medicamentos y Salud*. 1997; 1: 12, 13.
- Tognoni G. *Métodos aplicados en estudios descriptivos de utilización de medicamentos. Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Masson Salvat Medicina, 1993;14: 72, 88.



35. Lauridsen E. Medicamentos esenciales: conceptos y estrategias de implantación global. I Conferencia Latinoamericana sobre Políticas Farmacéuticas y Medicamentos Esenciales. México, D.F.: OMS, OPS, SSA, INSP, 1988.
36. Lewis G., Abraham, y John. Harmonizando y compitiendo por la regulación de medicamentos: ¿Qué tan sano es el sistema de aprobación de drogas de la Comunidad Europea? *Social Science and Medicine* 1999 (48): 1655-1667
37. Leyva FR, Erviti EJ, Ramsey J, Gasman N. Medical drug utilization patterns for febrile patients in rural areas of Mexico. *J Clin Epidemiol* 1997;50(3):329-335.
38. Lieberman LM. Selección de la lista de medicamentos esenciales para el sector salud. *Salud Pública Mex* 1985; supl :358-360.
39. Long, James W. and James J. Rybacki. *The essential guide to prescription drugs*. Nueva York, HarperCollins Publishers, 1999. 1088 páginas. 10 East 53rd St.
40. Lozano R. El peso de la enfermedad en México: avances y desafíos. En: Frenk J, ed. *Observatorio de la salud. Necesidades, servicios, políticas*. México, D.F.: Fundación Mexicana para la Salud, 1997:23-61.
41. Mann CC, Plummer ML. La guerra de las aspirinas. Dinero, medicina y 100 años de violenta competencia. Ed. McGraw-Hill / Interamericana de México. México 1994.
42. Martínez H, Reyes H, Tomé P, Guiscafré H, Gutiérrez G. La autopsia verbal: una herramienta para el estudio de la mortalidad en niños. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:57-63.
43. Mathew F. Hollon. Direct-to-consumer Marketing of Prescription Drugs. *The Journal of the American Medical Association* 281, 27 de enero de 1999:382-384.
44. McMurray RJ, Clarke OW, Barrasso JA et al. Gifts to physicians from industry. *JAMA* 1991; 265:501. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud*
45. Medication Errors. Publicado por American Pharmaceutical Association.
46. Joel Lexchin. Mejorar los hábitos de prescribir medicamentos de los médicos (Improving the Appropriateness of Physician Prescribing). *International Journal of Health Services* 28 no 2 (1998): 253-267.
47. Miller LG, Blum A. Physician awareness of prescription drug costs: A missing element of drug advertising and promotion. *J Fam Pract* 1993;36(1):33-36.
48. Morales SD, Espíndola JH, Malgor L, Valsecia M, Aguirre J. Estudios de utilización de medicamentos: prescripción excesiva de vitaminas en la Seguridad Social de la provincia de Corrientes. *Acta Physiol Pharmacol Ther Latinoam* 1997; 47(4): 60.
49. Nebot M, Llauger MA. auto cuidado de los trastornos comunes de salud: resultados de una encuesta telefónica en la población general. *Med Clin (Barc)* 1992; 99:420-424.
50. Nieto-Hernández T, Altimiras J, Buitrago F. Fiabilidad otorgada al Vademecum entre médicos de atención primaria. *Aten Primaria* 1996; 17:247-250.
51. Okum A. Equality and efficiency. The big tradeoff. Washington, D.C.: The Brookings Institution, 1975.
52. OMS/WHO "Investing in Health Research and Development", Geneva, Switzerland, 1996.
53. OMS, 1997. *The Use of Essential Drugs: Seventh Report of the WHO Expert*
54. Organización Mundial y Panamericana de la Salud. "El abuso de la utilización de medicamentos durante la diarrea en niños. Reporte de un seminario taller organizado por el Instituto de investigación Nutricional Lima", Lima, 1992.



55. Paredes P, De la Peña M, Flores GE, Díaz J, Trostle J. Factors influencing physicians' prescribing behavior in the treatment of childhood diarrhea: Knowledge may not be the clue. *Soc Sci Med* 1996;42(8):1141-1153.
56. Pécoul B, Varaine F, Keita M, et al. Long-acting chloramphenicol versus intravenous ampicillin for treatment of bacterial meningitis. *Lancet*. 1991;338:862-866.
57. Pinel J, Varaine F, Fermon F, Marchant G, Marioux G. Des faux vaccins anti-meningocoque lors d'une epidemie de meningite au Niger. *Med Maladies Infect*. 1997; 27:1-563.
58. Brewer Timothy y Graham A. Colditz. Postmarketing Surveillance and Adverse Drug Reactions. Current Perspectives and Future needs. *The Journal of the American Medical Association* 281, 3 de marzo de 199:824-839
59. Prescription Drug User Fee Act requires drug and biologics manufacturers to pay fees for product applications and supplements, and other services. The act also requires FDA to use these funds to hire more reviewers to assess applications.
60. Prescrire International. Meloxicam. Nonsteroidal anti-inflammatory drug. 1997; 6 (30): 100-102.
61. R. Roughton Elizabeth, Andrew L. Gilbert, y Ken J. Haarvey *International Journal of Health Services* 28, no 2, 1998:269-279.
62. Raish DW. A model of methods for influencing prescribing: Part I. A review of prescribing models, persuasion theories and administrative and educational methods. *DICP The A. Pharmacotheor* 1990;244:417-421.
63. Reed MD, Gal P. Principles of drug therapy. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2000:2229-2234.
64. Regulations published to accelerate the review of drugs for life-threatening diseases. 1991.
65. Reséndez C. et al. Reséndez C. et al. Disponibilidad de medicamentos esenciales en unidades de primer nivel de la Secretaría de Salud de Tamaulipas, México.
66. Rey ME, Villabí JR. Impacto potencial de la reforma de la atención primaria sobre la prescripción farmacéutica en España: la experiencia de Ciutat Badía. *Med Clin (Barc)* 1987; 89:141-143.
67. Reyes H, Torné P, Guiscafré H, Romero G, Portillo E, Rodríguez R et al. Autopsia verbal en niños con infección respiratoria y diarrea aguda. Análisis del proceso enfermedad-atención-muerte. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1993;50:7-16.
68. Robles-Silva L, Alcántara-Hernández E, Mercado-Martínez FJ. Patrones de prescripción médica en APS para pacientes con diabetes mellitus tipo II. *Salud Publica Mex* 1993;35(2):161-168.
69. Rosentein E. *Vademecum de bolsillo*. PLM S.A. Santa fé de Bogotá, 1996.
70. Rybacki, James y James W. Long. 1998. *The Essential Guide to Prescription Drugs*. HaperCollins Publishers, 10 East 53rd St. New York, NY 10022-5299.
71. Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud II. México, D.F.: Secretaría de Salud, 1994.
72. Shakoor O, Taylor RB, Behrens RH. Assessment of the incidence of substandard drugs in developing countries. *Trop Med Int Health*. 1997; 2:839-845.
73. Soberón G. El financiamiento de la salud para consolidar el cambio. *Salud Pública Mex* 1987;29(2):169-179.



74. Stuart B, Coulson EN. Dynamic aspect of prescriptions drug use in an elderly population. *Health Serv Res* 1993;28:237-264.
75. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*, 1999-2000. 6th ed. Hudson, Ohio: Lexi-Comp, Inc; 1999.
76. The WHO Position Paper on Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1998;73,64-8.
 - Current status and future priorities for rotavirus vaccines development, evaluation and implementation in developing countries.
 - *Epidemiological Record* 1997;72:73-80. Bresee JS., Glass RI., Ivanoff B., Gentsch JR.
 - Group A and C meningococcal vaccines. *Wkly Epidemiol Rec* 1999;74:297-303.
 - Philadelphia, PA; WB Saunders Company, pp 639-649. Introduction of Haemophilus influenzae type B (Hib) vaccine into developing countries.
 - New strategies for accelerating *Shigella* vaccine development. *WHO Weekly Pneumococcal Vaccines*. *Vaccine*, 1999; 17 : 2207 - 2222. *Wkly Epidemiol Rec*; 74:177-83.
 - Sach DA, Cadoz M. Cholera Vaccines. In Plotkin SA, Orenstein WA eds. 1999. *Vaccines* (3rd ed)
77. Thomas J. Moore y otros, "Time to Act on Drug Safety," *Journal Of The American Medical Association* Vol. 279, No. 19 (mayo 20, 1998), págs. 1571-1573.
78. Tomé P, Reyes H, Rodríguez L, Guiscafré H, Gutiérrez G. Muerte por diarrea aguda en niños: un estudio de factores pronósticos. *Salud Publica Mex* 1996;38:227-235.
79. UNDP "Informe sobre el Desarrollo Humano 1997", Nueva York, USA, 1997, Madrid (España), Mundi Prensa Libros, 1997. WHO, "World Health Report 1998", Geneva, Switzerland, 1998. Oscar Lanza.
80. Varaine F, Keita M, Kaninda AV, et al. Long acting chloramphenicol versus ceftriaxone for treatment of bacterial meningitis in children aged 2-35 months. Paper presented at: Eighth International Congress on Infectious Diseases; May 15-18, 1998; Boston, Mass.
81. Villa S, Guiscafré H, Martínez H, Urbán JC, Reyes S, Lezana MA et al. Muertes en el hogar en niños con diarrea o infección respiratoria aguda después de haber recibido atención médica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:233-242.
82. Wertheimer Albert I. Y Jack E Fincham, compiladores. 1998. *Pharmacy and the U.S. Health Care System* (págs. 557).
83. WHO. *Pharmaceuticals in the Americas*. WHO, Ginebra, 1999.
84. World Health Organization. Fake drugs: a scourge on the system. *WHO Drug Inf*. 1995; 9:127-129.
85. World Health Organization. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva, Switzerland: World Health Organization: 1996. WHO Technical Report Series 863
86. World Health Organization. Recommendations from the ICDRA reinforce the mission of regulatory authorities. *WHO Drug Information*. 1996;4:182-185.
87. World Health Statistics Annual 1996. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.