

REVISTA

# SALUD Y MEDICAMENTOS

Año 18. N° 69. Febrero 2018



SERVICIO  
DE MEDICINAS  
PRO-VIDA

# USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN NIÑOS

# CONTENIDO

## EDITORIAL

EDITORIAL

04

## USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

**USO RACIONAL DE  
MEDICAMENTOS EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

ALBERTO TUTAYA GONZALES

05

**PROBLEMAS DE SALUD  
FRECUENTES EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS**

DRA. CECILIA MENA SAAVEDRA

16

## FARMACOS Y SALUD

**LOS MEDICAMENTOS  
BIOSIMILARES.  
ASPECTOS CLÍNICOS Y  
REGULADORES**

TERAPICS. BOLETÍN DE LA COMISIÓN  
DE FARMACIA N° 14. JUNIO 2017.

INSTITUTO CATALÁN DE  
FARMACOLOGÍA.

37

**AGENTES ANTIBACTERIANOS  
EN DESARROLLO CLÍNICO.**

UN ANÁLISIS DEL PROCESO  
DE DESARROLLO CLÍNICO  
ANTIBACTERIANO, INCLUYENDO  
TUBERCULOSIS.

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA  
SALUD. SETIEMBRE 2017.

46

# CONTENIDO

## SALUD Y SOCIEDAD

### **LA FALTA DE TRATAMIENTOS CONTRA LAS SUPERBACTERIAS ALARMA A LA OMS**

NEW YORK TIMES EN ESPAÑOL.  
02.03.2017

DONALD G. MCNEIL JR.

52

### **EL MUNDO SE ESTÁ QUEDANDO SIN ANTIBIÓTICOS**

MEDSCAPE. 20.09.2017

54

### **¿POR QUÉ ES TAN DIFÍCIL DESARROLLAR NUEVOS ANTIBIÓTICOS?**

TIM JINKS - WELLCOME TRUST 27  
OCTUBRE 2017

57

### **TALCO MINERAL Y CÁNCER DE OVARIO**

### **CONDENAN A JOHNSON & JOHNSON A PAGAR US\$417 MILLONES A MUJER QUE DESARROLLÓ CÁNCER TRAS USAR SUS PRODUCTOS DE TALCO**

BBC MUNDO. 22.08.2017 Y 26.10.2017

60

### **EFFECTOS ADVERSOS. NIFUROXAZIDA Y LEVOTIROXINA**

PRESCRIRE INTERNATIONAL.  
NOVIEMBRE 2017. VOL. 26, N° 187,  
P. 268

65

### **MERCADO DE MEDICAMENTOS CON CUASIMONOPOLIO DE CADENA DE FARMACIAS, POSICIÓN DE DOMINIO Y RIESGO PARA EL ACCESO A LA POBLACIÓN**

67

## MISCELÁNEA

### **LUCHADOR Y PROPULSOR POR EL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN EL PERÚ**

SEMBLANZA DE UN MAESTRO,  
EL DR. GERARDO ENRIQUE  
VALLADARES ALCALDE

70

**Presidenta del Consejo Directivo**  
Dra. Carmela Zumarán Villanueva

**Directora Ejecutiva**  
Lic. Sonia O. Amuy Atapoma

**Director de la Revista**  
Dr. Alberto Tutaya Gonzales

**Consejo Editorial**  
Lic. Sonia Amuy Atapoma  
Dr. Martín Torres  
Q.F. David Vivar Torres  
Dra. Carmela Zumarán Villanueva

**Consejo Asesor**  
Dr. Gianni Tognoni  
Dra. Amelia Villar Lopez  
Dra. Ada Pastor Goyzueta

**Diseño y diagramación**  
Nataly Silva Rodríguez

Hecho el depósito legal en la Biblioteca  
Nacional del Perú N.º 2014-13044

**SERVICIO DE MEDICINA PRO-VIDA**  
Jr. San Martín N°102  
Magdalena del Mar, Lima 17  
t. 2631235  
revistasaludymedicamentos@smprovida.com

**www.smprovida.com**

# EDITORIAL

Con este número de la Revista Salud y Medicamentos, desde Servicio de Medicinas Pro-Vida queremos seguir contribuyendo con un grano de arena al análisis y la reflexión de la situación de los medicamentos y la salud en nuestro país, buscando fortalecer el uso racional de medicamentos y el cuidado integral de la salud y la vida, como derecho y deber ciudadano y social, individual y colectivo.

En la sección Uso Racional de Medicamentos, les presentamos dos artículos enfocados en la población pediátrica, una revisión sobre el uso racional de medicamentos con énfasis farmacológico y una actualización sobre algunos problemas de salud frecuentes, como la fiebre, las infecciones respiratorias agudas altas y la diarrea aguda, que muestran la necesidad de individualizar el abordaje clínico terapéutico en el niño según su etapa de crecimiento y desarrollo, así como la prudencia en la prescripción y uso de medicamentos, por el mayor riesgo de padecer reacciones adversas y errores de medicación con relación a la población adulta.

En la sección Fármacos y Salud, les compartimos una revisión sobre los aspectos clínicos y reguladores de los medicamentos biosimilares del Instituto Catalán de Farmacología, tema de creciente relevancia para nuestro país; asimismo el resumen ejecutivo del importante documento Agentes antibacterianos en desarrollo clínico de la Organización Mundial de la Salud, publicado en inglés en setiembre de 2017, que recomendamos revisarlo en su integridad.

En la sección Salud y Sociedad, se reproducen y comentan algunos temas de repercusión mundial, sobre los antimicrobianos en un contexto de incremento de la resistencia microbiana y del riesgo de regresar a la era pre-antibiótica, sobre la controversia con el talco cuya exposición acumulativa podría tener un rol probable causal del cáncer de ovario. En forma complementaria los efectos adversos de dos medicamentos, uno de uso frecuente pero que no tiene evidencia significativa de eficacia y otro de utilidad en un problema de salud crónico.

Hemos colocado en la sección Miscelánea la semblanza del doctor Gerardo Enrique Valladares Alcalde, por quien tenemos en ProVida, mucho aprecio y buenos recuerdos, al haber sido fundador y director de esta Revista.

Finalmente expresamos nuestra alegría por la visita del Papa Francisco a nuestro país; en el ámbito de la salud compartimos su mensaje para la Jornada Mundial del enfermo de este año en que exhorta a respetar a la persona enferma en su dignidad y se la ponga en el centro del proceso de la atención, enfatiza que la historia del trabajo de la Iglesia respecto a la atención de los enfermos es un legado que ayuda a preservar a los hospitales católicos (y a interpelar a todo establecimiento de salud) del riesgo del “empresarialismo”, que en todo el mundo intenta que la atención de salud caiga en el ámbito del mercado y en consecuencia convertirse en meros negocios que terminen descartando a los pobres.

**EQUIPO EDITOR**

# USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

ALBERTO TUTAYA GONZALES

Desde la segunda mitad del siglo XX se ha desarrollado enormemente la Farmacoterapéutica con la aparición de centenares de nuevos y potentes fármacos de varios grupos terapéuticos frente a una amplia diversidad de enfermedades susceptibles de tratamiento, lo que ha incrementado la importancia de los medicamentos en el proceso salud-enfermedad así como el desafío del uso racional, apropiado o juicioso de medicamentos (URM) en las personas, en los sistemas de salud y en la sociedad en general, cuyo contexto ha cambiado desde hace más de un cuarto de siglo con una mayor influencia del mercado y de su racionalidad en la medicina, la salud pública y la investigación científica, dando lugar a un mayor grado de uso irracional, inapropiado o no juicioso de los medicamentos, tanto por automedicación como por prescripción médica y en consecuencia a fallas terapéuticos (o resultados subóptimos), efectos adversos (incluyendo la resistencia a los antimicrobianos), incremento de los costos del

tratamiento y despilfarro de los recursos financieros personales e institucionales<sup>1</sup>.

En la población pediátrica el URM es un tema crítico, considerando el proceso de crecimiento y desarrollo de los niños cuya vulnerabilidad es mayor conforme el ser humano tiene menor edad. Este artículo en su primera parte se enfocará a la historia del uso de medicamentos en niños cuyas tragedias marcaron el desarrollo de la Farmacoterapéutica y en su segunda parte tratará sobre algunos principios de Farmacología Pediátrica.

## USO DE MEDICAMENTOS EN NIÑOS

### Historia

Desde la antigüedad, la cultura y la ciencia médica occidental consideraron a los niños como “adultos pequeños” por lo que recibieron escasa consideración y prioridad. Ni la civilización

grecorromana ni la medicina europea hasta el siglo XVIII dedicaron atención específica a los niños. Con el desarrollo del conocimiento científico progresivamente se fue comprobando que los niños son muy diferentes a los adultos en los aspectos médicos, conductuales, psicosociales y sociales, reconociendo poco a poco que sus problemas son específicos y propios; recién durante el siglo XIX en su primera mitad se fundaron los primeros hospitales para niños y en su segunda mitad la Pediatría tomó cuerpo como disciplina médica independiente en Europa (Alemania, Francia, Inglaterra) y Estados Unidos. En 1891 Abraham Jacobi afirmó que “los niños no son hombres y mujeres en miniatura, con las mismas clases de enfermedades de los adultos pero en cuerpos pequeños ... ellos tienen su propio horizonte y rango independiente”. En el Perú en la Facultad de Medicina de San Fernando de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos en 1866 se creó la Cátedra de Partos, Enfermedades Puerperales y Niños, en 1896 se fundó la Cátedra de



Pediatría, que se enseñó en el antiguo Hospital de Santa Ana y luego en 1924 en el Hospital Arzobispo Loayza, en 1925 se crea el Instituto Nacional del Niño y en 1929 se inauguró el Hospital del Niño, actualmente Instituto Nacional de Salud del Niño<sup>2,3</sup>.

En la primera mitad del siglo XX la Neonatología se define como especialidad independiente de la Pediatría, ante la creciente evidencia que los neonatos, lactantes y niños son diferentes entre sí, con perfiles propios en los ámbitos médico, conductual, social y cultural. En el ámbito terapéutico la Farmacología Pediátrica es una rama más reciente (el primer libro de texto se publicó en 1979), raramente se incluye en el currículum de estudios de las facultades de Medicina y a nivel incipiente en la especialidad de Pediatría.

El desarrollo de la Farmacoterapéutica en los niños está marcado por una gran serie de desastres terapéuticos por el uso de medicamentos a partir de la experiencia de uso en los adultos a dosis equivalente para niños, junto al desconocimiento de los efectos singulares adversos y tóxicos en los niños –especialmente neonatos– así como a la ausencia de pruebas clínicas experimentales en seres humanos, como se describe en la siguiente tabla:

**Eventos adversos graves y muertes por medicamentos usados en niños<sup>3</sup>**

1901	EEUU	21 niños murieron de tétanos luego de recibir una antitoxina diftérica obtenida de un caballo infectado con tétanos
1937	EEUU	107 niños murieron por recibir un elixir de sulfanilamida 10% que contenía 72% de dietilenglicol
1940	EEUU	Niños presentaron anemia aplásica asociado al uso de sulfanilamida
1951	EEUU	Neonatos prematuros con fibroplasia retrolentel (desde 1942) se identificó como causa el uso de oxígeno a altas dosis. En 1966 además es vinculada a la displasia broncopulmonar
1956	EEUU	Neonatos prematuros con kernicterus y mayor tasa de mortalidad por recibir sulfonamida
1959	EEUU	3 neonatos presentaron síndrome gris y colapso cardiovascular por recibir cloranfenicol
1957 - 1961	Europa y Canadá	Más de 10 mil neonatos (4 mil en Alemania) nacen con focomelia, debido a que sus madres recibieron talidomida en el primer trimestre del embarazo
1971	EEUU	13 niñas con adenocarcinoma vaginal de células claras, se identificó que sus madres recibieron dietilestilbestrol años antes en el embarazo
1973	EEUU	Neonatos con síndrome alcohólico fetal, se identificó que sus madres fueron alcohólicas durante el embarazo
1982	EEUU	Neonatos con síndrome de dificultad respiratoria muy grave y muerte debido a que se les administró alcohol bencílico
1985	EEUU	Neonatos de muy bajo peso con síndrome de ascitis y shock luego de recibir vitamina E

EEUU : Estados Unidos de Norteamérica

Por el gran desastre del dietilenglicol en la sulfanilamida, en 1938 el Congreso de Estados Unidos de Norteamérica (EEUU) aprobó una ley federal sobre alimentos y medicamentos que requirió pruebas de seguridad antes de comercializar medicamentos nuevos, la Food and Drug Administration (FDA) de agencia de vigilancia pasó a ser agencia reguladora<sup>4</sup>. Casi dos décadas después apareció un nuevo fármaco para gestantes con hiperémesis que no fue aprobado por la FDA norteamericana pero lamentablemente fue usado en Europa y Canadá donde causó el gran desastre de la talidomida en miles de niños que nacieron con focomelia. Todo lo anterior ilustra que el principio hipocrático “primum non nocere” (primero no hacer daño) es aún más importante en el uso de medicamentos en niños.

En 1963 Harry Shirkey afirmó que los niños son “huérfanos terapéuticos” y más de medio siglo después todavía se mantiene esta situación. En la actualidad, aunque la mayoría de medicamentos comercializados son usados en pacientes pediátricos, sólo un cuarto de los medicamentos

aprobados por la FDA tienen indicaciones específicas para uso en la población pediátrica.

Los ensayos clínicos usualmente excluyen a los niños por las grandes dificultades metodológicas, éticas y prácticas en su ejecución (por ejemplo limitaciones en el muestreo sanguíneo seriado) por lo cual no se tiene una información precisa farmacológica sobre su rango de dosificación, eficacia, seguridad / toxicidad; en consecuencia la mayoría de medicamentos en los niños aún son usados con

información extrapolada de los adultos e incluso en forma empírica. De otro lado muchos medicamentos ampliamente prescritos para lactantes y niños no están disponibles en el mercado en formas de dosificación o de presentación adecuadas.

En Pediatría, el crecimiento y desarrollo del ser humano involucra cambios complejos en la anatomía, fisiología, bioquímica y conducta, desde el periodo intrauterino, nacimiento hasta la adolescencia, por lo que se han definido los siguientes periodos de la vida:

### PERIODOS DE VIDA DE LOS NIÑOS SEGÚN SU CRECIMIENTO Y DESARROLLO

Etapa intrauterina	Desde la concepción hasta el nacimiento
Neonato Prematuro	Nacido con edad gestacional menor de 37 semanas
Neonato a Término	Nacido con edad gestacional 37-41 semanas, hasta 1 mes
Infante o Lactante	1 mes - 1 año
Niño Pre-escolar	1 año - 5 años
Niño Escolar	5 años - inicio pubertad (aprox. 11 años niñas y 12 años niños)
Adolescente	Pubertad - 18 años



**EN PEDIATRÍA, EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL SER HUMANO INVOLUCRA CAMBIOS COMPLEJOS EN LA ANATOMÍA, FISIOLOGÍA, BIOQUÍMICA Y CONDUCTA**

## PRINCIPIOS DE FARMACOLOGÍA PEDIÁTRICA

La naturaleza, duración e intensidad de la acción medicamentosa depende de las propiedades intrínsecas de un fármaco y de las características del paciente quien recibirá el medicamento. Por ello la farmacoterapia debe ser individualizada

de acuerdo a una serie de variables dependientes del niño, como la edad, el estado de desarrollo orgánico, etc. pueden afectar grandemente la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco.

Se muestran dos ámbitos representativos de los cambios corporales fisiológicos en el ser humano a lo largo de las etapas de su vida<sup>5</sup>:

### CAMBIOS PROPORCIONALES EN COMPOSICIÓN CORPORAL HUMANA %

Edad	Agua corporal total	Agua Extracelular	Agua Intracelular	Proteína	Grasa	Otros
Feto 2-3 meses	90	65	25	4	5	1
Feto a término	75-77	38-42	33-35	10	12	2
Lactante 5-6 meses	60-62	23-25	37	12	24	2
Niño 2 años	60	22	38	15	20	3
Pubertad	60	20	40	20	16	4
Adultez	56-60	18-20	38-40	20	16	4

*Adaptado de Habersang. Pediatric Therapy. 1980.*

### VARIABLES FISIOLÓGICAS DEL NIÑO EN RELACIÓN AL ADULTO<sup>5</sup>

Variable	Neonato	Lactante	Niño
Proteínas totales	Menor	Menor	Equivalente
Albumina	Menor	Equivalente	Equivalente
Globulina	Menor	Menor	Equivalente
Bilirrubina no conjugada	Mayor	Equivalente	Equivalente
Acidos grasos libres	Mayor	Equivalente	Equivalente



Con el crecimiento durante la vida los cambios corporales proporcionales son:

- Disminución del agua corporal total.
- Disminución del agua extracelular.
- Aumento del agua intracelular y las proteínas.

La grasa corporal (o lípidos) aumenta en el tercer trimestre del embarazo y en el primer año de vida con la lactancia materna, luego desde el segundo año de vida disminuye.

La menor concentración de proteínas plasmáticas genera una menor capacidad de fijación de fármacos. En el neonato la barrera hematoencefálica es incipiente por lo que hay mayor permeabilidad para el ingreso al SNC de la bilirrubina no conjugada y de los fármacos liposolubles con mayores concentraciones a nivel cerebral.

La información en la biodisponibilidad, farmacocinética, farmacodinamia, eficacia y seguridad de medicamentos en lactantes y niños es escasa, además que estos criterios pueden diferir marcadamente entre pacientes pediátricos y adultos, así como entre pacientes pediátricos debido a diferencias en edad, función orgánica y estado de enfermedad. La absorción, distribución, metabolismo y eliminación de muchos medicamentos son diferentes en neonatos prematuros, neonatos a término, lactantes y niños mayores.

La Farmacoterapéutica Pediátrica es un campo desafiante y fascinante a la vez, que tiene una serie de enunciados representativos:

### Conceptos claves<sup>6</sup>:

1. Los niños no son “adultos pequeños” y la falta de información sobre diferencias importantes farmacocinéticas y farmacodinámicas ha llevado a diversas situaciones desastrosas en el cuidado pediátrico.
2. En niños las variaciones en la absorción de medicamentos desde el tracto gastrointestinal, sitios de inyección intramuscular y piel son importantes, especialmente en prematuros y en neonatos.
3. La tasa y magnitud del desarrollo funcional orgánico, la distribución, metabolismo y eliminación del fármaco difiere entre los pacientes adultos y pediátricos, así como también entre los grupos de edad pediátricos.
4. La efectividad y seguridad de los medicamentos puede variar entre los pacientes pediátricos y los adultos, así como también entre los grupos de edad pediátricos.
5. Enfermedades concomitantes pueden influir los requerimientos de dosificación para alcanzar un efecto deseado para una enfermedad específica en niños.
6. Uso de dosis basadas en peso de medicaciones para niños obesos puede resultar en terapia farmacológica subóptima.
7. El mito que los neonatos y lactantes no experimentan dolor ha llevado a un manejo inadecuado del dolor en estos grupos de edad pediátrica.
8. Métodos especiales de administración de medicamentos son necesarios para lactantes y niños pequeños.
9. Muchos fármacos necesarios para niños no son disponibles en formas apropiadas de dosificación; así las formas de dosis de fármacos comercializados para adultos pueden requerir modificación para uso en lactantes y niños, necesitando asegurarse de la potencia y seguridad del uso del medicamento.
10. El proceso de uso-medicación en niños es complejo y propenso a errores debido a los múltiples pasos requeridos en calcular, verificar, preparar y administrar las dosis.

## Farmacocinética

**Absorción:** La vía oral-gastrointestinal es la que se usa principalmente en niños, hay tres factores que afectan la absorción de medicamentos a través de la mucosa gastrointestinal:

- Difusión pasiva pH dependiente.
- Tiempo de vaciamiento gástrico.
- Motilidad intestinal.

En los dos últimos se alcanza el patrón adulto entre 6-8 meses edad.

En un neonato a término el pH gástrico está entre 6-8 y a las 24 horas declina a 1-3. En un neonato pretérmino el pH gástrico permanece elevado debido a la secreción inmadura de ácido, así como el vaciamiento gástrico es más lento, lo cual también ocurre cuando el neonato recibe fórmula láctea y no leche humana. Cualitativamente para el nivel de adulto el pH se alcanza a los 2 años de edad y la secreción gástrica a los 5 años de edad<sup>5</sup>.

El tránsito intestinal en un neonato prematuro puede durar 8-96 horas, mientras en el adulto es 4-12 horas. La superficie del intestino delgado como porcentaje de la masa corporal en el neonato y lactante es mayor que en el adulto.

Estudios de biodisponibilidad sugieren que en la mucosa intestinal los procesos del transporte activo de membrana están maduros a los 4 meses de edad.

La vía intravenosa es la más directa, potente y peligrosa; la administración de medicamentos

es por infusión o a velocidad lenta durante unos minutos, para conseguir concentraciones plasmáticas más estables así como evitar hipotensión, inestabilidad vasomotora y menor daño en caso de anafilaxia. Las venas en neonatos y prematuros son más pequeñas, frágiles, de difícil acceso, con mayor riesgo de ruptura, infiltración, extravasación y flebitis.

La vía intramuscular depende del flujo sanguíneo y oxigenación local, masa y tono muscular, presencia de tejido adiposo, cambios vasomotores; no se debe usar en neonatos y se usa con cuidado en lactantes. No es apropiada en deshidratación, desnutrición severa, hipoperfusión o hipotensión.

La vía dérmica es favorecida por la hidratación y perfusión de la piel y es regulada por el grosor del estrato córneo; es muy importante en neonatos especialmente prematuros, a menor edad y tamaño hay mayor superficie corporal por peso, mayor absorción y riesgo de toxicidad.

Otras vías de absorción son ocular, nasal, inhalatoria, rectal, intraósea, intratraqueal, cada una con sus propias características, indicaciones, ventajas y desventajas.

**Metabolismo:** El hígado es el principal órgano para el metabolismo de los medicamentos. Está compuesto por <sup>5,7</sup>:

- **Fase I Oxidación Reducción:** a cargo del Sistema Citocromo P450 (CYP), constituido por centenares de isoenzimas multifuncionales, con enzimas específicas para fármacos que se identifican a determinadas edades.

- **Fase II Conjugación:** a cargo de las enzimas del Sistema Glucoronil transferasa (UGT), además de la glucoronoconjugación también puede haber sulfonación y acetilación.

Fármacos liposolubles no polares son metabolizados por el hígado pasando a ser moléculas más polares e hidrosolubles, con mayor facilidad de transporte por la sangre, para luego ser eliminadas por el riñón.

El tamaño del hígado como porcentaje del peso corporal alcanza su máximo entre 1-3 años de edad. Su maduración funcional llega a niveles óptimos entre 1-10 años de edad en que la depuración plasmática cualitativamente puede ser superior a la del adulto.

Otros órganos como riñón, pulmón, intestino, piel, tienen un rol mucho menor.

**Eliminación:** El riñón es el principal órgano para la eliminación de medicamentos. En tal sentido, su maduración funcional es fundamental. Con respecto al adulto cualitativamente se alcanza similar capacidad de<sup>5,7</sup>:

- Filtración glomerular: 8 a 12 meses de edad (aprox. 120 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>),
- Secreción tubular: 9 a 12 meses de edad,
- Depuración de creatinina: 1 año de edad.

El tamaño del riñón como porcentaje del peso corporal alcanza su máximo entre 2-4 años de edad. Fármacos hidrosolubles se eliminan por filtración glomerular o por secreción tubular.

En general, el tiempo de vida media de los fármacos en el neonato es más prolongado, en la infancia disminuye, en la niñez sigue disminuyendo hasta tener la menor duración, en la pubertad de nuevo se prolonga y llega al nivel adulto. En el neonato y lactante el metabolismo y la eliminación son más lentos que en el adulto, por lo que su uso requiere mayor cuidado y precaución. En un neonato hay mayor riesgo de sobredosificación y por contraste en un niño hay riesgo de infradosificación.

### Pautas de dosificación

No hay una fórmula confiable para convertir las dosis de los fármacos usados en los adultos a las dosis precisas que sean efectivas y seguras en los niños. Los criterios a considerar son:

- Edad
- Peso
- Volumen de distribución -> dosis de carga
- Vida media -> intervalo Depuración -> dosis de mantenimiento
- Superficie corporal: en neonatos y niños tiene buena correlación con la volemia, Gasto cardiaco, agua extracelular, filtración glomerular y secreción tubular. Su fórmula es:

$$\frac{(\text{Peso} \times 4) + 7}{\text{Peso} + 90}$$

### Riesgo del uso de medicamentos en niños

El uso de medicamentos no autorizados para niños o para indicaciones no aprobadas en niños ha sido una práctica prevalente desde el siglo XX, que implica una menor calidad y eficacia con más riesgo, en situaciones como<sup>3</sup>:

1. No encontrar información disponible sobre regímenes de dosificación efectivos y seguros (rango de dosis, intervalo de administración, duración de tratamiento).
2. Tener dilemas éticos en elegir entre usar medicamentos sin aprobación oficial con poca o ninguna información sobre su eficacia y seguridad, o privar al niño de un fármaco que podría ser eficaz aunque no esté aprobado.

3. Informar a los padres que el medicamento prescrito para su hijo no está aprobado oficialmente en niños, o afrontar el conflicto con ellos cuando lean el inserto y lo sepan.
4. Con frecuencia no existen formulaciones de medicamentos o equipos de administración apropiados para niños.
5. No tener información suficiente sobre posibles reacciones adversas o interacciones medicamentosas.

En consecuencia, de acuerdo a estudios de OMS, en relación a los adultos los niños están expuestos a una probabilidad 3 veces mayor de efectos adversos y de errores de medicación potencialmente peligrosos.

### FACTORES DE RIESGO QUE PREDISPONEN A LOS NIÑOS A LAS REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS RAM<sup>3</sup>

#### Fisiológicos

- Edad temprana: prematuros, neonatos, lactantes.
- Cambios progresivos en los parámetros de distribución de los fármacos durante el crecimiento y desarrollo en todos los grupos etarios.
- Menores de 5 años no pueden expresar sus molestias o quejas y las RAM demoran más en ser identificadas.
- Necesidad y dificultad en seguimiento y vigilancia a largo plazo.

#### Concurrentes

- Mayor polifarmacoterapia y mayor riesgo de interacciones.
- Enfermedades congénitas y crónicas con terapias farmacológicas prolongadas.

#### Iatrogénicos

- Uso de medicamentos no autorizados o para situaciones no aprobadas en niños.
- Insuficiente número de especialistas preparados para atender a niños graves.

## 5 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE MEDICAMENTOS

Ante algún problema de salud que requiere tratamiento farmacológico, el enfoque de uso racional de medicamentos (URM) requiere analizar los siguientes criterios de selección

de los fármacos potencialmente útiles a ser prescritos y someterlos a comparación, en orden de importancia<sup>8</sup>:

1

### NECESIDAD

Desde la salud pública los problemas prioritarios de salud de la población y desde la salud de las personas algún problema de salud que según su naturaleza y patogenia está comprobado científicamente que tiene un tratamiento mediante una intervención con un fármaco específico. Por ejemplo, un antibiótico es necesario en una infección bacteriana pero no sirve en una infección viral.

2

### EFICACIA / EFECTIVIDAD

Expresa la capacidad de un fármaco de actuar ofreciendo un beneficio clínicoterapéutico, se evalúa la eficacia en las condiciones ideales de un ensayo clínico y la efectividad en las condiciones reales de un contexto clínico real.

3

### RIESGO / TOXICIDAD

Expresa la capacidad de un fármaco de actuar ofreciendo una probabilidad pequeña de causar efectos adversos o daños / incluyendo graves o tóxicos.

4

### COSTO / EFICIENCIA

A partir de la unidad de dosificación de un fármaco debe tenerse en cuenta el valor del esquema de tratamiento (costo total), vinculado al esfuerzo invertido en dinero, recursos y tiempo, los que condicionan el cumplimiento del tratamiento.

5

### CONVENIENCIA / ACEPTABILIDAD

En la práctica pediátrica por ejemplo el número de veces que se administra un medicamento que puede favorecer o dificultar su cumplimiento / la presentación y el sabor del producto farmacéutico que influye en la aceptación o el rechazo del niño al medicamento.



**Ética e investigación:** frente a un problema de salud que no se dispone de ningún tratamiento cuando surge un medicamento planteado como posible terapia, la investigación tiene varias etapas, una es la fase en personas voluntarias en que la evaluación se realiza mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado en que los efectos se miden comparativamente entre dos grupos, uno que recibe la intervención y otro que recibe un placebo como control.

La evaluación de los medicamentos se sistematizó con los ensayos clínicos aleatorizados y controlados promovidos por Austin Bradford Hill, el primer ensayo clínico controlado fue realizado en Inglaterra en 1948 en pacientes con tuberculosis pulmonar, el grupo de intervención fue estreptomycin y dieta frente al grupo control con dieta; el primer ensayo clínico masivo fue realizado en Estados Unidos en 1954 en 623,972 niños escolares en quienes se probó la vacuna de Jonas Salk a virus vivos contra la poliomielitis<sup>9</sup>. Desde hace un cuarto de siglo la evaluación científica de las intervenciones terapéuticas fue fortalecida y sistematizada con el aporte de la Medicina Basada en la Evidencia<sup>10</sup>, cuyo avance lamentablemente ha sido amenazado y mediatizado por el marketing y la corrupción de la industria farmacéutica<sup>11</sup>.

Frente a un problema de salud que ya tiene un tratamiento farmacológico aceptado disponible y se propone otro fármaco como una alternativa o avance terapéutico, se realiza otro ensayo clínico aleatorizado y controlado en que los efectos se miden comparativamente entre el primer grupo que recibe la intervención con el nuevo fármaco y el segundo grupo que recibe el fármaco estándar como control; si esto no se cumple y sólo se compara con un placebo entonces es un ensayo no ético con fines comerciales, que pretende ingresar una alternativa al mercado, cuya evaluación con frecuencia tiene sesgos, por tanto no es una fuente confiable de sustento.

Si para un problema de salud existen varios fármacos potencialmente útiles como terapia, se debe aplicar cada uno de los criterios de selección descritos para valorar y comparar entre ellos, tratando de definir al de mayor beneficio como medicamento de primera elección, luego vendría un medicamento de segunda elección y después otro medicamento de tercera elección, máximo tres alternativas u opciones de elección profesional terapéutica, lo que permitirá racionalizar la terapéutica, conocer y familiarizarse con las características de los fármacos y sus efectos favorables y desfavorables, en especial sus efectos adversos más comunes o importantes. Hay que enfatizar que ningún medicamento (incluso alimento) es inocuo, al respecto Paracelso en el siglo XVI estableció que “la correcta dosis es lo que diferencia al remedio del veneno”<sup>12</sup>.

**Medicamentos esenciales:** Medicamentos de eficacia, efectividad y seguridad reconocidas, que cubren apropiadamente las principales necesidades sanitarias de la mayoría de la población, a un costo accesible para las personas y la comunidad. En el ámbito de la salud pública y el URM, en 1977 fue elaborada la Primera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales por un comité de expertos internacionales y publicada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), siendo el Perú uno de los países pioneros en su aplicación<sup>13</sup>.

Sin embargo, para el URM en la población pediátrica recién en 2010 fue elaborada y publicada por la OMS la Primera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños, la cual es revisada periódicamente, en marzo 2017 la OMS ha publicado la 6° Lista<sup>14</sup>. Asimismo también son recientes las fuentes de información independientes sobre medicamentos en niños. En 2005 en el Reino Unido se publicó el British National Formulary for Children (BNFC), como referencia estándar para el Servicio Nacional de Salud británico, el BNFC inicialmente era de acceso libre por Internet, en la actualidad se ha publicado la 12° Edición 2016–2017 que está disponible mediante suscripción y tiene actualizaciones mensuales<sup>15</sup>. En Estados Unidos desde 1995 la Universidad de Virginia publica Pediatric Pharmacotherapy en forma mensual, con revisiones e información específica sobre medicamentos en niños, accesible por Internet<sup>16</sup>.

En la siguiente tabla están algunos medicamentos esenciales de la Lista Modelo OMS que por sus propiedades tiene restricciones en niños según la edad:

### MEDICAMENTOS DE LA VI LISTA MODELO OMS DE MEDICAMENTOS ESENCIALES PARA NIÑOS 2017 CON RESTRICCIONES POR EDAD<sup>4</sup>

Atropina gotas oftálmicas	> 3 meses
Benzoato de bencilo loción	> 2 años
Betametasona crema	En neonatos es preferible hidrocortisona
Cefazolina	> 1 mes
Ceftriaxona	> 41 semanas edad gestacional corregida
Doxiciclina	> 8 años; en < 8 años solo infecciones graves que amenazan la vida y no hay alternativa
Fluoxetina	> 8 años
Ibuprofeno	> 3 meses (excepto forma IV para ductus arterioso persistente)
Metoclopramida	No en neonatos
Meropenem	> 3 meses
Ondansetron	> 1 mes
Sulfadiazina de plata crema	> 2 meses
Tetracaína	No en neonatos pretérminos

Otros medicamentos ver en Lista Modelo OMS

Teniendo como referencia la Lista Modelo de la OMS, el Ministerio de Salud desde hace unas décadas ha establecido petitorios de medicamentos, en la actualidad hay un Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud<sup>17</sup>, aprobado mediante Resolución Ministerial N° 399-2015/MINSA, como documento técnico de aplicación obligatoria en todos los establecimientos de salud a nivel nacional. Contiene un total de 738 medicamentos en 32 grupos farmacoterapéuticos.

En forma concurrente contribuye al URM la utilización del nombre técnico del fármaco propuesto por la OMS, la denominación común internacional (DCI) que en la mayoría de casos corresponde con el nombre genérico, para la identificación y prescripción de medicamentos<sup>3</sup>.

La continuidad en la reducción de la mortalidad neonatal, infantil, de menores de 5 años y el tratamiento de los niños afectados por las principales enfermedades son prioridades mundiales expresadas en los Objetivos de Desarrollo del Milenio 4 y 6, actualizados al Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 Agenda 2030, siendo primordial atender la necesidad mundial de medicamentos para niños, persistiendo carencias prioritarias en materia de investigación (no existen medicamentos o se desconoce su eficacia y seguridad en niños), de desarrollo (existen medicamentos, investigaciones y conocimiento pero falta desarrollarlos o adaptarlos en niños) y de acceso (existen medicamentos eficaces y seguros pero no llegan a los niños que los necesitan)<sup>18</sup>.



## Referencias

- <sup>1</sup> Uso racional de medicamentos. Panorama internacional. A. Midzuaray M. Revista Salud y Medicamentos. Año 17. N° 64. Setiembre 2014.  
<http://www.smprovida.com/descargas/revistas/revista64urm04.pdf>
- <sup>2</sup> Aspectos históricos de la enseñanza de la Pediatría y la atención de la salud infantil en el Perú. G.R. Guevara C. Paediatrica 8 (1) 2006.  
[http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Paediatrica/v08\\_n1/pdf/a04.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/Paediatrica/v08_n1/pdf/a04.pdf)
- <sup>3</sup> Selección de Medicamentos Esenciales. Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud. Diciembre 2010. Capítulo 10. Disponibilidad y Selección de Medicamentos para Niños.  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19154es/s19154es.pdf>
- <sup>4</sup> Salud y Sociedad. Elixires, disolventes y la aprobación de la ley federal sobre alimentos, medicamentos y cosméticos de 1938. Wax, Paul M.  
<http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=PAHO&lang=p&nextAction=lnk&exprSearch=21121&indexSearch=ID>
- <sup>5</sup> Neonatal and Pediatric Pharmacology. Therapeutic Principles in Practice. S.J. Yaffe, J.V. Aranda. Lippincott Williams & Wilkins. 3° Ed. 2005.
- <sup>6</sup> Pharmacotherapy. A Pathophysiology Approach. 9° Edition 2014. McGraw-Hill. Chapter 7 Pediatrics. M. Nahata, C. Taketomo.
- <sup>7</sup> Developmental Pharmacology. Drug Disposition, Action and Therapy in Infants and Children. G.L. Kearns et al. Review Article. New England Journal of Medicine; 349: 12, 1157-1167. September 18, 2003.
- <sup>8</sup> Selección de Medicamentos Esenciales. Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud. Diciembre 2010. Capítulo 4. Criterios de Selección de Medicamentos Esenciales.
- <sup>9</sup> Historia de los ensayos clínicos aleatorizados. G. Demirdjian. Pediatría Basada en la Evidencia. Arch Arg Pediatr 2006; 104 (1): 52-61.  
<http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v104n1/v104n1a10.pdf>
- <sup>10</sup> Evidence based medicine – an oral history. R. Smith, D. Rennie. BMJ 2014; 348:g371.  
<http://www.bmj.com/content/bmj/348/bmj.g371.full.pdf>
- <sup>11</sup> Evidence based medicine is broken. D. Spence. BMJ 2014; 348:g22.  
<http://www.bmj.com/content/bmj/348/bmj.g22.full.pdf>
- <sup>12</sup> Toxicología de alimentos. Organización Panamericana de la Salud.  
<http://www.bvsde.paho.org/eswww/fulltext/toxicolo/toxico/1fund.pdf>
- <sup>13</sup> Memoria de la Reunión Internacional Medicamentos Esenciales 30 años contribuyendo a la Salud Pública. Lima Perú 2007. Organización Panamericana de la Salud.  
<http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19937es/s19937es.pdf>
- <sup>14</sup> WHO Model List of Essential Medicines for Children. 6th List. March 2017. Amended August 2017.  
[http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th\\_EMLc2017\\_FINAL\\_amendedAug2017.pdf?ua=1](http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/6th_EMLc2017_FINAL_amendedAug2017.pdf?ua=1)
- <sup>15</sup> British National Formulary for Children. What's new? Medicines Complete  
<https://www.medicinescomplete.com/mc/bnfc/current/whatsnew.htm#news720>
- <sup>16</sup> Pediatric Pharmacotherapy Newsletter. University of Virginia.  
<https://med.virginia.edu/pediatrics/opportunities/pharmacotherapy-newsletter/>
- <sup>17</sup> Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales del Sector Salud. Ministerio de Salud. Perú.  
[http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM\\_399-2015.pdf](http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Normatividad/2015/RM_399-2015.pdf)
- <sup>18</sup> Medicamentos esenciales para niños. Organización Mundial de la Salud.  
<http://www.who.int/childmedicines/targets/es/>

# PROBLEMAS DE SALUD FRECUENTES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS

DRA. CECILIA MENA SAAVEDRA

En concordancia con el artículo anterior, bajo el enfoque del Uso Racional de Medicamentos (URM) se abordarán tres de los más importantes y frecuentes problemas de salud en niños que cotidianamente generan gran demanda de atención en los consultorios y en los servicios de emergencia: fiebre, infecciones respiratorias agudas (rinofaringitis) y diarrea aguda con deshidratación.

## FIEBRE

La fiebre se define como “la elevación de la temperatura corporal mediada por el control del sistema nervioso central, como una respuesta específica ante una agresión determinada”. Comprende una expresión corporal de actividad y respuesta inflamatoria como mecanismo de defensa y protección ante un pirógeno exógeno (virus, bacteria, parásito, hongo, sustancia tóxica, medicamento o cualquier material que sea identificado como cuerpo extraño), con activación leucocitaria y de macrófagos (migración, incremento de la fagocitosis y de la acción enzimática), liberación de pirógenos endógenos (interleukina I, interferón y factor de necrosis tumoral) que actúan en el endotelio del hipotálamo aumentando la producción de prostaglandina E2 y metabolitos del ácido araquidónico, estimulando a las neuronas termorreguladoras a elevar el nivel de respuesta del termostato corporal (área preóptica del hipotálamo anterior).

La fiebre retarda el crecimiento y producción de bacterias y virus, mejora la producción de neutrófilos, la proliferación de linfocitos T y ayuda en la reacción corporal de fase aguda. Hay datos que sugieren que la fiebre ayuda al cuerpo a recuperarse más rápido de las infecciones virales, no hay evidencia concluyente que el tratamiento con antipiréticos con efecto antiinflamatorio incremente el riesgo de complicaciones con cierto tipo de infecciones.

Entonces la fiebre no es una enfermedad primaria, más bien comprende mecanismos fisiológicos que tienen efectos benéficos, sus componentes modulan y potencian la respuesta inflamatoria del organismo para afrontar y controlar una agresión inflamatoria (que puede ser de tipo infecciosa, inmunológica, alérgica, neoplásica)<sup>1</sup>.

La fiebre comprende un síndrome clínico constituido por una serie de síntomas en diverso grado: alza térmica, aumento de la frecuencia cardiaca y frecuencia respiratoria, hiporexia-anorexia, cefalea, escalofríos, mialgias, artralgias, fatiga, irritabilidad, sueño, sed, concentración de la orina, náusea-vómito, delirio febril y mal estado general.

La fiebre es el primer motivo de demanda de atención pediátrica en consultorio y en emergencia, así como de angustia y desesperación en los padres. El temor exagerado a la fiebre ha sido generado por la satanización de sus efectos negativos por los mismos médicos, que puede generar una fobia a la fiebre en los padres e incluso en el personal de salud, lo que debe ser

desmitificado. No hay evidencia que la fiebre por sí misma empeore el curso de una enfermedad o que cause daño cerebral o complicaciones neurológicas a largo plazo, ni que la reducción de la fiebre reduzca la morbilidad o mortalidad de una enfermedad febril<sup>1</sup>.

Como la fiebre tiene un amplio espectro de causas, desde una mayoría de enfermedades banales y autolimitadas hasta enfermedades graves que ponen en peligro la vida, lo más importante y prioritario es realizar una evaluación clínica dirigida y rápida del paciente, independientemente del grado de temperatura que tenga en ese momento, para identificar a los niños febriles que padecen infecciones bacterianas por lo que necesitan tratamiento antibiótico y/o hospitalización, sobre todo a los que padecen compromiso general debido a enfermedad grave quienes requieren atención inmediata, así como diferenciar a los niños febriles que conservan buen estado general por enfermedades banales y autolimitadas<sup>2</sup>.

En la emergencia hay que comprobar la fiebre, desabrigar al niño y luego de 15 minutos volver a tomar la temperatura<sup>3</sup>. Se debe evaluar la magnitud y evolución de la fiebre, la edad del niño, el historial de vacunas, los antecedentes patológicos y/o factores de riesgo de tipo respiratorio, cardiaco, neurológico, etc., uso previo de antitérmicos, antibióticos u otros fármacos. Luego de la evaluación clínica en la mayoría de niños se logra determinar la causa de fiebre, pero en muchos no habrá una causa identificable después de la historia y el examen físico, situación

que excede los límites de este artículo. En los lactantes febriles a partir de 3 meses de edad se puede evidenciar toxicidad clínica con letargia, que consiste en alteración de su interacción con las personas y objetos del entorno, ausencia de contacto visual, de la sonrisa y/o del rechazo mostrando indiferencia a la evaluación médica. En la fiebre inicial o de corta evolución en niños previamente sanos la mejor estrategia es la observación estrecha por los padres en las primeras 24 horas, vigilando la aparición de nuevos síntomas o signos<sup>4</sup>.

La fiebre tradicionalmente se mide con el termómetro de mercurio, pero al ser un metal líquido tóxico está siendo reemplazado en los establecimientos de salud por el termómetro digital. Se considera fiebre a una temperatura rectal o timpánica > 38°C, oral > 37.6°C y axilar > 37.2°C. El grado de fiebre no siempre correlaciona con la severidad de la enfermedad. Si un niño con fiebre conserva un buen estado general, luce bien, está despierto o despierta fácilmente, llanto normal, mucosas húmedas, juega, sonríe, no manifiesta molestias o no parece afectado, no es necesario darle medicamento, sólo debe recibir más líquidos. En contraste si el niño con fiebre está decaído, molesto, irritable, refiere molestias o dolor, entonces es necesario darle un antipirético y luego re-evaluarlo 1 hora después.

El objetivo terapéutico ante la fiebre es:

- Mejorar la comodidad general del niño aliviando el síndrome febril.
- Identificar y tratar su causa en lo posible.

No hay evidencia que el objetivo primario sea disminuir la magnitud de la fiebre ni buscar normalizar la temperatura corporal, por tanto no es apropiado pretender desaparecer, erradicar o prevenir la fiebre, ya que es expresión activa de respuesta inflamatoria y sirve como su indicador evolutivo, entonces el antipirético se indica en forma condicional a la presencia o reaparición de fiebre, no en intervalo regular.

Por ejemplo, en el caso de los lactantes que luego de ser vacunados presentan fiebre su presencia está vinculada a la generación de anticuerpos contra los antígenos del agente causal de la enfermedad por prevenir, se ha encontrado que al usar un antipirético como profiláctico la fiebre post-vacunal disminuye pero reduce la respuesta de anticuerpos contra varios antígenos vacunales pudiendo comprometer la inmunogenicidad<sup>5</sup>.

**Convulsión febril o asociada a fiebre:** es una complicación infrecuente de la fiebre, la convulsión febril simple es generalizada y autolimitada, de duración menor de 15 minutos, con periodo post-ictal corto, con recuperación plena del estado de conciencia, que ocurre en un periodo de 24 horas, en un niño previamente sano y sin ningún tipo de secuela a largo plazo<sup>6</sup>. Afecta a 2-5 % de niños entre 6 meses a 5 años de edad, quienes tienen una predisposición genética (la fiebre es como gatillo para la convulsión) por mayor expresión de genes de respuesta inicial temprana, por lo que es probable la recurrencia. Los antipiréticos no previenen la convulsión febril<sup>2</sup>, si la convulsión es compleja (prolongada más de 15 minutos, focal,

más de una en 24 horas) o recurrente es necesaria la evaluación por un neurólogo pediatra, quien pedirá realizar un estudio de electroencefalograma para determinar la necesidad de usar medicación preventiva anticonvulsivante; si las convulsiones febriles persisten más allá de los 5 años de edad se considera el diagnóstico de epilepsia.

No se debe confundir a la fiebre con dos situaciones excepcionales y muy raras que tienen falla de la homeostasis corporal: la hiperpirexia y el golpe de calor (temperaturas > 41-42 °C) que pueden causar edema cerebral, daño cerebral, convulsiones, deshidratación e incluso la muerte.

**Manejo:** ante un niño febril el primer paso es aplicar medidas no farmacológicas:

**Medios físicos:**

- poner al niño en un ambiente fresco y ventilado que favorece la pérdida de calor por conducción 15%,
- aligerar la ropa que favorece la pérdida por convección 5%,
- desnudar al niño que favorece la pérdida por irradiación 50% y por evaporación 30% (por piel 25% y por vía aérea 5%),
- En caso de fiebre de difícil control puede ser necesario la inmersión, baño de esponja o baño continuo con agua tibia 28-30°C durante 20 minutos,

Es apropiado converger la administración de un antipirético antes del baño para que a su término luego del secado del cuerpo del niño se empalme con el inicio del efecto del fármaco.



**NO APLICAR EN EL CUERPO DEL NIÑO**

Alcohol porque puede haber absorción sistémica por piel y/o inhalación y puede causar toxicidad. Tampoco son necesarios productos tradicionales como Thimolina o Vinagre de Bully pues emiten un olor desagradable pudiendo aumentar la náusea, manchar la piel y la ropa. Estas sustancias además tienen mayor costo y menor disponibilidad.

En la atención de un niño febril con cuidadores angustiados, la forma más rápida de calmar a los padres es indicar un antipirético por vía intramuscular así como la forma más rápida de terminar la consulta es indicar un antibiótico, pero en la mayoría de casos ambas indicaciones son inapropiadas o innecesarias.

## MEDICAMENTOS

El consumo de antipiréticos en niños debe ser orientado por un uso racional ya que es muy amplio su uso y la automedicación. Se debe priorizar la vía oral teniendo en cuenta que el efecto terapéutico aparece en 30 a 60 minutos.

**Paracetamol (acetaminofen):** Es el antipirético de primera línea en niños, su mecanismo de acción es directo en el centro hipotalámico regulador del calor, al parecer por inhibición de la síntesis de prostaglandinas vía enzima ciclooxigenasa I del encéfalo, lo que le da una importante actividad analgésica y antipirética con muy débil actividad antiinflamatoria, sin los efectos clínicos y adversos de los AINEs. Puede usarse en neonatos prematuros desde 28 semanas de edad gestacional. Su dosis es 10–15 mg/kg por vía oral, su vida media es 2–4 horas, puede darse cada 5 a 6 horas, cuatro o máximo cinco veces al día. La dosis diaria máxima está en un rango de 40–75 mg/kg según la edad. Con frecuencia produce náusea y puede ser poco tolerado<sup>7</sup>.

En caso que el niño febril vomite la medicina la alternativa es su aplicación por vía rectal en supositorio a dosis 15–20 mg/kg, con respecto a la vía oral su efecto es más lento pero más prolongado por lo que se puede dar hasta cada 8 horas o tres veces al día. Su uso es condicional a la fiebre cuya duración habitual es uno a cuatro

días. La concentración de paracetamol en gotas es 100 mg/ml y en jarabe es 120 mg/5 ml (algunos productos 160 mg/5 ml) por lo que hay que tener cuidado en no confundir ambas presentaciones con el riesgo de sobredosis al usar gotas en lugar de jarabe.

En algunos niños, su uso repetido puede causar sensibilización, con cierto riesgo de generar atopía (asma bronquial, rinitis alérgica, dermatitis alérgica). No es apropiado su uso crónico porque puede causar nefropatía asociada a analgésicos. Tiene un buen rango de seguridad terapéutica. El 90–95% de su metabolismo está a cargo del hígado mediante el sistema enzimático Citocromo oxidasa CYP450, sustratos 1A2 y 2E1. Se excreta por vía urinaria (90% en metabolitos). La dosis tóxica es 160 mg/kg/día, generando hepatotoxicidad, pudiendo llegar luego de unos días a la insuficiencia hepática y muerte. Su antídoto es la acetil- cisteína<sup>8</sup>.

**Ibuprofeno:** Es el antiinflamatorio no esteroideo (AINE) de elección para la fiebre, sirve como segunda línea luego del paracetamol, se indica en lactantes mayores de 6 meses (la OMS aprobó en mayores de 3 meses), su mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas y tromboxano a través de la ciclooxigenasa I, con buen efecto analgésico y antipirético además de antiinflamatorio. Su dosis es 10 mg/kg, su vida media es 2 horas siendo mayor en lactantes, puede

administrarse cada 6–8 horas, tres o cuatro veces al día; la dosis diaria máxima es 40 mg/kg, que en adolescentes llega a 1200 mg. Su indicación también es condicional a la fiebre. Su metabolismo es hepático mediante el sistema citocromo oxidasa CYP450, sustrato 2C9, su excreción es renal (>99% metabolitos)<sup>8</sup>.

Es el AINE que tiene mejor perfil de seguridad con menor frecuencia relativa de efectos adversos (información extrapolada de los adultos), los comunes son dispepsia, dolor abdominal, rash, y los severos como úlcera péptica, sangrado, perforación gastrointestinal, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad. En algunos niños puede generar o reactivar broncoespasmo. El riesgo de toxicidad es mayor en niños deshidratados en quienes puede disminuir la perfusión renal con riesgo de necrosis tubular aguda e insuficiencia renal, lo que en la mayoría de casos se revierte con la hidratación y la suspensión del fármaco<sup>9</sup>.

En los niños con fiebre de difícil manejo con escasa respuesta al paracetamol, cuando luego de 1 a 2 horas persiste la fiebre > 39°C y el síndrome febril se puede agregar ibuprofeno, hay evidencia que la combinación de ambos fármacos es más efectivo que uno solo de ellos, pero hay preocupación que su uso alternado o combinado genere sobredosis y/o más efectos adversos, hay que tener precaución que el niño no esté deshidratado o no tenga una enfermedad compleja pues puede

incrementar el riesgo de insuficiencia renal. En niños deshidratados la síntesis de prostaglandinas se torna más importante para mantener un flujo sanguíneo renal apropiado y el uso de los AINEs interfiere con los efectos renales de las prostaglandinas<sup>1,3</sup>.

**Metamizol:** Es un AINE derivado de la pirazolona, disponible para vía parenteral con potente efecto antipirético que se usa como último recurso en caso de fiebre alta refractaria a los dos anteriores antitérmicos debido a sus efectos adversos más graves; la administración parenteral permite una acción más rápida siendo más útil en el niño que presenta convulsión febril, con frecuencia se usa en el niño con antecedente de convulsión febril pero no impide su ocurrencia. Se puede indicar en lactantes mayores de 6 meses, en lactantes de 3- 6 meses es restringido y con monitoreo. En el Petitorio Nacional Unico de Medicamentos Esenciales está en forma de ampolla parenteral, la vía intramuscular es apropiada, la vía intravenosa es una opción pero está contraindicada en menores de 1 año. En el mercado hay presentación por vía oral. La dosis del metamizol sódico es 10-20 mg/kg, y del metamizol potásico 17-20 mg/kg, por vía intramuscular el efecto aparece en menos de 30 minutos.

Los efectos adversos (además de los descritos con el ibuprofeno) son: dolor en el lugar de la inyección, hipotermia, hipotensión (mayor en pacientes deshidratados), leucopenia, trombocitopenia, agranulocitosis, anemia aplásica

y reacción anafiláctica (mayor por vía parenteral). En España se ha reportado una incidencia muy baja de agranulocitosis (5-8 casos/millón habitantes/año) y de anemia aplásica (2-3 casos/millón habitantes/año)<sup>10</sup>, pero debe ser tenida en cuenta, mientras en nuestro país la Farmacovigilancia es incipiente y no hay información precisa.

En niños no se utiliza el ácido acetil salicílico por su asociación con la Síndrome de Reye luego de una infección viral aguda.

Los productos antigripales que contienen paracetamol o ibuprofeno no deben ser dados a los niños, por falta de eficacia probada de sus otros componentes así como riesgo de mayor exposición y sobredosis.

### MEDICAMENTOS ANTIPIRÉTICOS EN NIÑOS

Variable	Paracetamol vo	Ibuprofeno vo	Metamizol im
Declinación de temperatura, °C	1-2	1-2	1-3
Tiempo de inicio, h	0.5-1	< 1	0.5
Tiempo de efecto pico, h	2-3	3-4	2-3
Duración de efecto, h	4-6	6-8	6-8
Dosis, mg/kg	10-15 c/5-6 h Rectal 15-20 c/12 h	10 c/6-8 h	14-20 c/8 h
Dosis máxima diaria, niño mg/kg	75 60 neonato a término 40 neonato prematuro	40	50
Dosis máxima diaria adulto, gr	4	2.4	2.5
Edad uso autorizado, m	Desde neonato	Desde 3	Desde 6 3-6 restringido



Variable	Paracetamol vo	Ibuprofeno vo	Metamizol im
Efectos adversos comunes	Náusea, rash, cefalea, aumento de transaminasas	Dispepsia, náusea, gastritis, dolor abdominal, estreñimiento, cefalea, mareo, rash, somnolencia	Las del ibuprofeno más: Dolor local Hipotermia Hipotensión
Efectos adversos graves	Hepatotoxicidad Dosis tóxica 160 mg/kg Antídoto Acetilcisteína	Sangrado GI, perforación GI, úlcera GI, broncoespasmo, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad	Las del ibuprofeno más: agranulocitosis, anemia aplásica, anafilaxia ...

Referencias <sup>7,8,9,10</sup>

## INFECCIONES RESPIRATORIAS AGUDAS ALTAS

Las infecciones respiratorias agudas (IRA) son las enfermedades infecciosas más frecuentes del ser humano; en niños son la primera causa de morbilidad y de mortalidad, así como la primera causa de atención ambulatoria y en emergencia, a nivel mundial. Anatómicamente

las IRA se clasifican entre las que afectan las vías respiratorias superiores (IRA alta) y las vías respiratorias inferiores (IRA baja). En su mayoría son de etiología viral, por lo que generalmente son autolimitadas y no es necesario usar antibióticos. Sin embargo, sus manifestaciones clínicas tienen un espectro muy amplio, desde infecciones leves banales que pueden o no requerir atención ambulatoria hasta infecciones más graves que requieren hospitalización por tiempo variable.

Un agente viral específico puede dar lugar a cuadros clínicos muy distintos, de un lado por ejemplo el virus respiratorio sincitial puede causar desde un resfrío común hasta una neumonía con insuficiencia respiratoria, mientras que de otro lado varios agentes virales pueden dar lugar a síndromes clínicamente semejantes y no diferenciables (por ejemplo rinofaringitis, bronquiolitis y neumonía viral); la gran heterogeneidad de los cuadros clínicos depende también de la edad, estado inmunológico, condición nutricional y antecedentes patológicos del niño, así como de la magnitud del contagio o dosis infectante y las características del ambiente (por ejemplo hacinamiento con contagio intradomiciliario, permanencia en cunas infantiles, estación de invierno). Para el diagnóstico etiológico se dispone de técnicas moleculares para determinados virus pero no de cultivos celulares para todos ellos, por lo que en la mayoría de casos la causalidad de las infecciones respiratorias virales no se puede precisar<sup>11</sup>.

En el primer año de vida el factor protector básico es la alimentación con lactancia humana exclusiva por 6 meses, que puede reducir en 63% el riesgo de IRA alta 12, asimismo puede proteger contra la duración prolongada de la IRA alta y la otitis media recurrente<sup>13</sup>.

## RINOFARINGITIS

La rinofaringitis aguda (RFA) llamada también nasofaringitis, “catarro o resfrío común”, tiene como agentes causales a los virus, que pueden ser entre 200 a 300, el principal rinovirus (30–50% casos), luego coronavirus, influenza, parainfluenza, sincicial respiratorio, adenovirus, enterovirus, etc., afecta frecuentemente a lactantes y niños (6 a 8 episodios anuales), la transmisión viral es por vía aérea mediante partículas emitidas al toser, estornudar, hablar, y por contacto directo con secreciones mediante las manos; los contagios ocurren primero en el ambiente familiar, luego por interacción con mayor número de niños en la guardería y en el colegio hay incremento de la exposición y frecuencia (10 a 12 episodios anuales), como enfermedad universal prevalente forma parte del desarrollo de la inmunidad del niño menor de 7 años<sup>11,14</sup>.

Es una infección autolimitada cuyo periodo de incubación es de uno a cinco días, puede caracterizarse por rinorrea (escurrimiento nasal), congestión nasal, congestión ocular, lagrimeo, estornudo, tos, dolor o irritación faríngea, cefalea, malestar general, hiporexia; uno de cada tres niños puede presentar fiebre que dura 1 a 4 días; puede haber vómito, diarrea, dolor abdominal, puede acompañarse de laringitis o bronquitis. El antecedente familiar de atopía alérgica (rinitis, dermatitis, asma) puede incrementar o prolongar los síntomas. Los factores coadyuvantes son el hacinamiento, la aglomeración en ambientes cerrados, la contaminación ambiental y el humo del cigarrillo.

La RFA genera inflamación y congestión del epitelio de la mucosa del tracto respiratorio alto, edema y vasodilatación de la submucosa, a nivel nasal (cornetes, senos paranasales, coanas, conducto lacrimonasal y congestión conjuntival), faríngeo (nasofaringe, orofaringe, laringofaringe), trompa de Eustaquio hasta oído medio. Los síntomas evolucionan en pocos días, la rinorrea acuosa luego se espesa, se torna amarilla, verde, de aspecto mucopurulento (por descamación del epitelio y presencia de leucocitos, resultado de la mayor respuesta inflamatoria y no significa reinfección bacteriana), alternando con la congestión nasal, la tos al comienzo es seca y luego se vuelve productiva con flema (que no significa que está peor), en los niños dichos síntomas son más intensos en los primeros 3 a 7 días, luego declinan y persisten hasta 14 días (en adultos se autolimita a los 7 días)<sup>11,14</sup>.

En la mayoría de casos de RFA no es necesario acudir para atención médica, pero muchos consultorios y áreas de urgencias están saturados por esta enfermedad, especialmente en lactantes los síntomas de obstrucción nasal, tos y fiebre ya que a la mayoría de madres les angustia que sus hijos tengan estas molestias que generalmente son autolimitadas. Sin embargo, es necesario advertir a los padres que el niño requiere nueva atención médica si la fiebre persiste más de 3 días o empeora, si los síntomas se exacerban o aparecen otros luego de 3 a 5 días, si no hay mejoría después de 7 a 10 días.



### SIGNOS DE ALARMA

Existen situaciones con aparición de signos de alarma en que es necesario acudir a Emergencia<sup>13</sup>:

- Lactante menor de 3 meses
- Niño luce mal, enfermo y decaído
- Niño irritable, llora demasiado y no es consolable
- Niño con decaimiento intenso, somnoliento, luce desorientado o desconectado sin interactuar o sin responder a estímulos
- Niño rechaza el alimento y no tolera líquidos
- Niño con dificultad respiratoria, con respiraciones rápidas y profundas
- Niño con movimiento anormales o convulsiones
- Niño que tiene sangrado en cualquier lugar: nariz, encías, orina, heces, etc.
- Niño que presenta manchas en la piel

**Manejo:** No existe terapia antiviral específica para la RFA ni se requiere ya que generalmente es una enfermedad autolimitada; sin embargo ante el estrés de los padres con gran frecuencia en los niños se usan una serie de medicamentos sintomáticos como antihistamínicos, descongestionantes, antitusivos, expectorantes en diversas combinaciones de antigripales, incluso en productos con venta libre sin receta por lo que los padres o cuidadores pueden creer que son seguros. No hay evidencia científica que justifique el uso de estos sintomáticos ya que pueden tener efectos secundarios potencialmente graves<sup>15</sup>. Dada la falta de evidencia sobre su eficacia y la toxicidad grave asociada con sobredosis, en 2008 la FDA hizo una advertencia de salud pública recomendando que estos medicamentos no sean usados en niños menores de 2 años. Los fabricantes acordaron voluntariamente no recomendar estas medicaciones para niños menores de 4 años.

Estos medicamentos antigripales en niños mayores de 4 años tienen un balance beneficio / riesgo menos desfavorable, algunos estudios muestran cierta eficacia en aliviar algunos síntomas pero en otros estudios no es superior al placebo<sup>14</sup>, de otro lado tenemos el riesgo de efectos adversos comunes como se describe en la siguiente tabla (no incluye efectos adversos graves por sobredosis e ingesta accidental, segunda causa de intoxicación en niños menores de 4 años en España<sup>16</sup>):

**RINOFARINGITIS EN NIÑOS > 4 AÑOS: MEDICAMENTOS SINTOMÁTICOS**

Medicamento	Indicación	Eficacia	Efectos Adversos comunes <sup>8*</sup>
<b>Antihistamínico</b> 1º generación Clorfenamina  2º generación Loratadina 3º generación Desloratadina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rinorrea abundante</li> <li>• Estornudo frecuente</li> </ul>	No clara. En unos estudios es superior y en otros similar a placebo. Rinitis alérgica  Igual a 2º generación	Somnolencia Mareo Cefalea Membranas mucosas secas Secreción bronquial engrosada (c) Estimulación paradójica SNC
<b>Descongestionante adrenérgico</b> Pseudoefedrina Fenilefrina	Congestión nasal, ocular, etc. marcadas	Algo superior a Placebo	Insomnio Cefalea Mareo Estimulación SNC Ansiedad Náusea Boca seca Taquicardia Palpitaciones
<b>Antitusivo</b> Dextrometorfano  <b>Opioide</b> Codeína	Tos exigente, seca e irritativa	No evidencia o similar a placebo	Náusea/vómito Mareo Dolor abdominal Somnolencia Fatiga Aturdimiento Cefalea Sedación Estreñimiento

Medicamento	Indicación	Eficacia	Efectos Adversos comunes <sup>8*</sup>
<b>Fluidificante</b> Ambroxol - Bromhexina Guaifenesina	Fluidificar el moco y mejorar expectoración	No evidencia o similar a placebo	Disgeusia Hipoestesia orofaringe Náusea Vómito Diarrea Dolor abdominal Erupción rash
<b>Mucolítico</b> Acetilcisteína	Disminuir viscosidad del moco	Similar a placebo. En Bronquitis crónica y Fibrosis quística terapia 3-6 meses <sup>17</sup>	Náusea / vómito Urticaria Taquicardia Erupción rash Estomatitis Somnolencia

\* Efectos adversos de antihistamínicos en Sistema Nervioso Central son mayores con la primera generación.

La secreción traqueobronquial (moco o flema) más el componente ciliar son el sistema más importante de aclaramiento y limpieza de las diversas partículas, microorganismos, detritos orgánicos, células, etc. depositadas en la vía aérea. El moco es producido por las células mucosas y serosas del epitelio respiratorio, es una mezcla compleja compuesta por agua (95%), glicoproteínas ácidas (2%), lípidos (0.5-1%), mucopolisacáridos y otras proteínas. La viscoelasticidad de la matriz glicoproteica (fase gel) del moco es un factor decisivo en la sincronización de la motilidad ciliar

y el atrapamiento de partículas, favoreciendo la humidificación e impermeabilización de la mucosa; la viscosidad se relaciona con la cantidad de agua en las capas de moco y la concentración de las glicoproteínas ácidas. En las enfermedades respiratorias hay incremento de la cantidad y viscosidad de la secreción traqueobronquial, con pérdida del número efectivo de cilios<sup>18</sup>. Por tanto, para diluir el moco y favorecer su eliminación lo mejor es preservar la hidratación adecuada, que ayuda a impedir la desecación del moco y disminuir la formación de tapones de flema.

Cuando los lactantes y niños pequeños tienen tos productiva con flema pueden carraspear, deglutir la flema hacia el estómago (si hay vómito tiene aspecto flemoso) y luego mediante el peristaltismo intestinal eliminar la flema en las deposiciones; desde los 5 años de edad los niños son capaces de expectorar después que tosen, los expectorantes no mejoran el mecanismo de la tos y por tanto son innecesarios, siendo la hidratación adecuada el factor principal que favorece la fluidez, movilización y eliminación de las secreciones respiratorias.

La rinorrea y congestión nasal puede ocasionar obstrucción nasal, lo que impide respirar por la nariz, lactar y dormir adecuadamente, generando dificultad respiratoria en lactantes (especialmente en menores de 3 meses que son respiradores nasales), al estar con la nariz tupidada y respirar por la boca pierden los beneficios de la respiración nasal (calentamiento, humidificación, filtración de partículas y depuración microbiana), incrementando el dolor de garganta, el malestar y el riesgo de sobreinfección.

**Solución salina fisiológica:** (cloruro de sodio al 0.9%) sirve para limpiar y permeabilizar las fosas nasales instilando 5-10 gotas (0.25-0.5 ml) en cada fosa nasal, cuatro a seis veces al día, facilitando la limpieza de las secreciones, la mucosidad nasal abundante puede aspirarse con una perilla de hule. No son recomendables las soluciones salinas hipertónicas (como cloruro de sodio al 3%) pues causan mayor irritación y dolor en la mucosa nasal.

La congestión nasal puede aumentar en la noche, aquí puede servir el aire humidificado mediante un baño con agua tibia o inhalaciones de vapor de agua durante 5-10 minutos (con cuidado por riesgo de quemaduras); no es recomendable mayor tiempo por riesgo de absorción excesiva de agua y sobrehidratación, incluso en lactantes pequeños se han descrito casos de hiponatremia dilucional. Asimismo no se deben usar las frotaciones o inhalaciones de ungüentos con alcanfor y mentol que son irritantes de la mucosa respiratoria, aumentan la viscosidad de la flema, pueden generar o exacerbar broncoespasmo, se han descrito incluso quemaduras corneales con vaporizaciones de alcanfor, siendo sustancias lipofílicas atraviesan las membranas celulares, pueden difundirse por sangre, ingresar al sistema nervioso central y causar depresión neurológica, el alcanfor es más peligroso, se reportaron lactantes menores que presentaron convulsiones<sup>19,20</sup>.

El reposo que requiere el paciente está vinculado a la fiebre o a cuán enfermo se siente; si el niño está afebril y tiene buen estado general puede realizar actividad física normal.

El uso de antibióticos está contraindicado, no tiene acción sobre los virus, no cura ni modifica la evolución de la infección, no previene las complicaciones, no evita que se contagien otras personas; por el contrario se expone potencialmente a los efectos adversos, entre ellos se altera la flora o microbioma normal al matar a las bacterias sensibles, puede generar cepas bacterianas resistentes, incrementar la resistencia microbiana y favorecer la sobreinfección por otros agentes patógenos (bacterias y hongos)<sup>21</sup>.

Hay que tener clara la evolución natural de la rinofaringitis para estar vigilantes de la prolongación o intensificación de los síntomas como posible evolución hacia sobreinfección bacteriana, tales como la faringoamigdalitis, la sinusitis o la otitis media aguda.

## DIARREA AGUDA

La diarrea aguda (DA) en niños es una de las enfermedades más comunes y la segunda causa de morbilidad y mortalidad en el mundo, especialmente en países subdesarrollados.

La DA se define como el incremento en el contenido de agua, volumen y frecuencia de deposiciones al día (3 veces o más, en lactantes considerar que la frecuencia normal previa puede ser un número mayor) con una disminución en su consistencia (heces pierden su forma o en lactantes se tornan más líquidas), de inicio súbito, que comprende un incremento de la pérdida corporal de agua e iones (electrolitos) por el tracto digestivo. Se puede acompañar de otros síntomas como dolor abdominal, fiebre, náusea, vómito (que aumenta las pérdidas de agua y electrolitos), hiporexia, sed aumentada. Generalmente es un proceso autolimitado con una duración habitual menor de 7 días, con un máximo de 2 semanas. Su complicación principal y predominante es la deshidratación<sup>22,23</sup>.



**NO SE DEBEN USAR LAS FROTACIONES O INHALACIONES DE UNGÜENTOS CON ALCANFOR Y MENTOL QUE SON IRRITANTES DE LA MUCOSA RESPIRATORIA.**

La causa más frecuente de la DA es la infección gastrointestinal de etiología viral, bacteriana o parasitaria que produce una gastroenteritis o inflamación de la mucosa gástrica e intestinal. Las DA acuosas generalmente son de etiología viral (rotavirus en primer lugar) por lo que no es necesario indicar antibióticos. Tampoco son apropiados los “antidiarreicos”.

En los niños, frente a la DA el principal factor protector es la alimentación exclusiva con lactancia humana por 6 meses en que inicia la alimentación complementaria, la lactancia sigue entre 6-12 meses y puede extenderse hasta 2 años de edad; la lactancia humana reduce en 64% la incidencia de DA<sup>12</sup>, de otro lado el principal factor preventivo social es habitar una vivienda con acceso a agua potable y desagüe. Los factores de riesgo son ausencia de lactancia humana, prematuridad, alimentación complementaria antes de 4 meses de edad, saneamiento ambiental deficiente, pobreza, ignorancia, madre adolescente o analfabeta<sup>22</sup>.

Los lactantes alimentados con leche humana exclusiva en los primeros 6 meses de vida normalmente tienen deposiciones más frecuentes, de color amarillo, de consistencia semilíquida y con presencia de grumos; si se tiene acceso a agua segura y eliminación apropiada de excretas, si se cumple con un adecuado cuidado materno e higiene se reduce al mínimo el riesgo de padecer diarrea. En contraste, los lactantes que no reciben leche humana y son alimentados con fórmula láctea sus deposiciones son menos frecuentes, más consistentes, tienden a tener más flatos y padecer

estreñimiento; asimismo la exposición al biberón y su manipulación frecuente generan alto riesgo de contaminación y contagio. En estos lactantes se ha calculado que tienen un riesgo hasta 8 a 10 veces mayor de enfermarse con diarrea comparado a los lactantes alimentados exclusivamente con leche humana.

En la historia clínica hay que preguntar y valorar los siguientes aspectos<sup>23</sup>:

- Factores de riesgo a considerar: prematuridad, lactante menor de 3 meses de edad, no lactancia humana, anemia, desnutrición crónica, enfermedades previas, inmunosupresión, etc.
- Historia familiar de gastroenteritis o contactos con personas afectadas.
- Edad (en lactantes el agente causal más frecuente es rotavirus)
- Ingesta de alimentos en la calle o posiblemente contaminados (huevos, pollos)
- Introducción de alimentos nuevos
- Ingesta previa de medicamentos (antibióticos, laxantes, etc.)
- Características de las deposiciones (aspecto líquido-semilíquido, color, presencia de moco, sangre, restos alimentarios)
- Características de los vómitos (acuoso, flemoso, lácteo, alimentario, color)
- Características de otros síntomas (fiebre: magnitud y uso de antipiréticos, dolor abdominal, síntomas respiratorios que orientan a causa viral, etc.)

En niños con diarrea y vómito además de la mayor pérdida de agua y electrolitos puede agregarse disminución de la ingesta de líquidos, lo que acentúa un balance hídrico negativo; una gran pérdida de agua y electrolitos conlleva a un trastorno hidroelectrolítico con un cuadro clínico de deshidratación, a mayores pérdidas mayor intensidad y mayor gravedad. La respuesta inicial del organismo es con incremento de la sed ingiriendo más líquidos para recuperar las pérdidas, asimismo disminuye la diuresis, si el niño no ha miccionado desde hace más de 6 horas es signo de deshidratación.

El ser humano en relación a su constitución orgánica y a su peso total, a menor edad tiene un mayor porcentaje de agua corporal total (60% adulto, 80% neonato) y de recambio involucrado en el balance hídrico diario (3% adulto, 15% lactante) por lo que en un niño que padece aumento de pérdidas (diarrea y vómito) hay mayor probabilidad de deshidratación, lo que puede amenazar la vida de un lactante o niño pequeño con mayor probabilidad de letalidad que el proceso infeccioso subyacente.



**Deshidratación:** al examen clínico se deben identificar los signos presentes según el grado de deshidratación, conforme se describe en la siguiente tabla:

**EVALUACIÓN CLÍNICA DEL ESTADO DE HIDRATACIÓN DEL NIÑO**

Signos clínicos	Situación A	Situación B	Situación C
<b>Observe:</b>			
<b>Aspecto general</b>	Bien, alerta	Intranquilo, cansado, irritable	* Letárgico # hipotónico
<b>Fontanela anterior °</b>	Normal	Hundida	Muy hundida
<b>Ojos</b>	Normales	Hundidos	Muy hundidos
<b>Llanto con lágrimas</b>	Presentes	Disminuidas	Ausentes
<b>Boca y lengua</b>	Húmedas	Secas	Muy secas
	Normal, puede rehusar líquidos	Sediento, bebe con avidez	* Dificultad en beber o no puede beber
<b>Respiración</b>	Normal	Normal, taquipnea	Lenta y profunda
<b>Examine:</b>			
<b>Perfusión llenado capilar</b>	Normal, Inmediato, < 1 seg.	Fría 1 - 2 segundos	Cianosis distal * > 2 segundos
<b>Turgencia cutánea signo del pliegue</b>	Desaparece rápidamente	Desaparece lentamente	* Desaparece muy lentamente > 2 seg.
<b>Pulso radial</b>	Normal	Rápido y algo débil	Muy rápido, débil, filiforme, impalpable
<b>Frecuencia cardiaca</b>	Normal	Aumentada	Muy aumentada
<b>Intensidad de ruidos cardiacos</b>	Normal	Normal	* Disminuida
<b>Diuresis</b>	Normal	Disminuida	Mínima o ausente
<b>Presión arterial</b>	Normal	Normal límite inferior	Hipotensión

Signos clínicos	Situación A	Situación B	Situación C
<b>Determine:</b>			
<b>Grado de Deshidratación</b>	Sin signos <b>Leve</b>	Si tiene 2 o > signos: <b>Moderada</b>	Si tiene 2 o > signos incluso 1 con *: <b>Grave con Shock</b>
<b>Pérdida de peso Lactante</b>	< 5%	5-10%	> 10%
<b>Niño mayor</b>	< 3%	3-9%	10% a >
<b>Tratamiento:</b>			
<b>Rehidratación</b>	Oral en casa	Oral en Unidad de Rehidratación Oral	Intravenosa y Hospitalización

Basado en referencias <sup>23,24,25,26</sup>

# En > 3 meses de edad

° Lactantes

Desde el criterio hidroelectrolítico, la deshidratación puede ser de tres tipos<sup>23</sup>:

- Isotónica o isonatémica, como consecuencia de las pérdidas de agua y de electrolitos en similar proporción (Sodio 130-150 mmol/l, Osmolaridad 280-300 mOsm/l), es la más frecuente.
- Hipotónica o hiponatémica, en que proporcionalmente las pérdidas de electrolitos son mayores que las de agua (Sodio < 130 mmol/l, Osmolaridad < 280 mOsm/l), en que el riesgo de hipovolemia y shock es más importante.

- Hipertónica o hipernatémica, en que proporcionalmente las pérdidas de agua son mayores que las de electrolitos (Sodio > 150 mmol/l, Osmolaridad > 300 mOsm/l), en que los síntomas neurológicos pueden ser más frecuentes (fiebre, irritabilidad y convulsión).

Estos tipos de deshidratación se identifican en el paciente hospitalizado, con un manejo diferencial de reposición hidroelectrolítica, que es tema de otra revisión.

La DA con deshidratación afecta la homeostasis del organismo, causando acidosis metabólica por varios mecanismos<sup>27</sup>:

- Aumento del catabolismo proteico con incremento de H<sup>+</sup> en el líquido extracelular, que es mayor al haber ayuno y fiebre.

- Pérdida intestinal mayor de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.
- Disminución de flujo sanguíneo renal y filtración glomerular por menor volemia, con menor acción renal para excretar la carga ácida o retener bicarbonato.

La acidosis metabólica trae aumento de cuerpos cetónicos y mayor acción estimulante al centro del vómito en SNC.

El equilibrio ácido-base se sustenta en una adecuada hidratación y ventilación, con la interacción del sistema ácido carbónico-bicarbonato y el mantenimiento del pH, relacionada a la Ecuación de Henderson-Hasselbach:



Por lo que en un paciente sin antecedentes de enfermedad crónica pulmonar o renal, la rehidratación apropiada con agua y electrolitos sea oral o intravenosa resuelve el trastorno hidroelectrolítico, la acidosis metabólica y las alteraciones asociadas, por lo que no es necesario ni apropiado administrar bicarbonato pretendiendo corregir directamente el pH, pudiendo generar mayor acidosis intracelular.

En la patogenia de la diarrea aguda infecciosa y la deshidratación en niños, según su etiología existen tres tipos principales de diarrea: a. viral (ej. Rotavirus), b. bacteriana por enterotoxina (ej. E. coli) y c. bacteriana por Vibrio cholerae, que tienen importantes diferencias en la magnitud de

las pérdidas principalmente de sodio, como se describe en la siguiente tabla:

**COMPOSICIÓN DE ELECTROLITOS / IONES EN HECES Y EN DIARREA**

Electrolito	Normal		Cólera		E. coli enterotoxigénica		Rotavirus
	Adulto	Niño (lactante)	Adulto	Niño	Adulto	Niño	Niño
Sodio	31	46 (19-26)	124-140	88-101	97	53-56	37-40
Potasio	75	91 (49-61)	13-20	27-30	30	25-37	38
Cloro	16	(15-28)	90-104	86-92	66	24-55	22
Bicarbonato	40	-	41-48	32	37	14-18	6

El sodio es el catión principal del líquido extracelular y el potasio del líquido intracelular, ambos interactúan con el anión principal que es el cloro constituyendo los tres componentes críticos del transporte activo en las membranas celulares. El sodio es el principal protagonista del transporte entre la célula y su entorno (medio interno) a través de la membrana celular que contiene glicoproteínas como canales iónicos, encargados del transporte activo acoplado a nutrientes como monosacáridos (glucosa, galactosa), aminoácidos, péptidos, etc., el intercambio iónico con H<sup>+</sup> favorece su ingreso, con el mantenimiento de los gradientes eléctricos y de concentración entre los

espacios extracelular e intracelular por acción de la enzima Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPasa en la membrana basolateral del enterocito.

En el borde en cepillo de la membrana celular del enterocito existe una glicoproteína (SGLT1 o GLUT1) que permite el cotransporte sodio-glucosa. El descubrimiento de que en el intestino delgado el transporte molecular de sodio y de glucosa está acoplado (se pensó que la glucosa acelera la absorción de agua y solutos pero en realidad el sodio favorece la absorción de glucosa y otros nutrientes) y permanece intacto en la diarrea aguda constituyó la base fisiológica de la Terapia de Rehidratación Oral (TRO), que fue considerado

el avance médico más importante del siglo por la revista Lancet (1978), lo que se demostró con su difusión y uso a nivel mundial que logró disminuir grandemente la mortalidad por diarrea y deshidratación en niños menores de 5 años (se ha calculado de 4.6 millones de muertes en 1980 a 1.3 millones en 2008)<sup>27</sup>.

En el Perú desde 1980 se difundieron los sobres de SRO y se formaron las Unidades de Rehidratación Oral (URO) en los establecimientos de salud y en las comunidades con participación de promotores de salud; esta experiencia positiva contribuyó en gran parte a la recuperación de más del 99% de los pacientes afectados por la gran epidemia de cólera que padecimos entre 1991 a 1993.

**TERAPIA DE REHIDRATACIÓN ORAL**

Desde hace casi 4 décadas la TRO se ha convertido en la piedra angular del tratamiento de la DA, con eficacia y seguridad, constituyendo un gran avance para la recuperación de la hidratación y la salud del paciente excepto en caso de deshidratación grave.

Ante un niño que padece DA con deshidratación el objetivo terapéutico es restablecer la hidratación mediante la administración de las soluciones de Sales de Rehidratación Oral (SRO). En presentación de sobre es más asequible pero requiere tiempo para preparar y diluir en 1 litro de agua hervida, que conlleva un pequeño riesgo de errores, en presentación líquida de envases de 1 litro es más costoso pero su uso es directo.

**SRO OMS I estándar:** fue establecida a partir de la importante intervención con rehidratación oral en epidemias de pacientes con diarrea por *Vibrio cholerae* en Bangladesh en 1971, con relativamente alto contenido de sodio y ligeramente hiperosmolar respecto al plasma; por su gran impacto fue recomendada durante más de 25 años para tratar la deshidratación secundaria a diarrea aguda de cualquier etiología y en individuos de cualquier edad, lo que contribuyó a una dramática disminución de la mortalidad de millones de pacientes por enfermedad diarreica. Sin embargo, se evidenciaron una serie de problemas y limitaciones, los dos más importantes son:

- cantidad de sodio relativamente alta (90 mmol/l), con un riesgo de hipernatremia en diarrea viral o de bajo gasto fecal,
- osmolaridad relativamente alta (331 mOsm/l), que influye en el aumento del volumen, la duración de la diarrea, así como la frecuencia de vómito,

principalmente en lactantes y niños pequeños, con persistencia de la deshidratación que conlleva a una mayor necesidad del uso de hidratación intravenosa<sup>27</sup>. Al respecto los pediatras en Estados Unidos y Europa recomendaron que la SRO contenga menor cantidad de sodio y menor osmolaridad (60 mmol/l y 250 mOsm/l, respectivamente).

Por estos problemas durante dos décadas se realizaron diversos estudios para mejorar la

composición de la SRO, los que en 2001 fueron evaluados en una reunión internacional conjunta OMS-UNICEF llegando a la conclusión que la eficacia de la SRO mejora cuando disminuyen el sodio a 60-75 mmol/l, la glucosa a 75-90 mmol/l y la osmolaridad a 215-260 mOsm/l; en los estudios en niños con diarrea aguda infecciosa viral o bacteriana no colérica (más prevalentes) se evidenció una significativa reducción en el volumen de heces (20%), del vómito (30%) y de la necesidad de hidratación intravenosa (33-35%), con mayores tasas de recuperación clínica y menor riesgo de mortalidad<sup>27,28</sup>.

**SRO OMS II de osmolaridad y sodio reducidos:** establecida a partir de las modificaciones de

la SRO I ya descritas, más el reemplazo del bicarbonato por el citrato (mayor estabilidad de la solución con un pH más fisiológico), resultando una solución de mayor eficacia y menor riesgo como terapia de rehidratación frente a la diarrea aguda viral y bacteriana no colérica que se acerca más a la composición de las SRO de las entidades pediátricas norteamericana y europea, cuyas poblaciones de niños padecen diarrea aguda principalmente viral y en menor frecuencia bacteriana no colérica. De otro lado se incrementó un poco el riesgo de hiponatremia sin relevancia clínica importante, lo que ocurre más en pacientes con diarrea por cólera<sup>27,28</sup>.

En la siguiente tabla se ilustran los tipos principales de soluciones de SRO:

#### COMPOSICIÓN DE SOLUCIONES DE REHIDRATACIÓN ORAL

Componente Mmol / Lt	OMS I 1975	OMS II 2001	AAP 1988	ESPGAN 1992
Sodio	90	75	60-75	60
Potasio	20	20	20	20
Cloro	80	65	70-80	70
Bicarbonato Citrato	30	10	20-30	10
Glucosa	111	75	110-140	74-110
Osmolaridad	311	245	280	200-250

OMS : Organización Mundial de la Salud

AAP : Academia Americana de Pediatría

ESPGAN : Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición

Se continúa investigando otros tipos de SRO (con polímeros de glucosa, con cereales, con aminoácidos, con zinc, con enzimas humanas, con probióticos, etc.) habiendo algunos resultados alentadores pero también algunas limitaciones, especialmente en recursos y costos, por lo que actualmente no se consideran en el manejo habitual.

**Alimentación:** en un lactante con DA se debe preservar e incrementar la alimentación con lactancia humana. En mayores de 6 meses además es beneficiosa la realimentación precoz con la dieta normal previa de fácil digestión, respetando el deseo y tolerancia del niño. En diarrea por rotavirus por el daño a las membranas y la mayor pérdida de enterocitos puede haber disminución de disacaridasas e intolerancia a la lactosa, situación transitoria que puede durar algunos días por lo que no es adecuado suspender la lactancia humana; aunque en los bebés que reciben fórmula láctea si la diarrea es profusa podría servir una fórmula sin lactosa mientras dure la diarrea. No se debe dar fórmula láctea más diluida.

**Suplementos de zinc:** es otro avance reciente importante en el manejo de la DA. En niños de países pobres que padecen DA bacteriana, la OMS y UNICEF recomiendan administrar sulfato de zinc 20 mg/día, durante el episodio de diarrea, especialmente en mayores de 6 meses de edad con desnutrición, cuyo beneficio es disminuir

la severidad y duración de la diarrea, así como contribuir a la prevención de recurrencia de nuevos episodios en los siguientes 2 a 3 meses<sup>28,29</sup>. Esta terapia coadyuvante aún está insuficientemente difundida en los establecimientos de salud.

### Cómo se realiza la Terapia de Hidratación Oral

#### Diarrea Aguda con deshidratación leve sin signos clínicos

**Plan A** Manejo en el hogar. En el niño se debe preservar la hidratación y la alimentación, en mayores de 6 meses además se pueden ofrecer soluciones de hidratación caseras con cereales (lo que tradicionalmente han efectuado diversas culturas por centurias) como el cocimiento de arroz (50–80 gr de arroz en 1 litro de agua) o cocimiento de maíz. Hay que respetar la sed del niño, si aún está hidratado puede o no que tenga necesidad de mayor ingesta de sales, entonces se le ofrece la solución de sales de rehidratación oral, pueda que perciba su sabor salado, la tolere poco o incluso la rechace, entonces pasan a primer plano las soluciones caseras. La ingesta es según el deseo y tolerancia del niño, o puede darse 1 cucharita 5 ml cada 2 a 3 minutos, 100–150 ml por hora. Por cada diarrea se debe ofrecer en niños menores de 2 años 50–100 ml, de 2 a 10 años 100–200 ml, mayores de 10 años el volumen que desee<sup>27</sup>. Por cada vómito se debe ofrecer la mitad de los volúmenes anteriores.

#### COCIMIENTO O “PANETELA” DE ARROZ



Solución de hidratación oral casera milenaria, se prepara con 60 a 80 gramos (aprox. 4-5 cucharadas) de arroz sin lavar (mejor con fibra) que es hervida en 1 litro de agua durante 15 a 20 minutos, luego es colada y se obtiene la solución que se puede usar desde 6 meses de edad.

Puede agregarse una zanahoria o un plátano (fuentes de potasio), lo que es indispensable en un niño con desnutrición.

En niños mayores de 1 año para mejorar su aceptabilidad puede agregarse 15 gramos (1 cucharada) de azúcar rubia y 1 palito de canela.

**Cuidado con dos errores frecuentes: no se usa pan ni se tuesta el arroz.**

**Líquidos no apropiados para hidratación:** son las bebidas azucaradas de uso común que tienen un mejor sabor y aceptación por el niño, pero que no tienen la composición adecuada, como las llamadas bebidas “isotónicas” diseñadas para reponer las

pérdidas de agua y sales durante el ejercicio, que contienen sólo 10–20 mmol/l de sodio y 15 mmol/l de potasio, con mayor contenido de glucosa; peor las bebidas gaseosas que contienen menos de 4 mmol/l de sodio, escasa cantidad de potasio y cantidades muy altas de carbohidratos que dan una osmolaridad mayor de 450 mOsm/l; tampoco los jugos de fruta que contienen mayor cantidad de potasio (>20 mmol/l), escasa cantidad de sodio pero alto contenido de carbohidratos, pudiendo llegar a 600–700 mOsm/l; las gaseosas y los jugos pueden incrementar la diarrea<sup>27,30</sup>.

### Diarrea aguda con deshidratación moderada con signos clínicos

**Plan B** En el establecimiento de salud, previa evaluación médica, en un ambiente llamado Unidad de Rehidratación Oral (URO) en que se administra la solución de SRO. Un lactante o niño con diarrea y deshidratación ingresa a la URO con el objetivo que reciba una cantidad de SRO que reemplace la pérdida de agua y electrolitos debido a la deshidratación, cuya magnitud es 6–10 % de su peso corporal previo.

Por ejemplo, un niño de 1 año de edad con diarrea y deshidratación moderada, se determina 10 Kg de peso, entonces para 4 horas se programa la hidratación con SRO en un rango de 600–1000 ml, que significa 150–250 ml por hora, o 50–80 ml cada 20 minutos; se ofrece en taza y con cucharita la cual tiene 5 ml entonces al niño se dará 1 cucharita cada 1.2 a 2 minutos. La ingesta

lenta y regular de pequeños volúmenes favorece la tolerancia oral, no sobrepasa la capacidad gástrica, reduce la posibilidad que ocurra distensión abdominal y vómito. Se debe registrar las pérdidas producidas durante ese tiempo.

La rehidratación depende de la intensidad de la deshidratación, de las pérdidas de heces y vómitos que ocurran, de la presencia de fiebre o dolor abdominal (para lo cual se administra paracetamol) y de la aceptación del SRO por parte del niño. Si se presenta vómito se espera 20 minutos para continuar la ingesta. En la mayoría de casos el vómito disminuye o desaparece después de las primeras tomas de SRO (1–2 horas). Luego de 2 horas si el niño desea puede reiniciarse la lactancia materna. Si después de 4 horas el niño persiste aún deshidratado, se continúa el Plan B por 2 a 4 horas considerando las pérdidas ocurridas<sup>27</sup>. Luego de la mejoría se puede reiniciar la alimentación.

De los niños con diarrea y deshidratación hasta 90% (9 de cada 10 pacientes) son rehidratados exitosamente. El niño es re-evaluado por el profesional de salud y es dado de alta continuando el Plan A en casa. La TRO debe ser realizada por la propia madre apoyada y supervisada por un personal de salud capacitado, cuando el niño recupera su estado de hidratación la madre queda empoderada y en caso que su niño tenga un siguiente episodio de DA ella será capaz de replicar la rehidratación oral en su propia casa.

El niño con desnutrición grave y diarrea, por su estado previo de homeostasis alterado requiere la rehidratación oral con una SRO de formulación especial que tiene diferente contenido (menor cantidad de sodio, mayor cantidad de potasio, micronutrientes) con otros cuidados y pautas adicionales, que es motivo de una revisión propia.

En lugares donde no se dispone de capacidad resolutive de hidratación intravenosa u hospitalización, si el niño presenta mayores pérdidas por vómito y diarrea, o rechaza la SRO, una opción es continuar la TRO mediante la colocación de sonda nasogástrica o gastroclisis, pero su uso y experiencia es escaso en nuestro medio.

Si por mayores pérdidas (vómitos persistentes 3 o más/hora, flujo alto de heces 3 o más/hora o pérdidas > 10 ml/kg/hora), mayor distensión abdominal o íleo, o mayor compromiso general del niño empeora la deshidratación o no se corrige, entonces el niño requiere hidratación intravenosa o Plan C con hospitalización, cuyo manejo es tema de otra revisión.

### Diarrea aguda infecciosa ¿Cuándo es necesario un antibiótico?

La DAI es un proceso infeccioso autolimitado en la mayoría de casos de niños previamente sanos, por lo que no es necesario usar antibióticos. Hay algunas características clínicas que orientan hacia una etiología bacteriana: fiebre alta >39–40°C, diarrea con sangre, afectación neurológica, dolor abdominal importante<sup>23</sup>.



Se necesita apoyo de laboratorio clínico para realizar el examen en heces de Reacción Inflamatoria y en el microscopio encontrar incremento de leucocitos, si el hallazgo es > 100 / campo de observación tiene alta correlación con infección bacteriana y requiere terapia antibiótica. En un niño con factores de riesgo es pertinente el apoyo de laboratorio microbiológico para realizar el examen de Coprocultivo y antibiograma con el objetivo de identificar la bacteria causal y su perfil de sensibilidad/resistencia a los antibióticos, luego de entregada la muestra se empieza el tratamiento, el resultado del cultivo en 3 a 4 días servirá para un adecuado seguimiento de la evolución clínica e identificación de una posible bacteria resistente.

Las siguientes bacterias patógenas ameritan terapia antibiótica: Shigella, Campylobacter, Escherichia coli (excepto tipo enterohemorrágico por el riesgo de Síndrome urémico-hemolítico), no es necesario en Salmonella y puede inducir el estado de portador<sup>23</sup>. La resistencia microbiana es un fenómeno creciente, en nuestro medio con el ácido nalidíxico por lo que se dejó de usar, también hay resistencia al cotrimoxazol. En la siguiente tabla se muestra lo que las guías de manejo clínico recomiendan<sup>26</sup>:

**ANTIBIÓTICOS USADOS EN DIARREA AGUDA INFECCIOSA** <sup>8,26,31</sup>

Antibiótico	Bacteria	Dosis	Efectos adversos comunes
<b>Quinolona</b> Ciprofloxacina	Shigella E. coli	20-30 mg/kg/día c/12 horas x 5 días Máximo día 1.5 gr	Náusea, vómito, dolor abdominal, cefalea, mareo, rash dispepsia, prurito, ...
<b>Macrólido</b> Azitromicina	Shigella E. coli * Campylobacter	Día 1: 10 mg/kg Día 2-5: 5 mg/kg c/24 horas ó 10 mg/kg/día x 3 días Máximo día 500 mg	Náusea, vómito, dolor abdominal, rash, cefalea, mareo, flatulencia, anorexia, ...
<b>Cefalosporina 3° G</b> Cefixima	Shigella E. coli	8 mg/kg/día c/12 horas x 5 días Máximo día 400 mg	Dolor abdominal, náusea, dispepsia, flatulencia, urticaria, rash, cefalea, mareo, ...
<b>Nitrofurano</b> Furazolidona	Shigella E. coli Campylobacter	7 mg/kg/día c/6 horas x 5 días Máximo día 300 mg	Náusea, vómito, dolor abdominal, urticaria, astenia, artralgia, rash, prurito, ...
<b>Sulfas</b> Trimetoprim / Sulfametoxazol (Cotrimoxazol)	Shigella * E. coli *	T8-S40 mg/kg/día c/12 horas x 5 días	Rash, prurito, náusea, vómito, dolor epigástrico, glositis, cambios sabor, fotosensibilidad, ...

\* Resistencia significativa

Hay que vigilar la resistencia microbiana que se desarrolle; una opción es la furazolidona 7 mg/kg/día c/6 horas por 5 días (que tiene escasa resistencia microbiana similar a la nitrofurantoína que es útil en la infección urinaria baja).

**Vómito:** la prioridad es identificar la causa de los vómitos y no la indicación de un antiemético ya que puede tener importantes efectos adversos que afectan incluso al Sistema Nervioso Central, comprometiendo el estado de alerta del niño, dificultar su respuesta, su ingesta oral y perjudicar la terapia de rehidratación:

- Metoclopramida: Efectos extrapiramidales, somnolencia, confusión.
- Dimenhidrinato: Somnolencia, mareos, sequedad de mucosas.
- Proclorperazina: Somnolencia, mareos, visión borrosa.

Ondansetron no tiene los efectos adversos de los anteriores, aunque la ESPGAN considera que no hay evidencia suficiente para recomendar su uso<sup>24</sup>. En la emergencia podría ser considerado en niños deshidratados en riesgo de fracaso a terapia de rehidratación oral, intentando disminuir la necesidad de hidratación parenteral y hospitalización pero podría aumentar la diarrea; sin embargo, sólo evitaría la rehidratación intravenosa y la hospitalización de un niño por cada 3 a 6 pacientes tratados, lo que podría servir en situación de sobrecarga de atención y/o cuando no hay camas disponibles. Puede usarse en niños

desde 2 años de edad, dosis única 0.2 mg/kg por vía oral o intramuscular (0.15 mg/kg por vía intravenosa), sus efectos adversos más comunes son diarrea, estreñimiento, cefalea<sup>32,33,34</sup>.

**Antidiarreicos:** los inhibidores del peristaltismo (loperamida, etc.) son opioides que interfieren con la motilidad intestinal, produciendo estreñimiento con aparente mejora pero da lugar a acúmulo de secreción intestinal, prolongación del tiempo de tránsito, posible sobrecrecimiento bacteriano, un efecto adverso grave es el íleo paralítico<sup>30</sup> que puede simular un Abdomen agudo quirúrgico. En conclusión están contraindicados en niños desde hace varias décadas.

**Antisecretores:** los inhibidores de la encefalinasa intestinal (racecadotril) que favorece la secreción de agua han sido propuestos como terapia adyuvante de la rehidratación oral. Hay diversos estudios, algunos pequeños, otros con problemas metodológicos. Probablemente disminuye el volumen de las deposiciones en las primeras 48 horas y la duración de la diarrea, pero la proporción de curados a los 5 días en unos fue mayor y en otros fue similar a placebo, con impacto clínico no claro en la recuperación final de los pacientes. No se tiene suficiente información sobre su seguridad y efectos adversos. No es posible realizar un adecuado balance beneficio / costo con la evidencia existente. Finalmente tiene un alto costo en relación a los beneficios que podría otorgar<sup>23,35,36</sup>.

**Probióticos:** son microbios que pueden modular la flora intestinal y competir contra los microbios patógenos por la supervivencia, una revisión encontró que los probióticos disminuyó la duración de la diarrea un día en promedio, otra encontró beneficio en diarrea acuosa viral. Los más apropiados serían los de la familia de Lactobacillus<sup>23</sup> que se asemejan a la flora microbiana humana normal, y podrían ser más útil en bebés sin lactancia materna que sólo reciben fórmula láctea (la leche humana modula la flora microbiana y favorece el crecimiento del Lactobacillus acidophilus), así como en casos de diarrea secundaria como reacción adversa a antibióticos. El *Sacharomyces boulardii* es una levadura o tipo de hongo que tiene algunos estudios favorables aunque no tiene relación con la flora microbiana normal, asimismo hay reportes de fungemia en menores de 2 años y en pacientes inmunodeprimidos<sup>37</sup>.

## REFERENCIAS

- 1 Clinical Report. Fever and Antipyretic Use in Children. J.E. Sullivan, H.C. Farrar and Section on Clinical Pharmacology and Therapeutics and Committee on Drugs. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2011; 127; 3: 580-587. <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/127/3/580.full.pdf>
- 2 Diagnóstico y tratamiento de la Fiebre sin signos de focalización en los niños de 3 meses hasta 5 años de edad. Guía de Práctica Clínica. Evidencias y Recomendaciones. 2013. CENETEC México. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/imss\\_350\\_13\\_fiebresinsignosdefocalizacion/imss\\_350\\_13\\_fiebresinsignosdefocalizacionger.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/imss_350_13_fiebresinsignosdefocalizacion/imss_350_13_fiebresinsignosdefocalizacionger.pdf)
- 3 Fiebre. Episodio febril agudo. Manual de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. J. Guerrero F. y col. Hospital Infantil La Paz. Madrid. 5º Edición 2009.
- 4 Fiebre sin foco. Guía esencial de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. A. Jurado, A.L. Urda, E. Nuñez. Asociación Española de Pediatría. 2011.
- 5 La administración de paracetamol parece disminuir la fiebre post-vacunal en lactantes aunque pudiendo reducir la respuesta inmune. Cuestas Montañés E., Buñuel Alvarez J.C. Evid Pediatr. 2010; 6:12. <http://archivos.evidenciasenpediatria.es/files/41-79-RUTA/12AVC.pdf>
- 6 Febrile Seizures: Clinical Practice Guideline for the Long term Management of the Child with Simple Febrile Seizures. American Academy of Pediatrics. Pediatrics 2008; 121; 6: 1281-1286. <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/121/6/1281.full.pdf>
- 7 Paracetamol (Acetaminofen). Pediamécum. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. 2015. <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Paracetamol.pdf>
- 8 Epocrates. Athenaservice. 2016.
- 9 Ibuprofeno. Pediamécum. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. 2015. <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Ibuprofeno.pdf>
- 10 Metamizol. Pediamécum. Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. 2015. <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Metamizol.pdf>
- 11 Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología Pediátrica. Academia Española de Pediatría. Capítulo 19. Infecciones Respiratorias Virales. C. Calvo R. y col. <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/irsv.pdf>
- 12 Breastfeeding and the Use of Human Milk. Policy Statement. Pediatrics. Vol 129, N° 3, March 2012. E827-e841. <http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/129/3/e827.full.pdf>
- 13 Diagnóstico y manejo de la Infección aguda de vías aéreas superiores en pacientes mayores de 3 meses hasta 18 años de edad. Guía de Práctica Clínica. Evidencias y Recomendaciones. Actualización 2016. CENETEC México. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/062\\_GPC\\_\\_InfAgVASde3mesesa18a/INFECCION\\_VIAS\\_AEREAS\\_EVR\\_CENETEC.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/062_GPC__InfAgVASde3mesesa18a/INFECCION_VIAS_AEREAS_EVR_CENETEC.pdf)
- 14 Feigin and Cherry's. Textbook of Pediatric Infectious Disease. 2001. Saunders.
- 15 Tos en el Niño. A. Lamas, M. Ruiz, L. Máiz. Arch Bronconeumol. 2014; 50 (7): 294-300. <http://www.archbronconeumol.org/es/pdf/S0300289613003001/S300/>
- 16 Manual de Intoxicaciones en Pediatría. S. Mintegi. Grupo de Trabajo de Intoxicaciones de la Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. Asociación Española de Pediatría. 3º Edición. 2012. [https://seup.org/pdf\\_public/gt/intox\\_manual3\\_enr.pdf](https://seup.org/pdf_public/gt/intox_manual3_enr.pdf)
- 17 The effect of oral N-acetyl cysteine in cronic bronquitis: a quantitative sistematic review. Eur Respir J. 2000 Aug; 16 (2): 253-262 Stay C. et al.
- 18 Mucolíticos y Expectorantes. G. Tiberio y J. Hueto. Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra. Vol 4, N° 1, Abril 1996. <http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/v4n1.htm>
- 19 Intoxicación por alcanfor: una breve revisión a propósito de dos casos probables. C. Lomparte, C. Andonaire, C. Arias. Paediatrica. Vol. 4 N° 2, Oct 2001-Mar 2002, 54-58.
- 20 Cuidado, el Vicks Vaporub y el Mentholatum no son inofensivos. R. Ortega. <https://internationalpress.jp/2012/06/09/cuidado-el-vicks-vaporub-y-el-mentholatum-no-son-inofensivos/>
- 21 Los antibióticos pueden salvar vidas pero no siempre son la respuesta. Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Estados Unidos. <https://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/antibioticos/index.html>
- 22 Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea Aguda en Niños de 2 meses a 5 años. Guía de Práctica Clínica. Evidencias y Recomendaciones. 2008. CENETEC México. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/156\\_GPC\\_ENFERMEDAD\\_DIARREICA\\_AGUDA\\_EN\\_NINOS/RER\\_Diarrea\\_Aguda.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/156_GPC_ENFERMEDAD_DIARREICA_AGUDA_EN_NINOS/RER_Diarrea_Aguda.pdf)

- <sup>23</sup> Gastroenteritis aguda en el Niño. Guía de Práctica Clínica. J. Costa P., I. Polanco A., C. Rodrigo G.L. Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Sociedad Española de Infectología Pediátrica. 2010. [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC\\_464\\_Gastroenteritis.pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_464_Gastroenteritis.pdf)
- <sup>24</sup> Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. SEGHNPA-AEP. Academia Española de Pediatría. Capítulo 2. Diarrea Aguda. E. Román R. y col. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diarrea\\_ag.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/diarrea_ag.pdf)
- <sup>25</sup> The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization. 4° Ed. 2005.
- <sup>26</sup> Guía de Práctica Clínica sobre el Diagnóstico y Tratamiento de la Diarrea Aguda Infecciosa en Pediatría. Perú 2011. C. Gonzales S. y col. Revista de Gastroenterología del Perú. 2011; 31-3: 258-277. <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v31n3/a09v31n3.pdf>
- <sup>27</sup> Terapia de Rehidratación Oral en Pacientes Deshidratados por Diarrea Aguda Infantil. Guía de Manejo Clínico: Consenso de Diarrea. Mercedes R. de Materán y col. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Vol. 77, N° 1, Ene-Mar 2014: 48-57. [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000406492014000100009](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000406492014000100009)
- <sup>28</sup> Reduced Osmolarity Oral Rehydration Salts (ORS) Formulation. A report from a meeting of experts jointly organised by UNICEF and WHO. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67322/1/WHO\\_FCH\\_CAH\\_01.22.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67322/1/WHO_FCH_CAH_01.22.pdf)
- <sup>29</sup> Administración de suplementos de zinc en el tratamiento de la diarrea. W.U. Khan y D.W. Sellen. Universidad de Toronto, Canadá. 2011. [http://www.who.int/elena/titles/bbc/zinc\\_diarrhoea/es/](http://www.who.int/elena/titles/bbc/zinc_diarrhoea/es/)
- <sup>30</sup> Gastroenteritis aguda. Guía Esencial de Diagnóstico y Terapéutica en Pediatría. A. Jurado O., A. Urda C., E. Nuñez C. Asociación Española de Pediatría. 2011.
- <sup>31</sup> La Guía Sanford para el Tratamiento Antimicrobiano. D.N. Gilbert et al. 2013. 43° Edición.
- <sup>32</sup> Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Urgencias Pediátricas. SEUP. Academia Española de Pediatría. Vómito. M. de la Torre y Juan Molina. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/vomitos\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/vomitos_0.pdf)
- <sup>33</sup> Protocolos diagnóstico-terapéuticos en Urgencias Pediátricas. SEUP. Academia Española de Pediatría. Vómito. M. de la Torre y Juan Molina. [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/vomitos\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/vomitos_0.pdf)
- <sup>34</sup> Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría. Pediamécum. Edición 2016. Ondansetron. <http://pediamecum.es/wp-content/farmacos/Ondansetron.pdf>
- <sup>35</sup> Revisión sistemática sobre la eficacia del racecadotril en el tratamiento de la diarrea aguda. J.I. Empanza K. y col. An Pediatr (Barc) Noviembre 2008;Vol 69, N° 5, 432-8. <http://www.analesdepediatría.org/es/revision-sistemica-sobre-eficacia-racecadotril/articulo/S1695403308749841/>
- <sup>36</sup> ¿Es efectivo el racecadotril como tratamiento para la diarrea aguda en niños? Primera actualización. J.Sáez y L. Cifuentes. Medwave 2016; 16 (Suppl 2)e6438. <https://www.medwave.cl/link.cgi/Medwave/PuestaDia/ResEpis/6438.act>
- <sup>37</sup> Sacharomyces boulardii. MedlinePlus. <https://medlineplus.gov/spanish/druginfo/natural/332.html>

# LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES ASPECTOS CLÍNICOS Y REGULADORES

INSTITUTO CATALÁN DE FARMACOLOGÍA

## INTRODUCCIÓN

Los medicamentos biológicos son los que contienen principios activos que se obtienen a partir de material biológico, como fluidos, tejidos humanos o animales, o microorganismos. Algunos ejemplos son insulinas, proteínas recombinantes, anticuerpos monoclonales, hemoderivados, productos inmunológicos (sueros y vacunas), alergenicos, productos de terapias avanzadas (terapia celular, terapia génica e ingeniería de tejidos), y principios activos de origen no recombinante (BCG por instilación vesical o inmunoglobulina antilinfocitos T). Cuando estos medicamentos se obtienen a partir de virus o

sistemas vivos (célula animal o vegetal, levaduras o bacterias) en los que se ha implantado material genético con la tecnología del ADN recombinante, se les llama medicamentos biotecnológicos.

Como ya ocurrió con los medicamentos genéricos, una vez finalizado el periodo de protección de la patente de un medicamento biológico o biotecnológico, es posible el desarrollo de un medicamento biosimilar a este. Esto permite introducir competitividad en el mercado, y reducir el coste de los tratamientos basados en medicamentos biológicos. Así, se estima que el coste de salida al mercado de los biosimilares puede ser alrededor de un 25% más bajo que

la molécula original. Por ello, la finalización de la patente de algunos de los medicamentos biológicos (en la UE los primeros productos biológicos perdieron la patente en 2001) ha abierto la posibilidad de comercializar productos biosimilares y poder abaratar los costes, así como ampliar el acceso de estos tratamientos a más pacientes. En España en 2009, un 4.7% del gasto en medicamentos biológicos fue de biosimilares.

El objetivo de este boletín es revisar los conceptos y los aspectos clínicos y reguladores más relevantes de los medicamentos biosimilares.

## ¿QUÉ ES UN MEDICAMENTO BIOSIMILAR?

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se ha desarrollado para ser una versión de la sustancia activa esencialmente similar al medicamento biológico original autorizado previamente (llamado medicamento de referencia), la calidad, eficacia y seguridad de los que se considera similar<sup>5, 8</sup>.

Un medicamento biosimilar, sin embargo, no es un medicamento genérico. Las especialidades farmacéuticas genéricas son productos sintetizados por procesos químicos cuando los medicamentos de marca de referencia pierden la patente<sup>6</sup>. Se obtienen por procesos fácilmente reproducibles, los cuales se basan esencialmente en su caracterización química y en un estudio de bioequivalencia y el producto que se obtiene es idéntico al de referencia (Véase el Cuadro 1).

### CUADRO 1 LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS

- Una especialidad farmacéutica genérica (EFG) es “la especialidad con la misma forma farmacéutica y la misma composición cualitativa y cuantitativa de sustancias medicinales que otra especialidad de referencia, el perfil de eficacia y de seguridad esté suficientemente establecido por su uso clínico continuado”.
- Su comercialización comienza cuando ha finalizado el periodo de patente.
- Es necesario que el fabricante demuestre la equivalencia con la especialidad de referencia. Los estudios de bioequivalencia consisten típicamente en ensayos clínicos en voluntarios sanos a los que se administra el fármaco de prueba y el de referencia en un diseño cruzado y se miden parámetros farmacocinéticos (como el área bajo la curva de concentraciones plasmáticas, la concentración plasmática máxima y el tiempo para alcanzar esta concentración), a fin de comprobar si hay diferencias entre ambos. Esto implica unos costes de desarrollo del medicamento más bajos que los de la especialidad original, y permite que el precio final sea más bajo.

El principio activo de ambos medicamentos, el biosimilar y el de referencia, debe ser el mismo en términos moleculares y biológicos, es decir, si la sustancia activa biosimilar que se sintetiza es una proteína, se espera que la secuencia de aminoácidos sea la misma. Sin embargo, los productos biológicos son complejos y en la síntesis del biosimilar puede haber diferencias en la glicosilación, la desaminación o la oxidación, así como en la estructura terciaria, respecto al producto de referencia<sup>7</sup>. Esta es una diferencia fundamental con los medicamentos genéricos, considerados la misma sustancia activa que el original. El medicamento biosimilar no es una versión genérica del producto biológico original; puede no tener una estructura idéntica y, por tanto, se debe demostrar la similitud con el medicamento biológico o biotecnológico de referencia llevando a cabo estudios preclínicos y clínicos, para asegurar la comparabilidad en términos de calidad, seguridad y eficacia antes de ‘aprobarlo (Véase la Tabla 1).



**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS COMPARATIVAS ENTRE LOS MEDICAMENTOS BIOSIMILARES Y LOS GENÉRICOS**

(fuente: Larrayoz B. BIT Navarra 2015, 23: 1-10). 1

	Medicamentos biosimilares	Medicamentos genéricos
<b>Estructura molecular</b>	Compleja Difícil de reproducir Alto peso molecular capacidad inmunogénica	Sencilla Fácilmente reproducible Bajo peso molecular No
<b>Desarrollo</b> Tiempo Coste	6-7 años Desarrollo más costoso	2-3 años Desarrollo menos costoso
<b>Regulación</b> Autorización Aprobación Necesidad de ensayos clínicos Farmacovigilancia	Centralizada (EMA) Biosimilitud Sí Especial	Nacional Bioequivalencia Sólo de bioequivalencia Habitual
<b>Sustitución</b>	Depende del ámbito (No a farmacia comunitaria, según procedimientos en hospitales)	Automática
<b>Comercialización</b>	caducidad patente	caducidad patente

En la Unión Europea y la EMA reciben el nombre de biosimilares, similar biological medicinal products. En Estados Unidos y la FDA se les conoce como follow-on biológicos o follow-on protein products. La OMS los denomina como similar Biotherapeutics products y en Canadá se conocen como subsecuente entry biológicos (Véase el Cuadro 2).

#### **CUADRO 2. ¿QUÉ SON MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?**

Las copias de medicamentos biológicos previamente autorizados, cuya patente ha caducado, y que hayan mostrado ser similares. Puede haber pequeñas diferencias entre ellos, pero se ha demostrado que estas no tienen relevancia clínica ni dan lugar a diferencias de seguridad o de eficacia.

#### **¿QUÉ NO SON MEDICAMENTOS BIOSIMILARES?**

- Medicamentos genéricos o innovadores.
- Medicamentos biológicos no innovadores (me-too biological) desarrollados sin una comparación directa ante el biológico de referencia.
- Productos biológicos que no han demostrado ser similares al producto de referencia y que, por tanto, deberían someterse a un programa completo de autorización.

## DIRECTRICES DE LA EMA

En la Unión Europea, el único procedimiento para registrar medicamentos biosimilares, como para los demás medicamentos biológicos, es la aprobación centralizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Por lo tanto, todos los biosimilares comercializados en Europa deben cumplir los requerimientos de la EMA y todos los biosimilares comercializados en España deberán haber sido autorizados por la EMA<sup>8</sup>.

La EMA ha elaborado una guía general sobre el contenido de los estudios necesarios para su aprobación, en la que se incluyen anexos específicos para cada medicamento biosimilar (insulina, hormona de crecimiento, eritropoyetina, factor estimulador de colonias de granulocitos, interferón alfa, heparinas de bajo peso molecular, etc)<sup>9</sup>. Por tanto, ya diferencia de los medicamentos genéricos, la aprobación de los biosimilares requiere establecer el perfil de eficacia y de seguridad en comparación con el medicamento de referencia mediante ensayos clínicos.

Para la autorización de la comercialización de los medicamentos biosimilares, la EMA requiere, además de estudios de calidad encaminados a caracterizar la molécula, también de estudios preclínicos, toxicológicos y farmacológicos, y de estudios clínicos de eficacia y de seguridad comparativos con el medicamento biológico de referencia para alguna de las indicaciones previamente aprobadas, a fin de obtener pruebas de la biosimilitud. Para cada producto, la EMA

establece la cantidad y el tipo de datos y de estudios requeridos según las características del medicamento y las áreas o indicaciones clínicas en que deba ser aprobada su prescripción.

## LA EXTRAPOLACIÓN ¿SON NECESARIOS ENSAYOS CLÍNICOS EN TODAS LAS INDICACIONES?

Una cuestión que preocupa a menudo a los clínicos es la extrapolación de todas las indicaciones del medicamento de referencia en el biosimilar sin disponer de ensayos clínicos. La autorización de indicaciones para algunos biosimilares basada en la extrapolación de datos de otras indicaciones es posible. No obstante, la EMA no la permite de forma automática, ni para todos los biosimilares, sino que se considera caso por caso y debe estar adecuadamente justificado sobre la base de una serie de requisitos, como:

- la demostración en las fases preclínicas de la semejanza de las propiedades fisicoquímicas y la actividad biológica entre el biosimilar y el producto de referencia,
- la similitud clínica entre las indicaciones, los mecanismos de acción y los receptores, y
- la caracterización del perfil de seguridad del biosimilar.



**LA EMA HA ELABORADO  
UNA GUÍA GENERAL  
SOBRE EL CONTENIDO  
DE LOS ESTUDIOS  
NECESARIOS PARA SU  
APROBACIÓN, EN LA QUE  
SE INCLUYEN ANEXOS  
ESPECÍFICOS PARA CADA  
MEDICAMENTO BIOSIMILAR**

## MEDICAMENTOS AUTORIZADOS Y COMERCIALIZADOS BIOSIMILARES EN LA UE Y EN ESPAÑA

En la tabla siguiente se recogen los medicamentos biosimilares actualmente disponibles en nuestro entorno.

TABLA 2. MEDICAMENTOS BIOSIMILARES AUTORIZADOS POR LA EMA Y LA AEMPS (A 19 DE MAYO DE 2017)

Principio activo	Nombre comercial	Autorización por la EMA	Autorización por la AEMPS
epoetina zeta	Retacrit	18/12/2007	julio 2007
	Silapo **	18/12/2007	
	Abseamed **	28/08/2007	
epoetina alfa	Binocrit	28/08/2007	febrero 2008 marzo 2015
	Epoetina alfa Hexal **	28/08/2007	
	▼ Accofil	09/18/2014	
Filgrastim	Biograstim	15/09/2008	octubre 2010 diciembre 2009 diciembre 2009 marzo 2009
	Filgrastim Hexal **	06/02/2009	
	▼ Grastofil **	18/10/2013	
	Nivestim	08/06/2010	
	Ratiograstim	15/09/2008	
	Tevagrastim *	15/09/2008	
Zarzio	06/02/2009		
Fol-litropina alfa	▼ Bemfola	03/27/2014	junio 2014 febrero 2015 julio 2016
	▼ Ovaleap	09/27/2013	
	▼ Flixabi *	05/26/2016	
infiximab	▼ Inflectra	09/10/2013	marzo 2014 junio 2014
	▼ Remsima	09/10/2013	
somatropina recombinante	Omnitrope	12/04/2006	febrero 2014
insulina glargina	▼ Abasaglar	09/09/2014	mayo 2015 marzo 2017
	▼ Lusduna	04/01/2017	
etanercept	▼ Benepali	01/14/2016	febrero 2016

Principio activo	Nombre comercial	Autorización por la EMA	Autorización por la AEMPS
enoxaparina sódica	▼ Inhixa **	09/15/2016	
	▼ Thorinane **	09/15/2016	
teriparatida	▼ Movymia **	01/11/2017	
	▼ Terrosa **	04/01/2017	
rituximab	▼ Truxima	02/17/2017	abril 2017
	▼ Amgevita **	03/22/2017	
adalimumab	▼ Solymbic **	03/22/2017	

\* Medicamentos autorizados, pero pendientes de comercialización en España.

\*\* Medicamentos biosimilares autorizados por la EMA, pero aún no autorizados en España.

~ Un triángulo invertido de color negro identifica los medicamentos que están sujetos a un seguimiento adicional.

## ¿SON INTERCAMBIABLES?

En el contexto de los biosimilares y los medicamentos de referencia, es importante que los profesionales tengan en cuenta la terminología al referirse a las prácticas de intercambiabilidad y sustitución en la UE (Más información)<sup>10</sup>.

La intercambiabilidad se refiere a la posibilidad de intercambiar un medicamento por otro que se espera que tenga el mismo efecto clínico en un determinado cuadro clínico. Esto podría significar reemplazar un producto de referencia para un biosimilar (o viceversa) o reemplazar un biosimilar por otro. El reemplazo se puede hacer por:

- Intercambio ( switching ) es cuando el prescriptor decide cambiar un medicamento por otro con la misma actividad terapéutica.
- Sustitución (automática) es la práctica de dispensar un medicamento en vez de otro equivalente e intercambiable en el ámbito de la farmacia sin consultar el prescriptor.

En la evaluación que hace la EMA previa a la autorización de los biosimilares no se incluyen recomendaciones sobre su intercambio o sustitución con el medicamento de referencia, y este aspecto es competencia nacional de los estados miembros de la UE.

La posibilidad de intercambiar y de sustituir los medicamentos biológicos de referencia para biosimilares ha sido motivo de controversia. En España los biosimilares están excluidos de la lista de medicamentos sustituibles de forma automática por los farmacéuticos en la farmacia comunitaria, a diferencia de lo que se hace con los genéricos<sup>11</sup>. La intercambiabilidad entre un medicamento biológico de referencia y un biosimilar es posible en el ámbito hospitalario, pero dependerá de la política de cada centro asistencial y debe hacerse a juicio del médico prescriptor responsable del paciente y bajo su responsabilidad y / o al amparo de una comisión hospitalaria. La intercambiabilidad, sin embargo, no afecta a los inicios de tratamiento.

Actualmente, los datos clínicos procedentes de estudios sobre el intercambio son muy escasas. Aunque los ensayos clínicos pueden mostrar una eficacia y toxicidad comparables, el diseño del ensayo no permite evaluar el cambio entre el medicamento de referencia y el biosimilar<sup>12</sup>. En la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, los resultados de varios estudios de la práctica real han mostrado que el cambio en el biosimilar de infliximab no se asocia a problemas de eficacia ni de seguridad<sup>13</sup>. Los estudios de extensión

abiertos de los ensayos de fase III con el biosimilar de infliximab y los resultados del estudio NOR-SWITCH, un ensayo clínico a doble ciego de no inferioridad sobre la toxicidad y la eficacia del cambio del infliximab original al biosimilar, aportan datos tranquilizadores sobre el cambio<sup>14,15</sup>. Sin embargo, se recomienda precaución en generalizar estos hallazgos porque el diseño del estudio no permite sacar conclusiones sobre enfermedades concretas y los datos relativos al intercambio son aún muy limitadas.

Por otra parte, la sustitución por un medicamento genérico oral suele ser sencilla y puede requerir sólo educación del paciente sobre la diferencia en su apariencia. En cambio, los medicamentos biológicos se administran por vía parenteral y se necesitan dispositivos para su administración. El diseño del dispositivo es propiedad del laboratorio fabricante, y por tanto los biosimilares tendrán un dispositivo diferente no sólo en apariencia sino también desde el punto de vista funcional. Esto puede complicar la administración para el paciente. Aparte de la educación, a la hora de sustituir el medicamento original por biosimilar, hay que tener cuidado para garantizar que los pacientes no se confundan<sup>14</sup>.

## FARMACOVIGILANCIA Y TRAZABILIDAD

La farmacovigilancia es un aspecto importante en el desarrollo de los medicamentos biológicos y consecuentemente los biosimilares. Desarrollar un biosimilar y comprobar que el perfil de seguridad es similar al medicamento de referencia puede ser difícil debido a la complejidad estructural y del complicado método de producción. Por lo tanto, se pueden producir diferencias que alteren el perfil de seguridad, que sólo se podrán detectar tras la autorización del biosimilar y cuando se tenga más experiencia de uso<sup>16</sup>.

Uno de los principales problemas de toxicidad tanto de los medicamentos biológicos o biotecnológicos originales como los biosimilares es la inmunogenicidad, o capacidad de inducir una respuesta inmunitaria no deseada. Esta depende de varios factores, según las características del paciente, la enfermedad y el medicamento, y puede tener consecuencias clínicas importantes, como la falta de eficacia para el desarrollo de anticuerpos neutralizantes y las reacciones anafilácticas graves. Dado que no es fácilmente previsible, hay que abordar siempre la inmunogenicidad en el plan de gestión de riesgos, al igual que con el medicamento biológico de referencia<sup>17</sup>.

Como cualquier medicamento biológico, después de su autorización el biosimilar queda sometido a especial vigilancia durante cinco años (identificado con el triángulo negro invertido ▼), período en que deberá completar la caracterización de la seguridad y la inmunogenicidad mediante un programa de farmacovigilancia propio y un plan de gestión de riesgos.

Después de 10 años de uso de biosimilares aprobados por la EMA (2006), el sistema de farmacovigilancia europeo no ha identificado ninguna diferencia relevante en la naturaleza, gravedad o frecuencia de las reacciones adversas entre los biosimilares y los medicamentos biológicos de referencia<sup>10</sup>.

Para la farmacovigilancia de los medicamentos biológicos o biotecnológicos en general, y también de los medicamentos biosimilares autorizados, la trazabilidad es un aspecto especialmente importante, ya que cambios en el proceso de producción pueden dar lugar a riesgos para lotes o productos específicos<sup>18</sup>. Dado que se pueden esperar diferencias entre medicamentos biosimilares de diferentes fabricantes o en comparación con el medicamento biológico de referencia, se debe garantizar la identificación correcta por nombre comercial y la trazabilidad de estos medicamentos a lo largo de todo el

proceso de prescripción médica, dispensación, administración, registros clínicos y notificaciones de sospechas de reacciones adversas. Sólo así, las reacciones adversas que presenten los pacientes tratados con un medicamento biológico se podrán atribuir de forma inequívoca al medicamento causante.

La notificación de cualquier sospecha de reacción adversa asociada a estos medicamentos requiere, además de la identificación del principio activo, la del nombre comercial, la presentación y el número de lote específico, para asegurar una trazabilidad adecuada, tanto de medicamentos innovadores como de biosimilares<sup>19</sup>.

Hay que recordar que cuando sospechamos una reacción adversa por un medicamento biológico, biotecnológico o biosimilar, se notificará al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña y en la tarjeta amarilla se debe hacer constar el nombre comercial, la presentación y el número de lote.

<https://www.targetagoga.cat>

## CONCLUSIONES

1. *A la hora de seleccionar un tratamiento adecuado para un paciente, hay que considerar la eficacia, la toxicidad, la conveniencia y el coste del tratamiento. La prescripción de biosimilares, como la de genéricos, es una medida complementaria que puede contribuir a un uso más eficiente de los medicamentos.*
2. *Los medicamentos biológicos contienen principios activos que se obtienen a partir de material biológico, como fluidos, tejidos humanos o animales, o microorganismos. Cuando estos medicamentos se obtienen a partir de sistemas vivos, a los que se ha implantado material genético con la tecnología recombinante, se les llama medicamentos biotecnológicos.*
3. *Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se considera similar, pero no idéntico, a otro ya autorizado (medicamento de referencia), cuya patente ha caducado.*
4. *La EMA (Agencia Europea de Medicamentos) es la encargada de asegurar la calidad, la actividad biológica, la eficacia y la toxicidad de los biosimilares, así como su comparabilidad con los medicamentos de referencia.*
5. *Hay que demostrar la similitud del medicamento biosimilar con el medicamento biológico de referencia, a partir de estudios preclínicos y clínicos.*
6. *La autorización de indicaciones para algunos biosimilares basada en la extrapolación de datos de otras indicaciones es posible, siempre que haya una adecuada justificación.*
7. *En todo momento se garantizará la trazabilidad, para que en caso de que se produzca algún efecto adverso se pueda relacionar con la especialidad y el lote correspondientes.*
8. *La inmunogenicidad es uno de los potenciales problemas de toxicidad de los biosimilares (también los medicamentos biológicos y biotecnológicos originales). Por eso la EMA solicita estudios preclínicos de evaluación de la inmunogenicidad y estudios clínicos antes de la comercialización y un plan de gestión de riesgos post-autorización.*
9. *La EMA no se posiciona sobre la intercambiabilidad y deja su regulación a criterio de los Estados miembros. El intercambio entre un medicamento biológico de referencia y un biosimilar es posible en el ámbito hospitalario, pero dependerá de la política de cada centro asistencial y debe hacerse a juicio del médico prescriptor responsable del paciente y bajo su responsabilidad y/o al amparo de una comisión hospitalaria. La intercambiabilidad no afecta a los inicios de tratamiento.*
10. *En nuestro medio los biosimilares están excluidos de la lista de medicamentos sustituibles de forma automática por los farmacéuticos de la farmacia comunitaria, siendo posible en el ámbito hospitalario sujeto a criterio clínico y de decisión de una comisión hospitalaria.*



## REFERENCIAS

- <sup>1</sup> Larrayoz B. Medicamentos biosimilar. Concepto, Regulación y controversias en super Utilización como. BIT Navarra. 2015, 23: 1-10.
- <sup>2</sup> Medicamento biosimilar: aclarando Conceptos. Infacia. 2016;24: 17-21.
- <sup>3</sup> Agustín Escasany A, Rodríguez Cumplido D. biosimilar: una realidad presente, ¿un futuro prometedor? Med Clin (Barc). 2015, 145: 18-20.
- <sup>4</sup> Rovira J, Espín J, García L, Olry de labrys A. The impact of biosimilares 'entry in the EU market . Andalusian Sch Pub Health. 2011; 30: 1-83.
- <sup>5</sup> De Mora F. Medicamento biosimilar: ¿qué es y qué no es? A: Libro blanco de los medicamentos biosimilares en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal. 2014, p. 37-60.
- <sup>6</sup> Medicamentos genéricos. Butll Inf Ter Servicio Catalán de la Salud. 1999; 11: 1-3.
- <sup>7</sup> Aronson JK, Ferner RE. How similar are biosimilares? BMJ. 2016; 353: i2721.
- <sup>8</sup> Ruiz S. Normativa legal europea sobre medicamentos biosimilar . A: Libro blanco de los medicamentos biosimilar en España: la garantía de acceso universal a medicamentos clave. Madrid: Fundación Gaspar Casal. 2014. p. 61-80.
- <sup>9</sup> European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.
- <sup>10</sup> European Medicines Agency. Biosimilars in EU. Information guide for healthcare profesionales. 27 de abril de 2017
- <sup>11</sup> Orden SCO / 2874/2007, de 28 de septiembre , por la que se establecía los medicamentos que constituyen excepciones a la posible Sustitución mediante el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- <sup>12</sup> Faccin F, Tebbey P, Alexander E, Wang X, Cui L, Albuquerque T. The design of clinical trials to support the switching and alternation of biosimilares. Expertos opinan. Biol Ther. 2016; 16: 1445-53.
- <sup>13</sup> Gecse KB, Lakatos PL. Biosimilar monoclonal antibodies for inflammatory bowel disease: current confort and future prospects. Drugs. 2016; 76: 1413-20.
- <sup>14</sup> McKinnon R, Ward M. Safety considerations of biosimilares. Aust Prescriber. 2016; 39: 188-89.
- <sup>15</sup> Jørgensen KK, Olsen IC, Goll GL, Lorentzen M, Bolstad N, Haavardsholm EA, et al; NOR-SWITCH study group. Switching from Originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with maintained treatment with Originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial. Lancet. 2017; 389: 2304-16.
- <sup>16</sup> Medicamentos biológicos, biotecnológicos y biosimilares: farmacovigilancia y trazabilidad. Butll Farmacovigilancia Catalunya. 2016; 14: 13-4.
- <sup>17</sup> European Medicines Agency. Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins. 24 de septiembre de 2015.
- <sup>18</sup> Vermeer NS, Spierings Y, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, Giez TJ, Leufkens HG, et al. Traceability of Biological: presente challenges in pharmacovigilance . Expertos opinan. Drug Saf. 2015, 14: 63-72.
- <sup>19</sup> Directiva 2010/84 / UE del Parlamento Europeo y del Consejo de 15 de diciembre de 2010 , que modifica, en lo que respecta a la farmacovigilancia, la Directiva 2001/83 / CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. DOUE. 2010; L 348/74.

Disponible en

[http://www.ics.gencat.cat/butlleti\\_medicaments/public/view.php?ID=36](http://www.ics.gencat.cat/butlleti_medicaments/public/view.php?ID=36)

# AGENTES ANTIBACTERIANOS EN DESARROLLO CLÍNICO

## UN ANÁLISIS DEL PROCESO DE DESARROLLO CLÍNICO BACTERIANO, INCLUYENDO TUBERCULOSIS

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD 2017

### RESUMEN

Como parte de la implementación del Plan Mundial de Acción en Resistencia Antimicrobiana, la Organización Mundial de la Salud (OMS) elaboró una lista de patógenos prioritarios resistentes a antibióticos (PPL) para guiar la investigación hacia el descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos. Como un paso más, la OMS revisó la información disponible públicamente en el actual proceso de desarrollo clínico de agentes antibacterianos para evaluar el alcance al cual los fármacos candidatos actúan contra estos patógenos prioritarios *Mycobacterium tuberculosis* y *Clostridium difficile*.

La revisión muestra que el curso clínico actual todavía es insuficiente para mitigar la amenaza de la resistencia antimicrobiana (AMR):

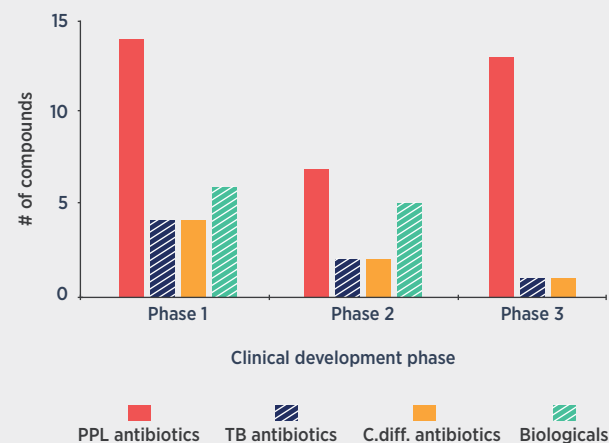
- Más inversión es necesaria en ciencias básicas, descubrimiento de fármacos y desarrollo clínico, especialmente para *M. tuberculosis* y la prioridad crítica de los patógenos Gram negativos resistentes a carbapenem, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* y *Enterobacteriaceae*.

- La mayoría de los agentes en curso son modificaciones de las clases de antibióticos existentes. Ellos sólo son soluciones a corto plazo como es usualmente puesto que no pueden superar los múltiples mecanismos de resistencia ni controlar el creciente número de patógenos pan-resistentes.
- Más productos innovadores son requeridos contra patógenos con resistencia no cruzada o co-resistencia a las clases existentes.
- Aunque formulaciones orales para enfermedades de la comunidad asociadas con alta morbilidad son mundialmente esenciales, pocos antibióticos orales para infecciones causadas por patógenos Gram negativos están en curso.

Para Mayo 2017, un total de 51 antibióticos (incluyendo combinaciones) y 11 medicamentos biológicos estuvieron en el curso clínico con 42 nuevas entidades terapéuticas (33 antibióticos y 9 biológicos) en contra de patógenos prioritarios, 7 productos para tuberculosis (TB) y 9 para infecciones por C. difficile (7 antibióticos y 2 biológicos) (Fig. 1). El análisis cualitativo muestra una falta de opciones de tratamiento

potenciales para bacterias resistentes prioritarias, especialmente para patógenos Gram negativos multidrogo-resistentes (MDR) y extremadamente drogo-resistentes (XDR).

**FIG 1. ANTIBACTERIAL AGENTS CURRENTLY IN PHASES 1-3 OF CLINICAL DEVELOPMENT\***



\* This figure does not include bedaquiline and delamanid, two new drugs to treat MDR-TB that are currently in Phase 3 trials, but have already received conditional marketing approval.

**AGENTES ANTIBACTERIANOS ACTUALMENTE EN FASES 1-3 DE DESARROLLO CLÍNICO**

Fármacos	Fase 1	Fase 2	Fase 3	Total
Antibióticos PPL	14	7	13	34
Antibióticos TB	4	2	1	7
Antibióticos C. difficile	4	2	1	7
Biológicos	6	5	-	11
<b>Total</b>	<b>28</b>	<b>16</b>	<b>15</b>	<b>59</b>

No incluye bedaquilina y delamanid, dos nuevos fármacos para tratar TB-MDR que están actualmente en ensayos Fase 3, pero ya han recibido aprobación de comercialización condicional.

**Innovación:** Entre los 33 antibióticos que han sido desarrollados para los patógenos prioritarios, 8 pertenecen a 5 distintas nuevas clases de antibióticos, y ellos cumplen por lo menos uno de los cuatro criterios que fueron usados para evaluar la magnitud en la cual los agentes en curso pueden ser clasificados como innovadores:

- Ausencia de resistencia cruzada a los antibióticos existentes
- Nueva clase química
- Nuevo objetivo o
- Nuevo mecanismo de acción

**Patógenos Gram positivos:** La aprobación de comercialización de nuevas clases de antibióticos, tales como oxazolidinonas y lipopéptidos cíclicos, ha aumentado las opciones terapéuticas para patógenos Gram positivos MDR, pero nuevos tratamientos para aquellos patógenos son todavía necesarios para mantenerse al día con la evolución anticipada de resistencia. Dieciséis productos en el curso actual muestran actividad contra uno o más patógenos Gram positivos prioritarios. Entre estos hay dos nuevas clases de antibióticos y siete de los productos son agentes biológicos (anticuerpos monoclonales y endolisinas). La mayoría de los antibióticos y todos los biológicos anti-Gram positivos tienen como objetivo específico a *Staphylococcus aureus* meticilino-resistente, mientras otro patógeno muy importante *Enterococcus spp* vancomicina-resistente ha recibido pequeña atención.

**Patógenos Gram negativos:** La situación es peor para las infecciones por bacterias Gram negativas. Estas bacterias han sido evaluadas como la prioridad más crítica para la investigación y desarrollo (I&D) antibiótica, con cepas que están emergiendo a nivel mundial que no pueden ser tratadas con alguno de los antibióticos actuales del mercado. Mientras recientes entradas en el curso clínico (fase clínica 1) muestran un énfasis

aumentado en bacterias Gram negativas, casi todos los agentes son modificaciones de las clases de antibióticos existentes y son dirigidos a mecanismos de resistencia específicos. Ellos son activos sólo contra patógenos específicos o a un subgrupo limitado de cepas resistentes.

**Tuberculosis:** Otra área descuidada en el desarrollo de nuevos productos es el tratamiento contra la TB drogo-resistente. Sólo siete nuevos agentes para TB actualmente están en ensayos clínicos. De ellos cuatro están en fase 1 y sólo uno está en fase 3. Esto es especialmente problemático debido a que el tratamiento de las infecciones TB requiere una combinación de al menos tres antibióticos. Regímenes de tratamiento novedosos de corta duración que sean drogas no tóxicas son desesperadamente necesarias.

**Biológicos:** De los 11 tratamientos biológicos en fases 1 y 2, nueve son contra los patógenos prioritarios *S. aureus* y *P. aeruginosa*. Si tales tratamientos biológicos podrían servir como alternativas reales a los antibióticos aún no está claro; ellos están siendo desarrollados para complementar a los antibióticos como tratamiento adjunto o preferente. Los mayores costos de los anticuerpos monoclonales más que los antibióticos regulares también pueden limitar su uso potencial como alternativas terapéuticas, especialmente en países de ingresos bajos y medios.

Qué se puede esperar de su venida al mercado: Dadas las tasas promedio de éxito y de tiempo de desarrollo (tiempo de desarrollo promedio desde la fase 1 hasta la aprobación es cerca de 7 años), el curso actual de antibióticos y biológicos podría llevar a alrededor de diez nuevas aprobaciones en los próximos 5 años. Sin embargo, estos nuevos tratamientos potenciales agregarán poco al arsenal terapéutico ya existente y no será suficiente para afrontar la inminente amenaza de la AMR. Es necesario tener en mente que la probabilidad de futuras aprobaciones de antibióticos que están en fase 1 ha sido estimada en 14%. Por lo tanto, de los 10 productos anti-Gram negativos en fase 1, sólo uno o dos podrían probablemente llegar al mercado.

**Financiamiento público:** Muchos de los productos en el curso clínico ya son cofinanciados por fondos de investigación de instituciones públicas y filantrópicas, especialmente para TB, para lo cual la mayoría del desarrollo es emprendido por entidades sin fines de lucro. Además, las universidades y otras instituciones de investigación con financiamiento público son frecuentemente la fuente de la tecnología que es el punto de partida para los proyectos de I&D en empresas de tamaño pequeño o mediano. La contribución de la industria farmacéutica permanece como un factor clave de éxito y esencial en traer nuevos productos terapéuticos al mercado.

**Control de infecciones y gestión:** Solo nuevos antibióticos no serán suficientes para mitigar la amenaza de la AMR. Su desarrollo debería ir mano a mano con la prevención de infecciones y control de actividades y la promoción del uso apropiado de los antibióticos existentes y futuros mediante medidas de gestión. El documento borrador OMS Desarrollo Mundial y Marco de Gestión para Combatir la Resistencia Antimicrobiana debería proporcionar la orientación necesaria para usar más responsablemente los antibióticos en los sectores humanos, animales y agrícolas.

Este informe es una contribución vital del trabajo de la OMS en establecer prioridades para combatir la AMR. Esto representa el primer paso en la comprensión de los desarrollos en el curso clínico para patógenos prioritarios y TB y para identificar brechas. El objetivo es desarrollar el proceso y metodología más con las aportaciones de los

actores interesados. La Secretaría de la OMS da la bienvenida a cualquier información adicional y/o retroalimentación en la información presente en este documento, la cual debe ser enviada a [iauinfor@who.int](mailto:iauinfor@who.int). Análisis adicional es necesario para identificar futuras brechas en I&D y para evaluar los resultados clínicos de los fármacos candidatos. Para avanzar más colaboración es necesaria entre todos los actores interesados adicionalmente a más transparencia de los ensayos clínicos. Todas las personas y/o compañías son alentados a registrar los ensayos clínicos en línea con la política OMS mediante los Estándares Internacionales para los Registros de Ensayos Clínicos. La OMS pretende repetir el análisis anualmente haciendo los datos disponibles a través del Observatorio Mundial en Investigación y Desarrollo en Salud.

**Toda la información contenida en este informe puede ser descargada del Observatorio Mundial en I&D en Salud OMS.**

<http://www.who.int/research-observatory/en/>

**Documento de 45 páginas y 170 referencias, disponible en inglés:**

[http://www.who.int/medicines/news/2017/IAU\\_AntibacterialAgents\\_ClinicalDevelopment\\_webfinal\\_2017\\_09\\_19.pdf](http://www.who.int/medicines/news/2017/IAU_AntibacterialAgents_ClinicalDevelopment_webfinal_2017_09_19.pdf)

# PRIORIZACIÓN DE PATÓGENOS PARA ORIENTAR LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS

## TUBERCULOSIS PRIORIDAD MUNDIAL 5 RAZONES

1

Tuberculosis (TB) es la enfermedad infecciosa mundial asesina número uno actualmente, causando 1.8 millones de muertes por año. TB drogo-resistente es la enfermedad aerodiseminada AMR (amenaza de la resistencia microbiana) más común y letal en la actualidad, responsable de 250 mil muertes cada año.

2

Pacientes con TB multidrogo-resistente (MDR) necesitan un tratamiento complejo y prolongado con múltiples fármacos de segunda línea mucho menos efectivos, altamente tóxicos y más costosos. Existe un número limitado de medicamentos de segunda línea para tratar la TB-MDR y sólo 52% de los pacientes a nivel mundial son tratados exitosamente.

3

En cerca de 50% de pacientes con TB-MDR en todo el mundo, los regímenes de tratamiento ya están comprometidos por resistencia a fármacos de segunda línea. El tratamiento de la enfermedad extremadamente drogo-resistente (TB-XDR) es exitoso a lo sumo en solo uno de cada 3 pacientes.

4

Pacientes con TB-MDR y XDR tienen un aspecto angustiante, con sufrimiento prolongado y frecuentemente discapacidad permanente mientras están en tratamiento, compuesto por privación económica devastadora, estigma y discriminación.

5

Sólo dos nuevos antibióticos para tratamiento TB-MDR han llegado al mercado en más de 70 años. La inversión en I&D en TB – severamente desfinanciada – está en su más bajo nivel desde el 2008.

**TB-MDR:** TB que tiene resistencia a por lo menos isoniazida y rifampicina, los dos fármacos de primera línea más potentes.

**TB-XDR:** se define como TB-MDR más resistencia a fluorquinolonas y fármacos inyectables de segunda línea



## OTROS PATÓGENOS PRIORITARIOS



### PRIORIDAD CRÍTICA

1. Acinetobacter baumannii resistente a carbapenem
2. Pseudomonas aeruginosa resistente a carbapenem
3. Enterobacteriaceae resistente a carbapenem y a cefalosporinas de 3º generación



### ALTA PRIORIDAD

1. Enterococcus faecium resistente a vancomicina
2. Staphylococcus aureus resistente a vancomicina y a meticilina
3. Helicobacter pylori resistente a claritromicina
4. Campylobacter especies resistentes a fluorquinolonas
5. Salmonella especies resistentes a fluorquinolonas
6. Neisseria gonorrhoeae resistente a cefalosporinas de 3º generación y a fluorquinolonas

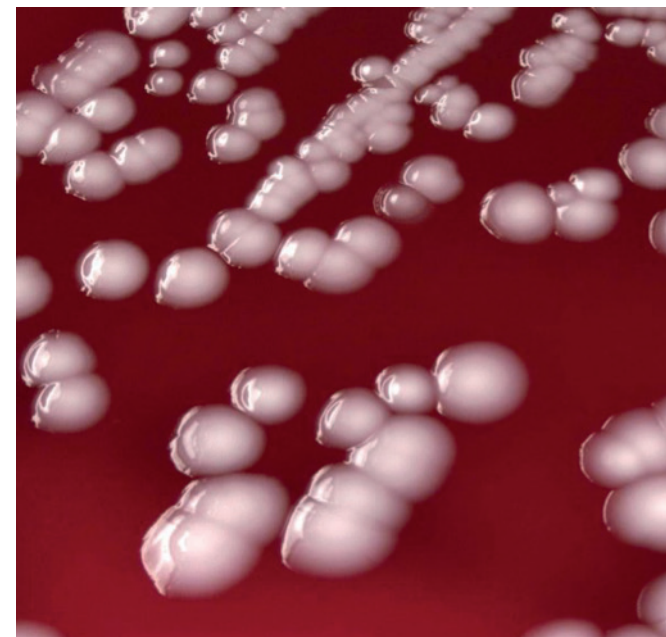


### MEDIANA PRIORIDAD

1. Streptococcus pneumoniae no susceptible a penicilina
2. Haemophilus influenzae resistente a ampicilina
3. Shigella especies resistentes a fluorquinolonas

# LA FALTA DE TRATAMIENTOS CONTRA SUPERBACTERIAS ALARMA A LA OMS

DONALD G. MCNEIL JR.



*Acinetobacter baumannii*, un grupo de bacterias resistentes a los antimicrobianos que se encuentra en la tierra y el agua, está en la lista de “prioridades críticas” para encontrar nuevos medicamentos

*Parker / Centros para el Control y Prevención de Enfermedades CDC*

Una decena de superbacterias resistentes a los antimicrobianos y a los antibióticos suponen una gran amenaza a la salud pública, indicó la Organización Mundial de la Salud (OMS) al emitir la lista de aquellos patógenos que considera prioridad combatir.

El organismo exhortó a los expertos en control de infecciones de los hospitales, así como a los investigadores farmacéuticos, a enfocarse en combatir primero los patógenos más peligrosos.

La tasa a la que han surgido nuevas cepas de bacterias resistentes a los medicamentos en años recientes, promovida por el uso excesivo de antibióticos tanto en humanos como en ganado, aterroriza a los expertos en salud pública. Muchos consideran que las nuevas cepas son tan peligrosas como los virus del Zika o del Ébola.

“Nos estamos quedando sin opciones de tratamiento muy rápidamente”, dijo la doctora Marie-Paule Kieny, subdirectora general de la OMS, quien divulgó la lista. “Si lo dejamos solo a los dictados del mercado, los nuevos antibióticos que necesitamos con más urgencia no serán desarrollados a tiempo”.

A fines de febrero, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y el Centro Europeo para la Prevención y Control de Enfermedades estimó que las superbacterias son responsables de la muerte de unos 25.000 europeos cada año. En Estados Unidos se calcula que matan, como mínimo, a 23.000 personas al año.

El reporte de la OMS nombra en primera instancia a tres patógenos como “prioridad crítica”. Se trata del *Acinetobacter baumannii* y la *Pseudomonas aeruginosa* resistentes a los carbapenémicos — antibióticos de amplio espectro y usados para tratar numerosas infecciones—, así como de la familia de las Enterobacteriaceae, que incluyen la *Salmonella* o la *Escherichia coli*, que son resistentes a carbapenémicos y a las cefalosporinas de tercera generación.

Un segundo grupo de patógenos son de prioridad “alta”, como el *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina (SARM) y a la vancomicina, responsable de casi un tercio de las infecciones por bacterias “come-carne” o la *Neisseria gonorrhoeae* que causa gonorrea y es resistente a las cefalosporinas de tercera generación y a las fluorquinolonas.

La tercera categoría incluye versiones resistentes de *Streptococcus pneumoniae*, *Shigella* y *Haemophilus influenzae*, que causan infecciones comunes durante la niñez. La mayoría son curables, pero los doctores temen que algunas cepas resistentes superen a las más sensibles.

La OMS espera que los países piensen en maneras de promover más investigación sobre antibióticos. Inglaterra ha propuesto dar “premios” de mil millones de dólares por cualquier nueva familia descubierta y, junto con China, ha prometido contribuir con 72 millones de dólares para un fondo en apoyo de la investigación.

La OMS también desea ver una mayor colaboración entre los médicos y los veterinarios, dijo la doctora Kieny, puesto que la resistencia que aparece entre los animales puede extenderse a los humanos.

“Estamos en un momento crítico”, aseguró Jean Patel, especialista en bacterias resistentes a los medicamentos de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades estadounidenses. “Podemos tomar acción y luchar contra la marea, o perder también los antibióticos que ya tenemos”.

Artículo disponible en:

<https://www.nytimes.com/es/2017/03/02/la-falta-de-tratamientos-contrasuperbacterias-alarma-a-la-oms/>

# EL MUNDO SE ESTÁ QUEDANDO SIN ANTIBIÓTICOS

MEDSCAPE - UN INFORME DE LA OMS CON DATOS REVELADORES | 20.09.2017



UNA GRAVE FALTA DE NUEVOS ANTIBIÓTICOS EN FASE DE DESARROLLO PARA COMBATIR LA CRECIENTE AMENAZA DE LA RESISTENCIA A LOS ANTIMICROBIANOS



El informe *Antibacterial agents in clinical development – an analysis of the antibacterial clinical development pipeline, including tuberculosis*, publicado hoy por la Organización Mundial de la Salud (OMS) revela una grave falta de nuevos antibióticos en fase de desarrollo para combatir la creciente amenaza de la resistencia a los antimicrobianos.

La mayoría de los fármacos que se están desarrollando son modificaciones de clases de antibióticos ya existentes que ofrecen soluciones solamente a corto plazo. En el informe se indica que hay muy pocas opciones terapéuticas posibles para las infecciones resistentes a los antibióticos señaladas por la OMS como las mayores amenazas para la salud, y que incluyen la tuberculosis farmacorresistente, que causa alrededor de 250 000 fallecimientos cada año.

A juicio del Dr. Tedros Adhanom Ghebreyesus, Director General de la OMS, «la resistencia a los antimicrobianos es una emergencia para la salud mundial que comprometerá gravemente el avance de la medicina moderna. Hay una necesidad urgente de aumentar la inversión en investigación y desarrollo para luchar con las infecciones resistentes a los antibióticos, entre ellas

la tuberculosis. De otro modo, volveremos a los tiempos en que la gente temía contraer infecciones habituales y ponía en riesgo su vida si se sometía a intervenciones quirúrgicas sencillas».

Además de las bacterias causantes de la tuberculosis multirresistente, la OMS ha identificado 12 clases de patógenos prioritarios –algunos de ellos causantes de infecciones frecuentes como la neumonía o las infecciones en las vías urinarias– que son cada vez más resistentes a los antibióticos existentes y requieren con urgencia nuevos tratamientos.

En el informe se mencionan 51 nuevos antibióticos y biofármacos en desarrollo clínico que se podrían utilizar para tratar infecciones causadas por los patógenos resistentes a los antibióticos más prioritarios, además de la tuberculosis y las enfermedades diarreicas ocasionadas por *Clostridium difficile*, que pueden ser mortales.

***Sin embargo, solo ocho de estas moléculas con potencial terapéutico han sido clasificadas por la OMS como tratamientos innovadores que ofrecerán alternativas válidas al actual arsenal de antibióticos.***

Hay una grave falta de opciones terapéuticas para *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente y ultrarresistente y contra bacterias gramnegativas, entre ellas enterobacterias (como *Klebsiella* y *E. coli*) y *Acinetobacter*, que pueden causar infecciones de gravedad –con frecuencia mortales– y son especialmente peligrosas en los hospitales y las residencias de ancianos.

Además, hay muy pocos antibióticos en fase de desarrollo que se podrán administrar por vía oral, a pesar de que estas formulaciones son muy necesarias para tratar las infecciones fuera de los hospitales y en lugares de escasos recursos.

La Dra. Suzanne Hill, Directora del Departamento de Medicamentos Esenciales de la OMS, señala que «los investigadores y las empresas farmacéuticas deben desarrollar urgentemente nuevos antibióticos contra determinados tipos de infecciones muy graves que pueden matar a los pacientes en cuestión de días, porque no tenemos modo de defendernos contra ellas».

Para hacer frente a esta amenaza, la OMS y la Iniciativa Medicamentos para las Enfermedades Desatendidas (DNDi) establecieron la Global Antibiotic Research and Development Partnership (GARDP) o Alianza mundial de investigación



y desarrollo de antibióticos. El pasado 4 de septiembre, Alemania, Luxemburgo, los Países Bajos, el Reino Unido, Sudáfrica, Suiza y el Wellcome Trust se comprometieron a destinar más de € 56 millones a este objetivo.

De acuerdo con el Dr. Mario Raviglione, Director del Programa Mundial contra la Tuberculosis de la OMS, «la financiación de la tuberculosis es muy insuficiente y en los últimos 70 años solo se han comercializado dos nuevos antibióticos contra cepas farmacorresistentes. Para poner fin a esta enfermedad necesitamos destinar urgentemente más de US\$ 800 millones al año a investigar nuevos fármacos antituberculosos».

No obstante, la obtención de nuevos tratamientos no bastará para combatir la amenaza de la resistencia a los antimicrobianos. La OMS trabaja con los países y los asociados para mejorar la prevención y el tratamiento de las infecciones y para promover el uso correcto de los antibióticos disponibles actualmente y en el futuro. Además, la Organización está elaborando directrices sobre el uso responsable de los antibióticos en los sectores de la salud humana, animal y en la agricultura y la ganadería.

## RESISTENCIA A LOS ANTIBIÓTICOS ¿QUÉ PUEDE HACER?



La resistencia a los antibióticos ocurre cuando las bacterias cambian y se vuelven resistentes a los antibióticos que se usan para tratar las infecciones que estas bacterias causan.



- 1 Sólo use antibióticos cuando un profesional de salud certificado se los recete
- 2 Siempre tome la **receta completa**, aun cuando se sienta mejor
- 3 Nunca use los antibióticos que le sobraron
- 4 Nunca comparta antibióticos con los demás
- 5 Prevenga las infecciones lavándose con frecuencia las manos, evitando el contacto con personas enfermas y manteniendo sus vacunas al día

[www.who.int/drugresistance/es/](http://www.who.int/drugresistance/es/)

#AntibioticResistance



# ¿POR QUÉ ES TAN DIFÍCIL DESARROLLAR NUEVOS ANTIBIÓTICOS?

TIM JINKS - WELLCOME TRUST 27 OCTUBRE 2017



GETTY IMAGES Las bacterias letales resistentes a la penicilina ya están matando a unas 700.000 personas cada año.

LA DEPENDENCIA EXCESIVA Y EL MAL USO DE LOS ANTIBIÓTICOS HAN CONDUCIDO A ADVERTENCIAS DE UN FUTURO SIN ESTOS MEDICAMENTOS. PERO, ¿POR QUÉ HA SIDO TAN DIFÍCIL PARA LOS CIENTÍFICOS DESCUBRIR UNA NUEVA GENERACIÓN DE ESTAS MEDICINAS?

La historia de este descubrimiento científico es conocida en todo el mundo: el hallazgo fortuito de un hongo que revolucionó la medicina moderna.

Hace casi 90 años, Alexander Fleming regresó de sus vacaciones y encontró *Penicillium notatum* en una placa de Petri en su laboratorio en el sótano del Hospital St Mary en Londres. Para los 1950, la época de oro de los antibióticos, se había creado una serie de nuevas medicinas.

Hoy los científicos están buscando un nuevo logro, probando microbios en fuentes tan diversas como tierra, cuevas y sangre del dragón de Komodo, además de trabajar en el desarrollo de nuevas medicinas sintéticas en el laboratorio. Pero a pesar de estos extraordinarios avances, nos estamos quedando sin antibióticos efectivos, sin los fármacos que combaten infecciones y son esenciales para todo, desde trasplantes de órganos hasta el tratamiento de la intoxicación alimentaria.

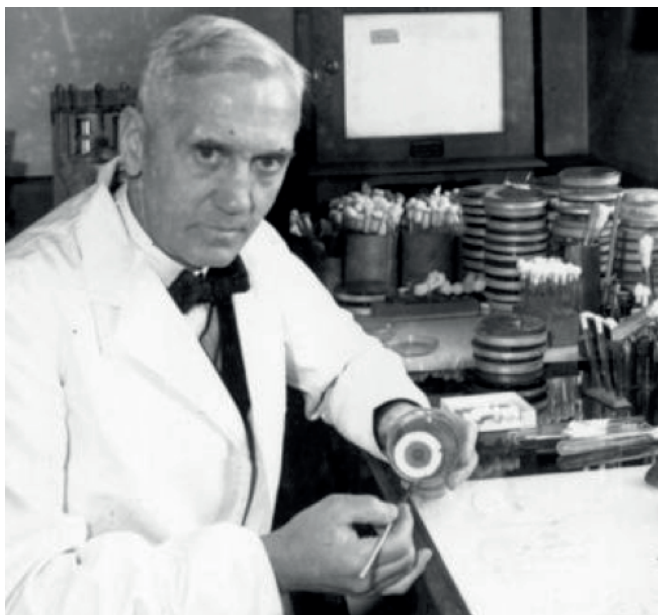
Las bacterias letales resistentes a la penicilina o a los más de 100 antibióticos diferentes que se han desarrollado, ya están matando a unas 700.000 personas cada año. Si no se combate, la cifra global podría aumentar a 10 millones al año para 2050.

Si el problema es tan grave ¿por qué, en esta era de increíbles avances médicos y científicos, ha sido tan difícil obtener los nuevos antibióticos que el mundo necesita de forma tan urgente?

## CONTRA LOS SUPERMICROBIOS

La respuesta está en parte en el desafío científico y en parte en la crisis económica del trabajo de investigación y desarrollo.

Quizás la parte menos conocida de la historia de Fleming es el largo período de investigación y colaboración que realizó durante los 1940, antes de que el *Penicillium* se convirtiera en el primer antibiótico del mundo. O que el propio Fleming advirtió desde el inicio que la bacteria podía volverse resistente a los medicamentos.



GETTY IMAGES Alexander Fleming en su laboratorio en el Hospital St Mary de Londres.

Como paciente, los antibióticos pueden parecer un simple tratamiento para infecciones, pero el fármaco tiene una compleja relación con la misma bacteria que fue diseñado para destruir. Todos los microorganismos evolucionan. Los que desarrollan defensas contra los antibióticos sobrevivirán y quienes no tienen defensas morirán.

Entre más antibióticos usemos, más rápido se hace el proceso de la bacteria para desarrollar resistencia. El resultado del mal uso y el uso excesivo, tanto en la salud humana como animal, es una carrera continua para mantenerse al frente de los supermicrobios.

## AÑOS DE PRUEBAS

Es fácil encontrar sustancias químicas que maten bacterias. Es mucho más difícil descubrir y desarrollar sustancias que no sean también tóxicas para los humanos. El camino hacia el descubrimiento de medicinas clínicamente aprobadas es necesariamente largo, y la tasa de fracasos es muy alta y costosa.

El proceso comienza con la investigación básica para identificar organismos que producen sustancias antibióticas. Miles de posibilidades serán analizadas, lo cual es un proceso que puede tomar años. Los científicos observan diferentes químicos, combinaciones de químicos y formas de debilitar a la bacteria. Algunos intentarán atacar la pared celular, otros interferirán con la forma como la célula bacteriana funciona, o con su metabolismo.

Cuando se encuentra un candidato éste debe ser probado con bacterias infecciosas conocidas. Después, si el resultado es prometedor, será analizado para ver su posibilidad de toxicidad en el humano y debe ser producido a escala. Sólo entonces podrán comenzar los años de los ensayos clínicos.

En total toma entre 10 y 20 años desde el descubrimiento de la sustancia hasta el fármaco.

## SIN NUEVOS DESCUBRIMIENTOS

Por supuesto, con la complejidad y la incertidumbre surge el costo. Y aquí es donde la crisis económica entra en juego.

Los antibióticos no sólo son complejos de desarrollar, los nuevos productos más innovadores no pueden ser vendidos con libertad. Éstos deben colocarse en reserva para los casos más graves, como ocurre con la colistina, “el antibiótico de último recurso”.

Esto no presenta una oportunidad de inversión atractiva y durante los últimos 30 años las compañías farmacéuticas han reducido significativamente su trabajo para desarrollar nuevas terapias antibacterianas.

Durante décadas, ninguna clase nueva de antibióticos ha sido inventada. De hecho, todos los antibióticos que llegaron al mercado en los últimos 30 años han sido variantes de los fármacos existentes descubiertos hasta 1984.

Lo más preocupante es que fue desde 1962 cuando se descubrieron las últimas nuevas generaciones de antibióticos para tratar a los infectados con las superbacterias gram negativas más resistentes.

Estas incluyen las bacterias multirresistentes que pueden causar infecciones del flujo sanguíneo que son a menudo graves y letales y la neumonía. Estas son una amenaza principalmente en hospitales, asilos y pacientes tratados con dispositivos como respiradores artificiales y catéteres.

Otras prioridades incluyen las bacterias resistentes a los medicamentos que pueden causar enfermedades más comunes como la gonorrea y la intoxicación alimentaria causada por salmonella.

En años recientes, a medida que se ha incrementado la concientización de las infecciones resistentes a los fármacos y los políticos han prestado atención a las advertencias de médicos y científicos, los sectores públicos y privados han comenzado a trabajar juntos para encontrar soluciones.

Para mayo de 2017, un total de 51 antibióticos estaban en proyecto clínico, casi una tercera parte dirigidos contra los principales patógenos: **12 familias de bacterias consideradas como las mayores amenazas a la salud humana.**

Pero sólo un pequeño número son productos innovadores, los que no están basados en las clases existentes de antibióticos.

## NO SÓLO SUERTE

Los nuevos fármacos son vitales pero son sólo parte de la solución. También necesitamos, en primer lugar, explorar el potencial de las vacunas para proteger contra las infecciones. Y los diagnósticos mejores y más precisos de infecciones pueden ayudar a los médicos a saber rápidamente cuál es el mejor y más apropiado tratamiento.

También necesitamos un mejor entendimiento de dónde se están propagando las infecciones fármacorresistentes, no sólo en la gente sino en animales y el medio ambiente. **Mejorar la higiene** en hospitales, clínicas y comunidades en todo el mundo podría ayudar a que la infección no se propague en primer lugar.

Si queremos tener éxito en ganarle la carrera a las superbacterias no podemos confiar solamente en la suerte que tuvo Fleming en 1928. Se necesita hacer más para asegurar que la industria y los gobiernos trabajan juntos para probar tratamientos prometedores y llevarlos al mercado.

Quizás lo más importante es que debemos darle a esta medicina milagrosa y maravillosa el respeto que se merece. Los antibióticos, viejos y nuevos, son un recurso valioso que debe ser usado sólo cuando es necesario para proteger y mejorar la salud.

*Tim Jinks es jefe de infecciones fármacorresistentes de Wellcome Trust, una organización global independiente de investigación biomédica basada en Londres.*

## TALCO MINERAL Y CÁNCER DE OVARIO

# CONDENAN A JOHNSON & JOHNSON A PAGAR US\$417 MILLONES A MUJER QUE DESARROLLÓ CÁNCER TRAS USAR SUS PRODUCTOS DE TALCO

BBC MUNDO. 22.08.2017 Y 26.10.2017



*Johnson & Johnson se enfrenta a una multa récord en su historia, pero asegura que la evidencia científica respalda el uso seguro de sus productos.*

**JOHNSON & JOHNSON, LA FIRMA MÁS GRANDE DEL MUNDO DE PRODUCTOS DE CUIDADO PERSONAL Y DE SALUD, SE ENFRENTA A SU MAYOR CONDENA LEGAL HASTA EL MOMENTO: DEBERÁ PAGAR US\$417 MILLONES A UNA MUJER QUE DESARROLLÓ CÁNCER DE OVARIO POR USAR SU TALCO PARA BEBÉ EN SU HIGIENE ÍNTIMA.**

Un jurado de Los Ángeles, en California (Estados Unidos), determinó que la compañía no advirtió adecuadamente de los peligros de contraer la enfermedad al utilizar sus productos de talco, algo sobre lo que supuestamente tenía constancia.

La demandante, Eva Echeverría, una californiana de 63 años, dijo que comenzó a usar el talco para bebé de Johnson & Johnson cuando tenía 11. Fue diagnosticada con cáncer de ovario en 2007 y, según su abogado, Mark Robinson, su diagnóstico es terminal y se encuentra hospitalizada.



“Ella se está muriendo a causa de este cáncer de ovario y me ha dicho que todo lo que quiere es ayudar a otras mujeres en el país que tienen cáncer por haber usado [los productos de talco de] Johnson & Johnson durante 20 y 30 años”, declaró Robinson.

**“No quiere simpatías. Sólo difundir un mensaje para ayudar a todas esas mujeres”.**

Una vocera de la compañía estadounidense, Carol Goodrich, dijo en un comunicado que la empresa apelará el caso “porque nosotros nos guiamos por la ciencia”.

Miles de mujeres han interpuesto demandas contra el gigante farmacéutico y aseguran haber contraído cáncer por el uso de productos que la firma recomienda para su higiene íntima.

Johnson & Johnson ha perdido cuatro de cinco casos en Misuri (Estados Unidos), los cuales le han supuesto multas que suman más de US\$300 millones. La empresa tuvo que pagar US\$110.5 millones en mayo de este año a una mujer de Virginia que fue diagnosticada con cáncer de ovario en 2012, y perdió otros tres casos similares por los que le impusieron multas de US\$72, US\$70.1 y US\$55 millones, respectivamente (en total, US\$307.6 millones).

Además, fue condenada en febrero de 2016 a pagar US\$72 millones por el caso de Jackie Fox, una mujer de Alabama (Estados Unidos), que falleció

por cáncer de ovario tras haber utilizado los polvos de talco para bebés de la marca durante décadas.

Sin embargo, ganó el juicio contra una mujer de Tennessee (Estados Unidos) con cáncer de ovario y uterino que también achacaba su enfermedad al uso del producto, y hubo otros dos casos en Nueva Jersey que fueron desestimados por falta de pruebas.

Unas 1.200 personas han presentado demandas similares en todo el país. En su defensa, Johnson & Johnson cita investigaciones de la Agencia de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) y el Instituto Nacional contra el Cáncer de este país, para apoyar que los riesgos nunca se han probado.

Análisis: James Gallagher, editor de salud, BBC

### ¿Es seguro el uso del talco para la higiene íntima?

Durante años, ha preocupado el uso del talco, especialmente en lo que respecta a los genitales y al posible incremento del riesgo de padecer cáncer de ovario.

Sin embargo, la evidencia científica no es concluyente. El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) clasifica el talco usado en los genitales como “posible carcinogénico” (causante de cáncer), ya que la evidencia es contradictoria.

Las autoridades sanitarias dicen que el talco de bebé es un “posible carcinogénico”.

### ¿Cómo surgió el debate?

El talco mineral en su forma natural contiene asbestos y causa cáncer. Sin embargo, el talco libre de asbestos se usa en polvos de talco para bebé y en otros productos cosméticos desde la década de 1970. Pero los estudios sobre este tipo de talco arrojan resultados contradictorios.

Algunos han vinculado el producto al riesgo de desarrollar cáncer, pero es posible que la investigación sea sesgada, pues suele basarse en la cantidad de talco que las personas recuerdan haber usado a lo largo de los años.

Otros estudios, no obstante, dicen que no existe riesgo alguno de contraer cáncer. Y no parece haber una respuesta que indique una “relación dosis-efecto”, como sí ocurre con otros conocidos carcinógenos, como el tabaco (cuanto más fumas, mayor es el riesgo de contraer cáncer).

La organización británica sobre cáncer de ovarios Ovacome dice que no hay pruebas definitivas y que, en el peor de los casos, el uso de talco aumentaría el riesgo de desarrollar cáncer en un tercio de ellos.

Pero añade que el cáncer de ovario “es una enfermedad rara” y que el riesgo de contraerla “sigue siendo pequeño”. “Por lo tanto, incluso si el talco aumentara ligeramente el riesgo, muy pocas mujeres que lo usan llegarían a contraer cáncer”.

# ESTADOS UNIDOS: REVOCAN LAS COMPENSACIONES MILLONARIAS QUE DEBÍA PAGAR JOHNSON & JOHNSON POR EL USO DE TALCO VINCULADO A CÁNCER OVÁRICO



GETTY IMAGES

*Johnson & Johnson enfrenta miles de demandas de mujeres que han usado su talco.*

FUERON DOS DE LAS SENTENCIAS DE COMPENSACIÓN MÁS ABULTADAS DE LA HISTORIA, CUANDO EN CASOS SEPARADOS SE ORDENÓ A LA GIGANTE FARMACÉUTICA JOHNSON & JOHNSON PAGAR SUMAS MILLONARIAS A MUJERES QUE DENUNCIARON HABER DESARROLLADO CÁNCER OVÁRICO POR USAR EL TALCO DE LA EMPRESA DE FORMA REGULAR

Ahora ambos veredictos fueron revocados después de que jueces de una instancia superior decidieron que no había suficiente evidencia de que el talco de Johnson & Johnson fuera responsable de la enfermedad.

En agosto pasado un tribunal de Los Ángeles condenó a la empresa a pagar US\$417 millones a Eva Echeverría, entonces de 63 años, a la que se le diagnosticó cáncer de ovario en 2007.

La mujer denunció a la empresa porque, dijo, no advirtió adecuadamente del riesgo de cáncer asociado al uso de productos con talco, que ella había utilizado durante décadas. En su denuncia la mujer indicó que había desarrollado cáncer ovárico “como causa próxima de la naturaleza inaceptablemente peligrosa y defectuosa del talco”.



El viernes, la jueza de la Corte Superior de Los Ángeles, Maren E. Nelson, revocó la sentencia. En su dictamen la jueza citó “insuficiencia de evidencia”, dijo que la compensación otorgada era “excesiva”, y aceptó la moción de Johnson & Johnson para un nuevo juicio.

La señora Echeverría ya murió pero su abogado, Mark P. Robinson Jr. indicó en una declaración que planeaba presentar una apelación “de inmediato”. “Seguiremos luchando en nombre de todas las mujeres que se han visto impactadas por este peligroso producto”, declaró Robinson.

No es la única victoria de la gigante farmacéutica. El martes, una corte de apelaciones en Missouri, anuló el fallo del jurado de recompensar con US\$72 millones a la familia de una mujer de Alabama, Jacqueline Fox, de 62 años, que murió por cáncer ovárico en 2015. Fox había demandado a Johnson & Johnson por haber contraído la enfermedad después de usar durante más de 20 años el talco de la compañía. La corte de Missouri dictaminó que el estado no era la jurisdicción adecuada para llevar a cabo el juicio.

No son las únicas demandas que ha enfrentado Johnson & Johnson por este producto. Según la agencia Reuters, Johnson & Johnson enfrenta 4.800 litigios en el país por alegatos vinculados al talco.

Sobre el veredicto de Los Ángeles, Johnson & Johnson dijo el viernes que estaba “complacida”. La portavoz de la compañía, Carol Goodrich, declaró: “El cáncer ovárico es una enfermedad devastadora, pero no es causada por el talco de grado cosmético que hemos usado en el Polvo para Bebé de Johnson durante décadas”.

“La ciencia es clara y continuaremos defendiendo la seguridad del Polvo para Bebé de Johnson a medida que nos preparamos para nuevos juicios en Estados Unidos”, agregó.

## EVIDENCIA

Los riesgos potenciales del talco han sido tema de amplio debate dentro de la comunidad médica debido, en parte, a que la evidencia varía.

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer clasifica el talco cosmético utilizado en la zona genital como “posible carcinógeno” debido a la evidencia mixta.

Los estudios arrojan resultados contradictorios y varias organizaciones especializadas mantienen que el vínculo entre el talco y el cáncer de ovarios no ha sido probado científicamente.

La organización de apoyo a la investigación contra el cáncer de Reino Unido, Cancer Research, cree que la evidencia de un vínculo entre el uso del talco y el cáncer de ovarios es “todavía incierta”. “Incluso si hay un riesgo, es probable que sea bastante pequeño”, mantiene la organización.

Otra organización británica centrada en cáncer ovárico, Ovacome, explica que las causas de esta enfermedad todavía se desconocen, pero son probablemente una “combinación de muchos factores genéticos y ambientales, no de uno solo como el talco”.

Ovacome dice que en 2003, los resultados de 16 estudios con 12.000 mujeres mostraron que usar talco aumenta el riesgo de sufrir cáncer de ovario alrededor de un tercio, y que una revisión de estudios hechos en Estados Unidos con 18.000 mujeres obtuvo resultados similares para el uso genital, no general, de polvos de talco. Sin embargo, explica que este tipo de estudios pueden “tener sesgos” y que persisten dudas sobre los resultados.

## COMENTARIO

*La complejidad del proceso salud-enfermedad y de los diversos factores involucrados se refleja en las noticias contradictorias publicadas por BBC Mundo que ilustran el debate sobre la relación entre el uso del talco mineral usado por mujeres en la zona genital durante muchos años y la aparición de cáncer de ovario. El Dr. Elmer Huerta, prestigioso oncólogo peruano, ha aportado su opinión<sup>1</sup>, así como el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido<sup>2</sup> y la Sociedad Americana del Cáncer<sup>3</sup>.*

*En conclusión, los estudios realizados son contradictorios y los análisis no son concluyentes, por lo que se mantiene la controversia; por ello lo más prudente es evitar su aplicación en epitelios internos ya que puede producir irritación e inflamación en las mucosas y restringir su uso externo en la piel.*

*Finalmente, ¿es realmente necesario aplicar talco mineral a la piel de los bebés? El cuerpo de un lactante tiene mayor proporción de agua y mayor actividad metabólica que el cuerpo de un adulto por lo que es normal que su piel sea más delicada y presente mayor sudoración, por tanto la respuesta es no, asimismo no es necesario aplicar ningún producto o químico como colonias o perfumes. Además si el lactante llegase a manipular el talco existe un riesgo latente de inhalación del polvo e incluso de broncoaspiración con daño potencial que podría ser fatal.*

<sup>1</sup> <http://edition.cnn.com/videos/spanish/2017/08/24/cnnee-cafe-intvw-elmer-huerta-el-talco-para-bebe-te-puede-causar-cancer.cnn>

<sup>2</sup> <https://www.nhs.uk/news/cancer/talc-and-ovarian-cancer-what-the-most-recent-evidence-shows/>

<sup>3</sup> <https://www.cancer.org/cancer/cancer-causes/talcum-powder-and-cancer.html>

Agradecimiento al Dr. Alberto Paredes Laguna por su colaboración.

# EFECTOS ADVERSOS NIFUROXAZIDA Y LEVOTIROXINA

PRESCRIRE INTERNATIONAL. NOVIEMBRE 2017. VOL. 26, N° 187, P. 268

## NIFUROXAZIDA: REACCIONES INMUNOALÉRGICAS GRAVES

A inicios de 2017 la Agencia Reguladora Francesa (ANSM) publicó los resultados de un estudio de farmacovigilancia acerca de la nifuroxazida<sup>1</sup>. Este es un nitrofurano cercanamente relacionado a la nitrofurantoína. Nifuroxazida es usado como un agente antiinfeccioso intestinal en casos de diarrea, aunque su eficacia no ha sido demostrada. Ha sido comercializada en Francia desde 1964<sup>1,2</sup>.

El estudio de farmacovigilancia cubrió toda la información de la base de datos de Farmacovigilancia francesa desde el tiempo de su comercialización inicial hasta marzo 2016, así como los reportes expedidos a las compañías<sup>1</sup>.

645 reportes de efectos adversos fueron analizados, de los cuales 288 fueron graves. Entre las 97 reacciones inmunoalérgicas graves, hubo 16 casos de shock anafiláctico y 41 de angioedema. Entre los 61 efectos adversos cutáneos graves, hubo 27 casos de reacciones severas de piel inducidas por drogas en la cual la nifuroxazida fue el único medicamento sospechoso, incluyendo 2 casos de pustulosis exantematosas generalizadas agudas y 1 caso de necrólisis epidérmica tóxica<sup>1</sup>.

Los otros efectos adversos graves fueron trastornos hematológicos (42 casos) incluyendo agranulocitosis, trombocitopenia y anemia hemolítica, daño hepático (24 casos), trastornos neurológicos (17 casos), trastornos gastrointestinales (14 casos), trastornos renales (9 casos) y 1 caso de enfermedad pulmonar intersticial difusa<sup>1</sup>.

Un riesgo de reacciones cruzadas con nitrofurantoína no ha sido excluido<sup>1</sup>.

En la práctica: Nifuroxazida ha estado disponible en Francia por más de 50 años. Productos basados en nifuroxazida no han sido reembolsados por el sistema nacional de seguridad de salud francés desde 2008, debido a que su beneficio fue considerado “insuficiente” por la Autoridad Nacional de Salud francesa (HAS). Algunas marcas continúan siendo disponibles sin prescripción<sup>1,3</sup>. Es inaceptable llevar a los pacientes expuestos a trastornos inmunoalérgicos graves y otros efectos adversos desde un medicamento usado para tratar condiciones no graves y sin eficacia probada. Los pacientes deben ser advertidos contra el uso de nifuroxazida y el medicamento debe ser retirado del mercado.

Traducido de Revue Prescrire Junio 2017 Volumen 37 N° 404 Pag 426

<sup>1</sup> ANSM Réunion du comité technique de pharmacovigilance. Compte rendu de la séance du 11 Octobre 2016. Enquete profil général de sécurité des spécialités a base du nifuroxazida. 21 Octobre 2016: 20 pages.

<sup>2</sup> Prescrire Editorial Staff. Nifuroxazida in acute diarrhoea: irrational. Prescrire Int 1999; 8 (44): 170-172.

<sup>3</sup> Prescrire Rédaction. Déremboursement post-reévaluation: encore des simagrées. Rev Prescrire 2007; 27 (281): 181.

## LEVOTIROXINA: ATAQUES DE PANICO

A mediados de 2017, el Centro de Farmacovigilancia de Uppsala (Suecia) analizó 187 reportes de ataques de pánico atribuidos a levotiroxina, registrado en la base de datos de farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En varios de estos casos, los trastornos se detuvieron después de la reducción de la dosis o discontinuación temporal de levotiroxina por el paciente. Estos problemas recurrieron en varios pacientes después de la reintroducción de levotiroxina<sup>1</sup>.

Levotiroxina es una hormona tiroidea con un rango terapéutico estrecho. Signos de sobredosis pueden desarrollar aún con muy ligeros incrementos en la concentración plasmática<sup>2</sup>. Ellos consisten principalmente de palpitaciones, nerviosismo, temores, hiperactividad, sudoración incrementada e insomnio. Estos síntomas son similares a manifestaciones de ansiedad. El inicio de estos síntomas parece, en algunos pacientes

predispuestos, a desencadenar un ataque de pánico, con una intensa sensación de discomfort, ansiedad y miedo, junto con síntomas tales como dolor torácico, mareos y palpitaciones<sup>1</sup>.

En varios reportes, el involucramiento de la levotiroxina no fue reconocido, resultando en un deterioro a largo plazo de la calidad de vida del paciente. En algunos casos el paciente detuvo la ingesta de levotiroxina contra la recomendación médica y los problemas fueron aliviados. Algunas veces las concentraciones plasmáticas de levotiroxina estuvieron dentro del rango esperado<sup>1</sup>.

Los ataques de pánico no son mencionados en el Resumen de Características del Producto (SPC) de marcas de levotiroxina comercializadas en Francia<sup>3</sup>.

**En la práctica:** Pacientes deben ser conscientes de estos efectos adversos para que ellos puedan hacer la conexión entre experimentar estos problemas y la ingesta de levotiroxina. La titulación cuidadosa de la dosis es esencial y, dada su larga vida media, un intervalo de tiempo de 6 a 12 semanas debe ser permitido después de cada ajuste de dosis.

---

Prescrire Traducido de Revue Prescrire Junio 2017 Volumen 37 N° 404 Pag 426

<sup>1</sup> Norén GN and Grundmark B. Panic attacks with levothyroxine. WHO Pharmaceuticals Newsletter 2017; 2: 23-25.

<sup>2</sup> Prescrire Rédaction. 4-2 Patients hypothyroïdiens. Rev Prescrire 2017; 37 (401 suppl. Interactions médicamenteuses).

<sup>3</sup> ANSM. RCP-Levothyrox. 27 september 2016: 5 pages.

# MERCADO DE MEDICAMENTOS CON CUASI MONOPOLIO DE CADENAS DE FARMACIAS, POSICION DE DOMINIO Y RIESGO PARA EL ACCESO DE LA POBLACION

El mercado farmacéutico peruano ha sido impactado con la noticia que la empresa InRetail (parte del grupo InterCorp) propietaria desde el 2011 de InkaFarma (principal cadena con 1,203 farmacias), mediante un crédito puente ha comprado por US \$ 583 millones a MiFarma (segunda cadena con 1,042 farmacias) que a su vez en años anteriores había comprado a cuatro cadenas de farmacias: BTL (2011), Fasa (2012), Punto Farma y Arcángel (2016). De esta manera se constituye una enorme cadena de 2,245 farmacias con posición de gran dominio en el mercado farmacéutico peruano; como segunda cadena queda Boticas&Salud con apenas 175 farmacias (equivale a 7.8% de la primera).

En realidad InRetail ha adquirido al grupo QuiCorp, holding que está formado principalmente por MiFarma y las dos mayores empresas distribuidoras de medicamentos Química Suiza (Lima) y Albis (Arequipa), cada una con laboratorios, con operaciones y 12 centros de distribución en los países de la Región Andina como Ecuador, Bolivia y Colombia.

Recordemos que en octubre 2016 Indecopi (luego de varios años de investigaciones) sancionó con S/. 9 millones a cinco cadenas de farmacias (entre ellas InkaFarma y MiFarma) por haber realizado en el 2008 y 2009 concertación de precios de venta de 36 medicamentos; asimismo en 2017 se produjo una guerra de precios entre InkaFarma y MiFarma con gran inversión publicitaria para ganar la competencia. Ahora que ambas son una sola gran empresa, para predominar ya no necesitará

competencia comercial, concertación de precios ni guerra de precios. Y el Indecopi no puede hacer nada porque no existe una legislación reguladora de control previo de fusiones y adquisiciones antimonopolio. El antecedente representativo fue la industria cervecera en que la empresa Backus y Johnston compró a sus competidoras Pilsen Callao en 1994 y a Cervesur (Cusqueña) en 2000 alcanzando 95% del mercado, en 2016 su matriz SAB Miller fue adquirida por Anheuser Bush InBev por lo que Backus y Johnston paso a formar parte de la más grande empresa cervecera mundial sumando otras marcas internacionales y actualmente tiene 99% del mercado peruano.

El surgimiento de una gran cadena privada de farmacias ocurre en el contexto de nuestro sistema público de atención de salud con grandes problemas, entre ellos las fallas o limitaciones de los procesos de adquisición con un desabastecimiento crónico de medicamentos e insumos en los establecimientos de salud públicos (centros de salud, hospitales e institutos), lo cual hace que los medicamentos recetados a los usuarios de los establecimientos públicos los compren en las farmacias privadas incrementando el gasto de bolsillo de la población. Según cifras del INEI al 2010 y la Encuesta Nacional de Hogares 2014 el 85-87% del total de gastos en medicamentos de los hogares peruanos se realiza en farmacias y boticas.

El mercado farmacéutico peruano en 2017 facturó S/ 6,175 millones. En valores monetarios las farmacias privadas tienen 52% del mercado, mientras en número de unidades los hospitales públicos constituyen 79% del mercado. En el sector privado, la enorme cadena farmacéutica resultante concentrará entre las farmacias agrupadas en cadenas más del 90% de locales y 95% del valor de las ventas. Considerando todo el mercado nacional concentrará 18% de locales y 52% del valor de ventas. Frente a ello, hay más de 9,500 farmacias independientes que constituyen más del 80% de locales y 45% del valor de ventas, son más numerosas y dispersas pero con menor cobertura de productos, menor capacidad de poder competir, comprar y vender, no pueden hacer economía de escala. En promedio en ventas, una farmacia de cadena equivale a casi 5 farmacias independientes. Según la DIGEMID, la venta total de los laboratorios farmacéuticos en 1998 era 86% a farmacias independientes y 14% a cadenas de farmacias; en 2009 la repartición se invirtió: 60% a cadenas de farmacias y 40% a farmacias independientes, la tendencia continúa y sigue aumentando la participación de las cadenas en detrimento de las farmacias independientes.

En el mercado de medicamentos, esta concentración en un gran agente comercial dará lugar a un cuasi monopolio privado de distribución de medicamentos vinculado a un cuasi monopolio privado de cadenas de farmacias y a un cuasi monopsonio (un comprador dominante) ante los laboratorios fabricantes, por lo que gozará



**EL SURGIMIENTO DE UNA GRAN CADENA PRIVADA DE FARMACIAS OCURRE EN EL CONTEXTO DE NUESTRO SISTEMA PÚBLICO DE ATENCIÓN DE SALUD CON GRANDES PROBLEMAS, ENTRE ELLOS LAS FALLAS O LIMITACIONES DE LOS PROCESOS DE ADQUISICIÓN CON UN DESABASTECIMIENTO CRÓNICO DE MEDICAMENTOS E INSUMOS EN LOS ESTABLECIMIENTOS DE SALUD PÚBLICOS**



de gran poder y dominio de mercado que en los siguientes años tenderá hacia un monopolio privado restringiendo la competencia, amenazando la sobrevivencia de las farmacias independientes (en mayor grado al desafío que ya tenían frente al oligopolio de varias cadenas farmacéuticas) y con riesgo de perjuicio a la población usuaria de farmacias y boticas.

En la búsqueda incesante de lucro y de “diferenciarse” en el mercado, las cadenas de farmacias crearon sus propias marcas de medicamentos genéricos - sin gastar en marketing - para inducir a la población usuaria a que compre sus propios productos de marca (siendo en realidad genéricos con marca) en lugar de los genéricos mucho más baratos. Por ejemplo, la ciprofloxacina y la azitromicina en tabletas de 500 mg cuestan S/ 0.15 y S/ 0.50 cada una, mientras que InkaFarma ofrece las mismas, con las marcas Clorfex y Azitor costando S/ 2.53 y S/ 12.00 respectivamente (casi 17 y 24 veces más caros, siendo los productos originales Cipro y Zitromax). Este abuso ya existente en las cadenas de farmacias con una sola gran cadena probablemente se consolidará.

Desde el siglo XX casi todos los países del mundo (desde Estados Unidos y la Unión Europea) tienen normas para evitar que los mercados se monopolicen, pues los monopolios son contrarios a la competencia, perjudican a los mercados y a los ciudadanos, salvo en el Perú. Desde hace un cuarto de siglo nuestro país es un caso extremo en que la ideología neoliberal fundamentalista con su tecnocracia lobbista ha impuesto una forma de ver la economía y la sociedad con un enfoque proempresa, pero no un enfoque equilibrado en que el mercado sea susceptible de ser regulado apropiadamente por el Estado, puesto que el mercado libre no existe y los mercados son imperfectos; en tal sentido la monopolización destruye la competencia y el funcionamiento de los mercados. Recordemos que los medicamentos no son simples bienes de mercado, en realidad son bienes sociales puesto que impactan en la salud y la enfermedad de las personas.

Servicio de Medicinas Pro-Vida, con más de 32 años de trabajo institucional contribuyendo a mejorar el uso racional de medicamentos y el acceso de la población más desfavorecida de

nuestro país, expresa su total desacuerdo con esta situación y advierte las consecuencias lesivas para la salud y la economía de las personas y de las familias. En forma complementaria, reiteramos que el Estado debe ser más proactivo, tener una masa crítica de funcionarios públicos que prioricen el bien común y no los intereses particulares, asumir su rol regulador mediante el fortalecimiento de DIGEMID, Indecopi y otras entidades, mejorar los procesos de adquisición de medicamentos e insumos a nivel nacional, regional e institucional así como el abastecimiento adecuado y oportuno de medicamentos e insumos en los establecimientos públicos de salud de todos los niveles de atención disponibles para la población usuaria, en ambos sectores público y privado promover el acceso a los medicamentos genéricos y fortalecer la prescripción de medicamentos en su denominación común internacional (DCI).

El Estado, el mercado, la economía y la empresa deben estar al servicio de la persona humana, sobre todo en el ámbito de la salud.

#### COMITÉ EDITORIAL

#### Mayor información:

<http://larepublica.pe/politica/1177493-concentracion-de-farmacias-reducira-empleo-y-subira-precios>

[http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2018/02/COMUNICADO\\_08\\_02\\_18-01.jpg](http://cmp.org.pe/wp-content/uploads/2018/02/COMUNICADO_08_02_18-01.jpg)

<http://larepublica.pe/economia/1178851-colegio-quimico-activara-via-legal-para-frenar-fusion-de-farmacias>

<https://redaccion.lamula.pe/2018/01/29/compra-de-mifarma-generara-el-alza-de-precios-de-medicinas-alerta-colegio-quimico-farmaceutico/acastro/>

<http://www.arsenalterapeutico.com/2018/01/28/peru-el-impacto-del-monopolio-en-el-sector-farmacias-lo-sufriran-los-mas-pobres/>

<https://elcomercio.pe/economia/backus-marcas-domina-mercado-cervecerero-peru-fotos-noticia-447675>

# LUCHADOR Y PROPULSOR POR EL USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS EN EL PERÚ

*Semblanza de un maestro, amigo y compañero El Dr. Gerardo Enrique Valladares Alcalde*

El doctor Gerardo Enrique Valladares Alcalde, fue un valioso colaborador de Servicio de Medicinas ProVida y un luchador incansable en la propuesta, uso racional de medicamentos que ésta Institución tiene desde sus orígenes. Ha pasado un año de su sensible fallecimiento y una vez más queremos reconocerle publicando este artículo preparado por el Sociólogo Eduardo Puntriano Ríos, a pedido de ProVida, en la idea de que nuestros lectores y amigos además de muchos profesionales y futuros profesionales lo conozcan como un peruano ilustre que aportó a la salud en nuestro país.

QUIÉN HUBIERA PENSADO QUE ESE MUCHACHO QUE SE DESMAYÓ EN UNA SALA DE EMERGENCIA DE LA AV. GRAU, AL ACOMPAÑAR A UN AMIGO A VER A SU PADRE, SE CONVERTIRÍA EN MÉDICO Y EN UN IMPORTANTE PROPULSOR DEL USO RACIONAL DE LOS MEDICAMENTOS.

Gerardo Enrique Valladares Alcalde, sanmarquino, estudioso y “devorador de libros”, tipo muy culto, llegó a ser un distinguido médico endocrinólogo, promotor y defensor del uso en la propuesta del uso racional medicamentos en nuestro país. Su esposa, la Dra. Olga López viuda de Valladares, nos ilustra sobre el origen de su vocación médica: Gerardo fue médico por el papá de Arturo, creo que era cirujano, que los llevaba a ver operar a los dos, y Arturo no quiso y Gerardo sí, entonces él vio que les encantaba y los llevaba, y más de una vez cuando los llevó se desmayó mi marido Gerardo, pero igualito se dedicó a la medicina que le fascinaba, inicialmente le fascinaba la psiquiatría pero después se dio cuenta que eso no era lo suyo.

Desarrolló un refinado gusto por la música clásica, refiere su viuda la Dra. Olga López, quien recuerda que Don Gerardo un eterno enamorado de su familia, de su padre, quien fue ingeniero además de músico con formación académica --segunda viola de la sinfónica--; y un eterno enamorado de extraordinaria comida de su madre.

Según doña Olga, Don Gerardo la conquistó por su rectitud, valores y brillantez intelectual, según sus propias palabras. “No me hubiera podido unir a una persona que no fuera recta, que no tuviera los valores que él tenía, eso era básicamente lo que a mí me impone, su inteligencia, era un hombre brillante, por ratos cuando estaba enfermo parecía que se desconectaba pero había ratos que estaba totalmente lúcido y se había dado cuenta de miles de cosas de las que yo de repente no me había dado cuenta, esa brillantez lo acompañó hasta el último momento.”

Don Gerardo, según su amada esposa, ejemplifica su amor por la comida y la cocina en la siguiente remembranza:

*A Gerardo le encantaba el chupe de camarones de mi mamá, yo nunca he preparado ese tipo de cosas, pero le gustaba mucho la carne, últimamente se había vuelto un experto en hacer ají de gallina a los chicos. Gerardo cocinaba y cada vez estuvo mejorando sus técnicas. Él se preocupaba -- enfermo como estaba, bajaba porque vivíamos en el segundo nivel-- y preparaba el almuerzo. O sea era todo un acto ritual, el preparar el almuerzo a mis hijos.*

Por el obligado reducido margen de páginas, se nos hace difícil acentuar otros matices de la faceta personal del Dr. Gerardo. Sin embargo, no podemos evitar reconocer –por breve que sea–

su afición por la música clásica, el buen cine y la literatura. Su esposa, Doña Olga López rememora estos momentos de la Vida de Don Gerardo con su colega y gran amigo el Dr. Endocrinólogo Alfonso Montesinos, en el siguiente extracto:

*...tenía una pasión por la música y es una de las cosas que si ha crecido hasta el último momento de su muerte. Si bien él amaba la medicina, digamos ésta no era la esencia que lo motivaba. A él últimamente le motivaba ser feliz y una de las cosas que lo hacían feliz era la música, leer, ir a conciertos y eso lo hacía con Montesinos, tomarse sus buenos vinos, a veces se iban a comer solos a los mejores restaurantes porque amaba la buena comida”.*

De igual manera, la Dra. Llosa, amiga de la esposa que visitaba la casa, nos ilustra la afición por la música clásica que tenía Don Gerardo:

*...y estaba también oyendo música clásica, eso le gustaba mucho, era muy conocedor de la música clásica, ostentaba una colección vastísima de discos que el mismo catalogó, también podría decir de él que era muy culto tanto en la música clásica, pero también un gran visitador de librerías; estando siempre al tanto de publicaciones no solamente científicas sino literarias porque también leía mucho la parte de literatura con su gran amigo el Dr. Alfonso Montesinos.”*

Fue un asiduo y riguroso investigador reconocido por la pluralidad de sus líneas de investigación, las cuales explican el por qué, a lo largo de su ardua labor, recogió sucesivos nombramientos y reconocimientos. Como docente e investigador se interesó por la vida social, económica y política de nuestro país. Dedicó su vida médica a la promoción del uso racional del medicamento así como a favorecer el mejoramiento de la calidad de los servicios de salud prestados a la población peruana, especialmente a los sectores más necesitados. La Dra. Llosa recordaba este pasaje de la vida de Don Gerardo:

*... su esposa es muy amiga mía, entonces iba con cierta frecuencia a su casa. Las veces que he llegado a su casa, no lo he encontrado haciendo dos cosas. Estaba siempre leyendo sobre medicina, principalmente sobre endocrinología, su especialidad. También leía mucho sobre terapéutica. En los años más recientes estaba revisando artículos científicos en su computadora.*

Se preocupó porque la gente de escasos recursos económicos pudiera acceder a los medicamentos esenciales genéricos o básicos. Pero también a que toda la población peruana en general pudiera acceder a servicios de salud de calidad, incluidos

los sectores más desfavorecidos. Así recuerda al ejemplar amigo y ex compañero de trabajo --noble y entregado maestro--, la Dra. Estrella Mendoza

*...no estoy exagerando, no hay persona tan noble, tan íntegra, tan entregada a la salud de la gente más necesitada como Gerardo, él ha dedicado sus estudios, su vida a la cuestión de medicamentos; porque estos medicamentos iban a servir a la gente más pobre y porque también no hicieran daño aquellos medicamentos producidos por la industria farmacéutica. Ha entregado su vida a eso. Era un hombre que no tenía celo profesional, él podía dar sus conocimientos a todos y su enseñanza ha llegado a la gente joven.*

*Es difícil ahorita que haya otro profesional con el conocimiento sobre los medicamentos que tenía Gerardo en el país. Era un hombre muy estudioso y comprometido con la salud de los pobres.*

Don Gerardo un educador extraordinario, sencillo pero muy crítico, nos revela el siguiente testimonio:

*...él cantaba sus verdades a quien sea. Gerardo cuando te decía que estabas bien o que habías dado una buena charla es porque sí le había gustado, pero si no te tiraba un golpe diciéndote, oye podrías haber preparado mejor ¿no?, o no lo has hecho bien, era muy serio pero muy sencillo*

*al mismo tiempo; pero muy crítico, quería que la gente se preparara y eso muchas veces no lo hacemos; entonces, se molestaba cuando la gente no lo hacía". (Dra. Estrella Mendoza).*

Trabajó en el Servicio de Endocrinología del Hospital del Empleado de ESSALUD (hoy Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins), desde donde contribuyó a la generación del "Petitorio de Medicamentos del Sistema de la Seguridad Social". Y como médico especializado en fármaco-epidemiología y consultor en medicamentos trabajó arduamente para elaborar y actualizar el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales / Básicos para asegurar a la población el acceso a medicamentos eficaces, seguros y de bajo costo.

Desde ESSALUD expuso su preocupación por la salud pública de calidad y el uso racional de medicamentos en nuestro país. Así como también, se dedicó a enseñar las buenas prácticas de prescripción médica a profesionales de la salud. Se "jugó la vida" incomodando a los laboratorios con sus estudios sobre la industria y mercado farmacéutico.

Entre 1990 y 1992 fue asesor y luego en marzo 2002 fue director de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) de donde renunció el 17 de marzo del 2003. Desde estos niveles públicos enfrentó el excesivo predominio de la Industria Farmacéutica; pero sobre todo se fajó por lograr mejorar la calidad

de los servicios de salud y prevenir sus males funcionales. Don Gerardo realizó una labor muy importante al mando de la DIGEMID porque allí comienza a organizar los petitorios, a restringir el uso de medicamentos como los antibióticos de amplio espectro que eran de última generación y que no podían utilizarse con mucha frecuencia en tratamientos médicos.

Su ex compañero de trabajo en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins, el Dr. Alejandro Midzuaray calificó a su viejo amigo Gerardo como un hombre muy maduro, con una visión política desarrollada y una aguda visión de la salud pública que aplicó para el hospital. Pero también nos ilustra sobre la incomodidad que generaba el trabajo de Don Gerardo con sus estudios sobre la industria farmacéutica:

*Gerardo Valladares en la DIGEMID nos dijo, miren les voy a enseñar un volante que está circulando en el Congreso de la República, esto ha sido en el año 1992, que decía que un grupo de profesionales médicos donde estaban Gayoso, Gerardo Valladares, yo también; estábamos confabulados con Javier Diez Canseco para destruir completamente la industria farmacéutica nacional...*



Esta incomodidad de la industria farmacéutica llegó incluso a manifestarse en los eventos internacionales, donde sus propagandistas médicos destruían innumerables veces los afiches colocados por PRO - VIDA en sus cursos de capacitación dictados en el Hospital Rebagliati. Afiches que transmitían mensajes en contra del mal uso de los medicamentos y otros temas cuestionadores que obviamente incomodaban a la industria farmacéutica como lo indica el siguiente testimonio:

*Una vez vino el Rector de la Universidad de Trujillo, que había sido Decano de la facultad de Farmacia, con un grupo de alumnos que estaban organizando un evento internacional latinoamericano de estudiantes de farmacia, vino a verme y a contarme que habían pedido financiamiento a algunos laboratorios y cuando vieron el programa y vieron mi nombre como ponente para un tema sobre 'los efectos adversos toxicológicos de los medicamentos'; no les cuadra a los laboratorios y les dijeron, nosotros les podemos costear los tres profesores que vienen de España y a este otro que viene de Venezuela, pero con la condición de que me saquen a mí. (Dr. Alejandro Midzuaray ).*

Sin dejar de soslayar su honestidad reiterada por su viejo amigo, el Dr. Alejandro Midzuaray , recordaba efusivamente a Don Gerardo como: Un profesional muy honesto, a quien había conocido hace más de treinta años. Y enfatizaba nunca

haber escuchado que su viejo amigo había sido acusado de corrupción. Y había sido un profesional con una orientación política de izquierda. Aseveración corroborada por la Dra. Llosa cuando expresa que: Más allá de su tendencia progresista que lo acercaba al izquierdismo, Gerardo Valladares encarnó el humanismo en el sentido más amplio del término.

De igual forma, el Dr. Mitzuaray enfatizaba el sentido organizador de su entrañable amigo:

*"...Gerardo tuvo la feliz idea de conformar el Comité Farmacológico, uno de los objetivos principales estuvo relacionado con el uso racional de medicamentos, eliminar del listado de productos farmacéuticos que se recetaban, que eran cuestionados debido a que no tenían ninguna prueba científica de eficacia y más bien tenían, en muchos casos, evidencias de que podrían ser tóxicos. Gracias al apoyo de las autoridades logramos una depuración y antes de lanzar el nuevo petitorio --listado oficial de medicamentos al cual deben ceñirse los médicos al momento de recetar--, se tuvo la feliz idea de capacitar a los médicos del área quirúrgica, cirugía, traumatología, cirugía cardiovascular, urología; a quienes les decíamos por qué razón tales medicamentos no tenían razón de ser ni ser considerados en un tratamiento de los pacientes.*

Don Gerardo colaboró con el Servicio de Medicina PRO - VIDA por más de 30 años, ONG ligada a la Iglesia Católica, donde entregó su creatividad

y talento, así como su preocupación de trabajo en equipo para que los profesionales de la salud tuvieran la posibilidad de acceder a una información independiente sobre la terapéutica médica, inculcando en ellos el bienestar del paciente como primera prioridad.



*...fácilmente han sido 10 años que estuvieron trabajando ad honorem. Gerardo, Mitzuaray, Eduardo Zárate, Mónica Van Dam no recibían un centavo. Después cuando la institución tuvo financiamiento, se les empezó a pagar. Este hecho, hace diferente a las personas, ellos no buscaban que les paguen, ellos querían hacer un trabajo por servicio a la gente más necesitada, y lo hicieron ad honorem, anotaba su colega, la Dra. Estrella Mendoza*

Asimismo, el Dr. Alejandro Midzuaray manifestó: *“...Gerardo fue el de la brillante idea de organizar PRO-VIDA, como una ONG que tuviese trascendencia, la Conferencia Episcopal, enfocaban la cuestión desde una óptica más bien asistencial y el Dr. Gerardo Valladares le dio una visión integral, involucraba a los estudiantes, a los médicos, a los farmacéuticos etc.,...gestionaba ante las agencias financieras cuando había problemas de financiamiento. Sin Gerardo PRO-VIDA no hubiera despegado. En segundo lugar, Gerardo ha sido uno de los pocos profesionales médicos con una capacidad de entender los aspectos ideológicos y la realidad del país. Los problemas sociales, económicos del país los tenía muy claro. Y por supuesto el uso racional de los medicamentos; y lo que le preocupaba más era el acceso que toda la gente, independientemente de su situación económica debía tener acceso hacia los medicamentos esenciales, básicos, esa era la inquietud de Gerardo y por eso se peleó y se la jugó...”*

Fue miembro fundador y primer director de la “Revista Medicamentos y Salud Popular”, luego denominada “Salud y Medicamentos”; que el Servicio de Medicinas PRO - VIDA empezó a editar desde 1986. Importante revista dirigida exclusivamente a los profesionales de la salud dedicada a promover el uso racional del medicamento. Don Gerardo cumplió un rol importante en esta revista, a través de la cual y por

decisión unánime tomada en un Congreso Nacional de Médicos, se acordó difundir abiertamente el tema sobre el uso racional de los medicamentos.

La Dra. Estrella Mendoza anota al respecto: *...en los eventos que hemos tenido estaba Lourdes Indacochea, representante de la industria farmacéutica, ella era de mi promoción y mi amiga..., pero tuvo muchos encontronazos con Gerardo, quien era un hombre que no tenía miedo para decir lo que pensaba y él pensaba correctamente, era un hombre sumamente..., yo diría genio. Muy estudioso, muy capaz, tenía conciencia de que detrás de lo que la industria farmacéutica hacía estaba la salud de la gente. Le preocupaba mucho la salud de la gente y quería que dichos medicamentos llegaran a la gente más necesitada.*

*Hicimos un petitorio extraordinario donde se erradicó todos los medicamentos que fueran nocivos, que fueran contraindicados, medicamentos que no servían. PROVIDA tuvo un petitorio por años, después hubieron cambios, entraron otra gente a suministros y, a veces, diría que han comprado medicamentos equivocados...*

*El trabajo que se hizo con el equipo de educación, con Gerardo en la cabeza, ayudó mucho, no solamente a la gente que trabajaba con PROVIDA, sino también alrededor de PROVIDA que trabajaba en el Ministerio. Ahí,*

*antes de publicar la revista de PROVIDA, nadie hablaba del uso racional de los medicamentos, no se hablaba de lo que eran los medicamentos genéricos, incluso los mismos médicos hasta ahora dicen ‘mire mejor si Ud. puede comprar el medicamento de marca...’*

Se logró cambiar la mentalidad de la gente del Ministerio de Salud. Fue el trabajo de PROVIDA pero mucho más el trabajo de Gerardo, porque él es el abanderado en eso..

Realizó diversos estudios / investigaciones sobre la situación de los medicamentos, las características del mercado farmacéutico, analizó el potencial impacto de los tratados del “Libre Comercio” en el precio y el acceso de los medicamentos en el país.

Siendo coordinador del equipo de consultores del Ministerio de Salud, este encargó a Don Gerardo estudiar el impacto potencial del Tratado de Libre Comercio (TLC) en el acceso a los medicamentos. Esto lo llevó a analizar el mercado farmacéutico en el país. Fue muy sorprendente y valioso su hallazgo y obviamente su sorpresa cuando al entrar a la base de datos de la DIGEMID y buscar el medicamento ‘dactinomicina’, ampolla de 0.5 mg, cuyo precio unitario, el 2004, estaba en US\$ 132.5 (S/. 448.13); mientras que el mismo medicamento en Inglaterra costaba US\$ 2.77 por ampolla. Es decir, en el Perú se pagaba 47.8 veces más por el mismo medicamento que los ingleses, 22.4 veces más que los italianos (US\$ 5.92) y 20 más que nuestros vecinos del Brasil (US\$ 6.64).



Otro hecho de su tenacidad por la salud para el pueblo lo tenemos en los años 90's, época del fujimorismo y la crisis inflacionaria que afectaba al país, que determinó que bajaran las ventas y los precios subieron estrepitosamente. Al respecto, explicaba el mismo Dr. Gerardo:

*“Esta tendencia, contra todas las leyes del mercado, se mantiene desde entonces. En el país existe un segmento muy claro que es la población de alto poder adquisitivo que demanda medicamentos originales. A ellos apuntan las empresas farmacéuticas de marca porque saben que ese mercado les va a aceptar el precio aun cuando siga subiendo. Quien necesita medicamentos, tiene que comprarlos sí o sí. Y si es una enfermedad grave va a empeñarse si es necesario, pero los va a pagar. Es además un mercado intermediado por una persona que prescribe, cuya fidelidad es ganada por las empresas farmacéuticas a través de promoción intensa o por mecanismos de marketing”.*

Pero el Dr. Gerardo, era muy consciente que el mercado farmacéutico tenían otros segmentos usuarios de medicamentos: Los pacientes del Ministerio de Salud y de ESSALUD que consumían y continúan consumiendo medicamentos de marca pero también genéricos que son más baratos. Y el sector de pobres que no tenían acceso y fallecían o quedaban discapacitados por falta de medicamentos. Batalló incansablemente contra

las grandes empresas farmacéuticas que se empeñaban en mantener vigentes sus monopolios mediante la prolongación de las patentes de sus medicamentos genéricos evitando la competencia y la disminución de precios, perjudicando el acceso de millones de personas a los tratamientos.

Fue siempre un hombre admirado por su generosidad, sencillez, y cordialidad. Disfrutaba, como buen maestro, del arte de enseñar, despojado de toda presunción y egoísmo. En suma, un verdadero ser humano y profesional médico dedicado a servir a los demás, especialmente a los sectores más empobrecidos y excluido de los servicios de salud en nuestro país.

Formó parte del Equipo de Revisores para la elaboración del “Manual para la Enseñanza de Uso Racional de Medicamentos a la Comunidad”, publicado el 2005 por el Ministerio de Salud, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), Organización Panamericana de la Salud y Servicios de Medicina PRO-VIDA.

La solidaridad, la creatividad y el servicio hacia los más pobres y marginados caracterizaron la vida y accionar del maestro y compañero Gerardo Valladares. Nunca escatimó esfuerzo alguno para cumplir su compromiso hipocrático de ‘salvar vidas humanas’ y siempre estuvo dispuesto a llevar la atención primaria de salud a los lugares más alejados y necesitados. El formó la red de promotores, fortaleció la red de botiquines. Definitivamente ayudó a estas comunidades a que

tengan, por lo menos, una atención de salud y no estén totalmente abandonados. Era muy creativo e ideaba proyectos de cómo llegar a la comunidad de la mejor forma. Y se comenzó a trabajar en las comunidades más pobres de Ayacucho y Huancavelica (Dra. Amelia Villar).

Gerardo Valladares un ejemplo de profesional consagrado a su carrera, de intensa humanidad que a través de su empeño y lucha frontal contra intereses económicos de las corporaciones farmacéuticas, difundió el uso racional de los medicamentos al interior del sistema de seguridad social peruano. Un caballero a carta cabal que enfrentó con entereza hasta el final su enfermedad y tomó buenas decisiones en conjunto con su esposa, revelan la coherencia de su conducta.

Gerardo Valladares, testimonio de lucha, y de honestidad, se mantuvo siempre al margen de las prebendas que las farmacéuticas estilaban otorgarles a los médicos para favorecerles, con la anuencia de ESSALUD, en una frase: Un caballero a carta cabal.

La Dra. Villar, ex compañera de trabajo en Pro-Vida y en la DIGEMID, narró con cierta melancolía su amistad con Don Gerardo hasta el final de su vida. Nos reitera con un cierto sentimiento de orgullo haber sido la última persona con quien habló el Maestro, Amigo y Compañero Gerardo, anécdota ilustrativa que permite revivir los gratos e inolvidables momentos que ambos solían disfrutar

hasta el último momento de vida que tuvo don Gerardo:

*...conmigo salíamos cada 3 meses, nos llamábamos para ir a cenar o almorzar. Pero hacia buen tiempo que por mis problemas de salud y el compromiso de ser Decana del Colegio no había podido llamarlo; entonces, él me llamó para almorzar, creo que fue en marzo de este año. Y desde allí no había podido llamarlo, finalmente un día lo llamé como tres veces pero con tan mala suerte nunca lo encontré en su casa. Había estado como 15 días acordándome y su nombre se me venía a la mente, decía no he llamado al Dr. Valladares. Un día era sábado y teníamos que ir a hacer un trabajo con el equipo de gestión del colegio, esperando a los demás, se me viene el nombre del Dr., y dije voy a llamarlo y me contesta él, le digo, cómo está doctor, y me dice estoy mal Amelia, estoy muy mal. Y yo digo no puede ser posible nunca nos ha dicho nada, estábamos ignorantes de todo lo que le pasó. Y dice, me regresó el cáncer.*

*Déjeme ir a verle, le dije. No creo que sea posible porque hay días que me siento totalmente mal y no quiero ver a nadie honestamente, me respondió. Él sabía que yo tenía el problema del cáncer también hace tiempo y le digo: tiene que tratar de olvidarse del tema y seguir adelante: No, no creo que sea tan fácil ahora, me dijo. Amelia estoy muy mal pero te ofrezco que si uno de estos días amanezco un poquito mejor yo te llamo para que vengas. Terminando, me dijo yo quiero morir Amelia porque estoy sufriendo mucho y estoy haciendo sufrir a mi familia.*

Nuestro Maestro, Amigo y Compañero Gerardo Enrique Valladares Alcalde, entrañable amigo y miembro de Pro – Vida, fundador y primer director de la Revista Servicios de Medicinas Pro –Vida, ex director general de la DIGEMID, incansable y valeroso luchador perseverante por priorizar el uso racional de medicamentos en nuestro país, apasionado investigador y en extremo generoso con sus conocimientos, de incansable preocupación por la salud de los sectores menos favorecidos, dejó de existir el 19 de setiembre del 2016.

***Gracias Maestro, Amigo y Compañero. Sin duda***

***¡TU LABOR SERÁ CONTINUADA!***



SERVICIO  
DE MEDICINAS  
PRO - VIDA

[revistasaludymedicamentos@smprovida.com](mailto:revistasaludymedicamentos@smprovida.com)