

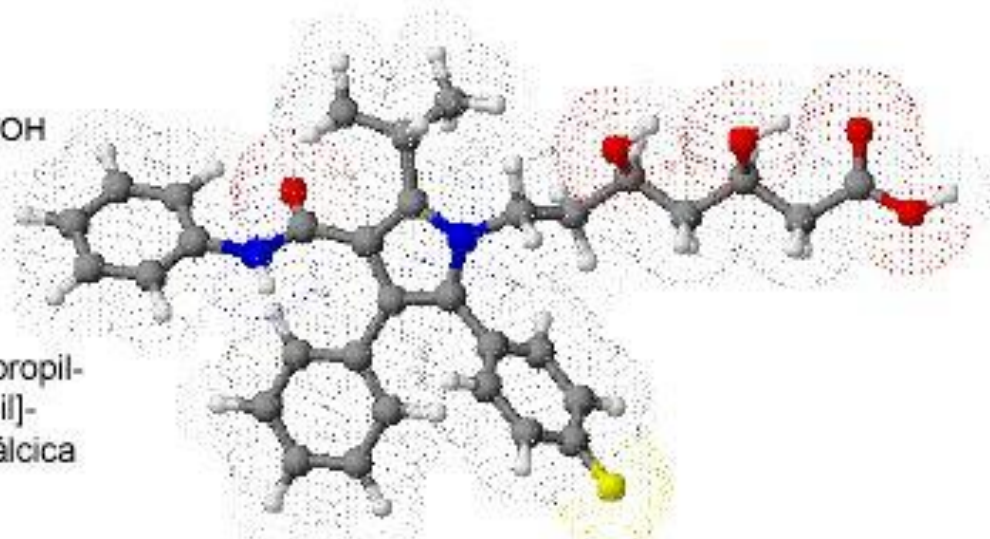
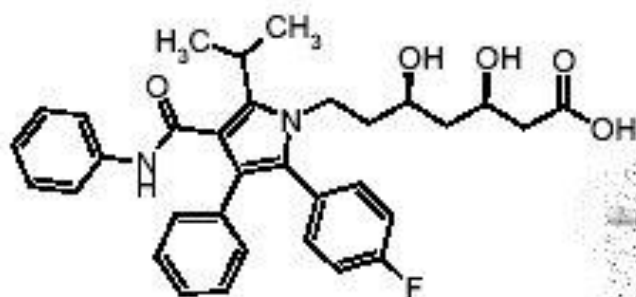
USO SEGURO DE MEDICAMENTOS DESARROLLO DE UN NUEVO FARMACO

JULIO CESAR GARCIA CASALLAS QF MD Msc.
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA CLINICA Y
TERAPEUTICA

¿Que es un fármaco?

- Se entiende por **fármaco**, cualquier sustancia biológicamente activa, capaz de modificar el metabolismo de las células sobre las que hace efecto
- Composición definida con un efecto farmacológico
- ¿Cuál es el proceso del Desarrollo y Descubrimiento de Fármacos?

FARMACO



Nombre sistemático

Acido 7-[2-(4-Fluorofenil)-5-isopropil-3-fenil-4-fenilcarbamoil-pirrol-1-il]-3,5-dihydroxi-heptanoico, sal cálcica

D.C.I.

Atorvastatina

MEDICAMENTO

N. COMERCIAL

Lipitor (PFIZER)
(hipocolesterolemia)



Julio Alvarez-Builla, Carolina Burgos

Una pequeña historia del diseño de fármacos ayudados por computadora

- 1960's – Interacción del fármaco – revisión del objetivo
- 1980's- Automatización – cribado de alto rendimiento
- 1980's- Bases de datos (tecnología de la información) bibliotecas combinatorias
- 1980's- Computadoras Rápidas - acoplamiento
- 1990's- Computadoras Super Rápidas - ensamblado del genoma – selección de objetivos basados en el genoma
- 2000's- Manejo de una enorme información – farmacogenómica

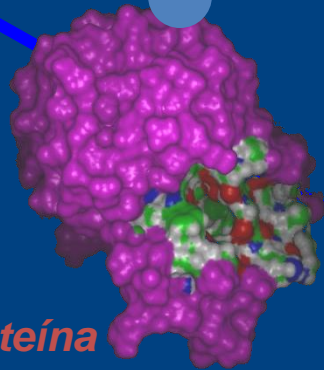
La tecnología impacta este proceso



Identificar la enfermedad

GENOMICA, PROTEOMICA & BIOFARM.

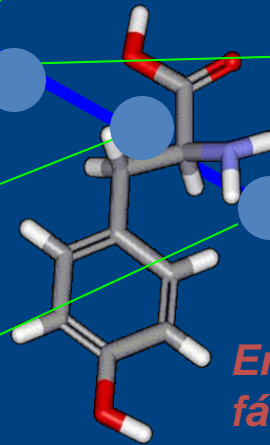
Potencialmente produce muchas más dianas, personalizadas o no



Aislar la proteína

CRIBADO DE ALTO RENDIMIENTO

Cribado de hasta 100,000 compuestos por día para probar su actividad contra la proteína



CRIBADO VIRTUAL

Usar una computadora para predecir la actividad

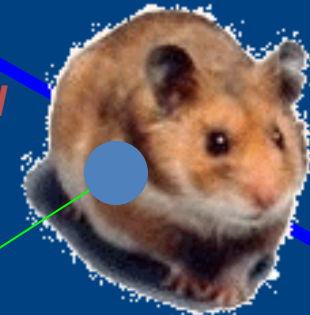
QUIMICA COMBINATORIA

Producir rápidamente un vasto número de compuestos

MODELADO MOLECULAR

Las graficas y modelos por computadora ayudan a mejorar la actividad

Encontrar el fármaco



Pruebas preclínicas

MODELOS ADME IN VITRO & IN SILICO

Modelos computarizados y de tejidos comienzan a reemplazar las pruebas en animales

Biofarmaceúticos

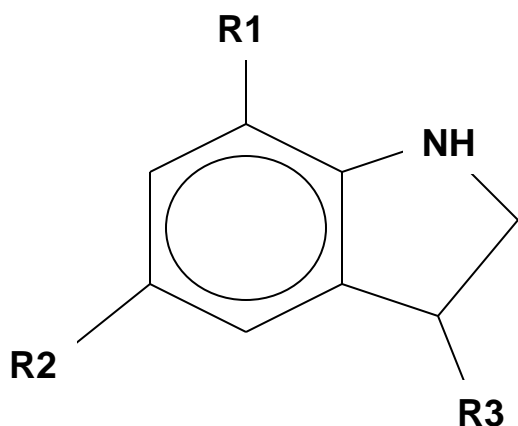
- Fármacos basados en proteínas, péptidos o productos naturales en lugar de moléculas pequeñas (química)
- Promovidos por las compañías biotecnológicas
- Los biofarmaceúticos se pueden descubrir más rápidamente que las terapias normales de moléculas pequeñas
- Las biotecnológicas se están empatando con las compañías farmacéuticas más importantes

Química Combinatoria

- Al combinar “bloques de construcción” molecular, podemos crear un gran número de moléculas diferentes muy rápidamente
- Usualmente involucra a una molécula “plataforma”, y grupos de compuestos que han reaccionado con la plataforma para colocar diferentes estructuras en “puntos de unión”

Ejemplo de Biblioteca Combinatoria

Plataforma



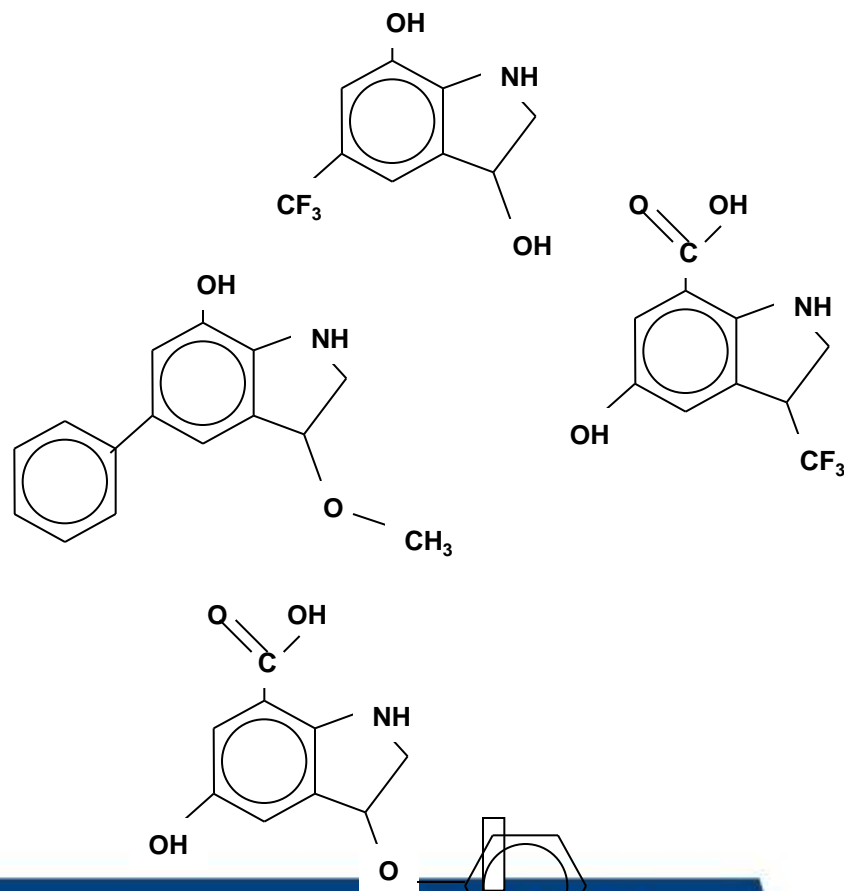
grupos- "D"

R1 = OH
OCH₃
NH₂
Cl
COOH

R2 = fenilo
OH
NH₂
Br
F
CN

R3 = CF₃
NO₂
OCH₃
OH
fenoxy

Ejemplos

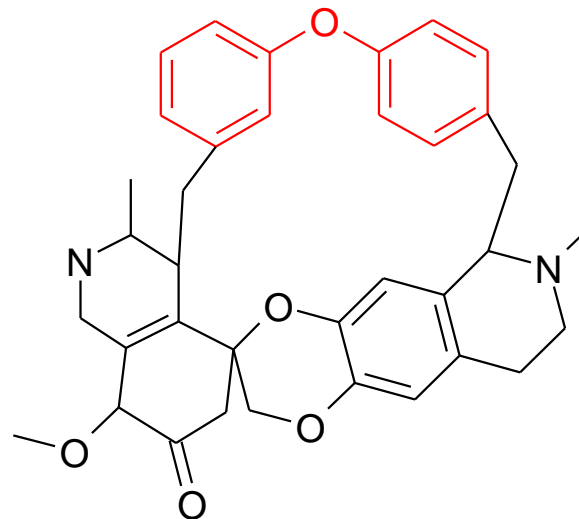
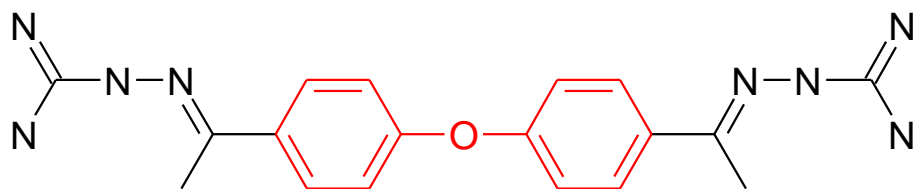
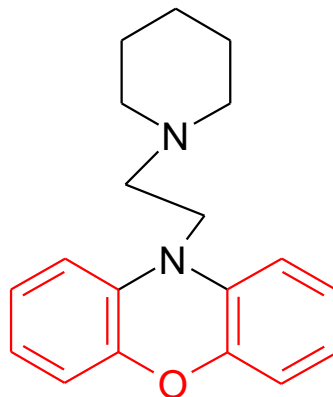
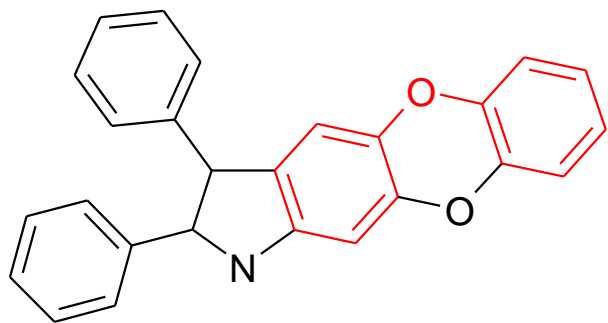
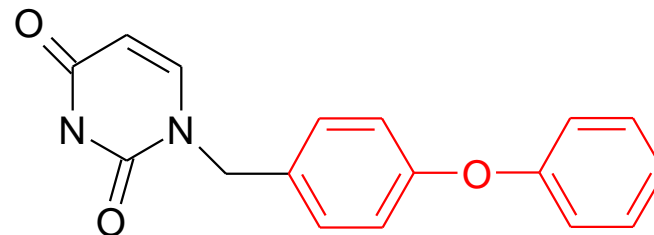
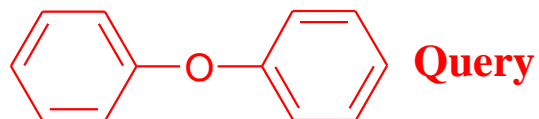


Para esta pequeña biblioteca el número de posibles compuestos es de $5 \times 6 \times 5 = \underline{150}$

Puntos de Química Combinatoria

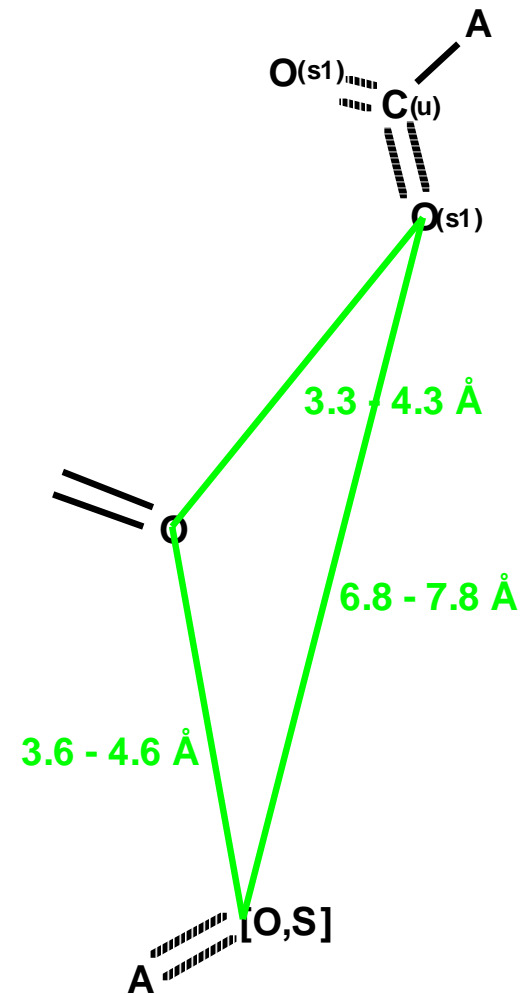
- Cuales grupos-R escoger
- Cuales bibliotecas hacer
 - ¿“Llenar” la colección existente de compuestos?
 - ¿Orientadas a un proteína en particular?
 - ¿Tantos compuestos como se posible?
- El perfil computacional de las bibliotecas puede ayudar
 - “Bibliotecas virtuales ” pueden ser evaluadas en la computadora

2D Búsqueda de Subestructuras

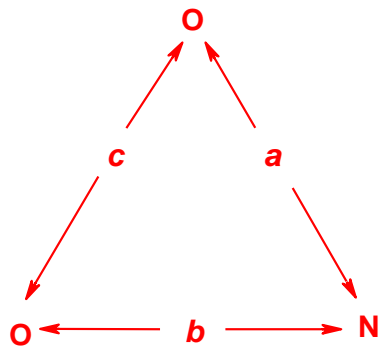


3D Búsqueda de Subestructuras

- Relaciones espaciales
- Define intervalos para distancias y ángulos
- Conformación almacenada
 - generalmente la de más baja energía



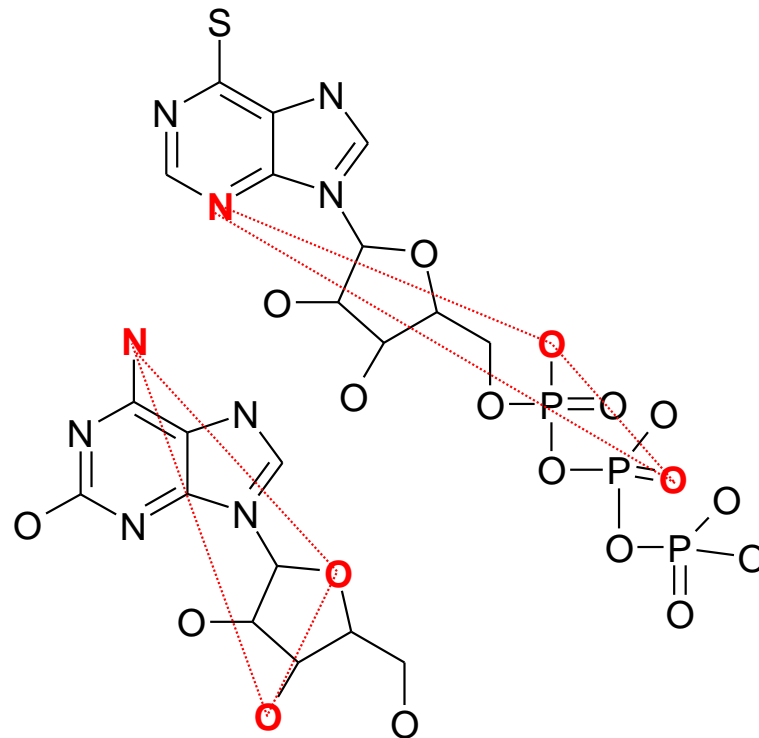
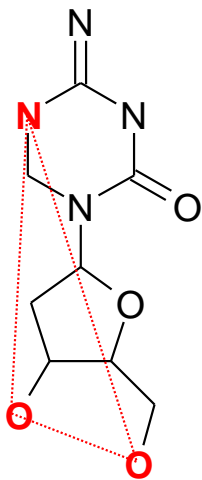
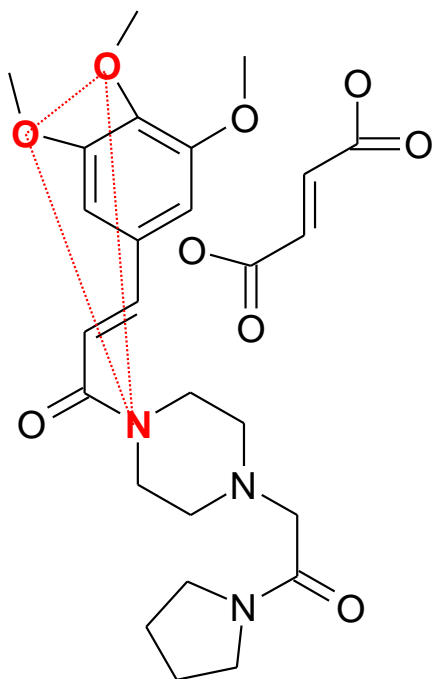
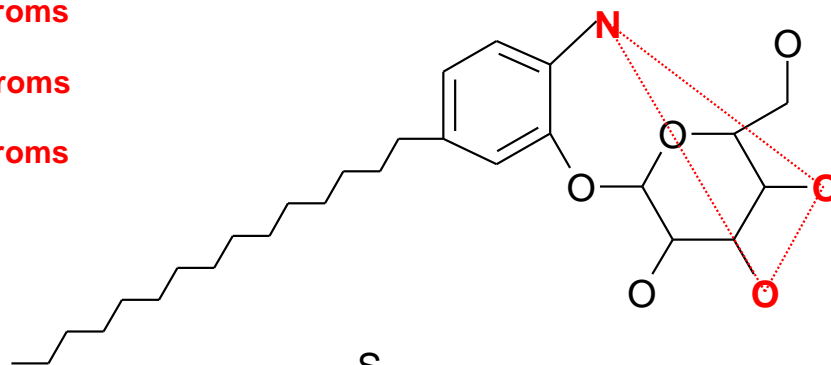
3D Búsqueda de Subestructuras



$a = 8.62 \pm 0.58$ Angstroms

$b = 7.08 \pm 0.56$ Angstroms

$c = 3.35 \pm 0.65$ Angstroms



Antecedentes

Talidomida



EL CASO DE LA TALIDOMIDA



Contexto Histórico

- La tragedia de la talidomida cambió el modo en que las fórmulas se desarrollan, prueban y regulan, ampliando la autoridad de la FDA considerablemente.



U.S. Food & Drug Administration

- Cuerpo administrativo que vigila el proceso de evaluación de medicamentos
- También da licencia para introducir fármacos al mercado
- Sus trabajos e iniciativas han tenido relevancia en otros países y en la OMS

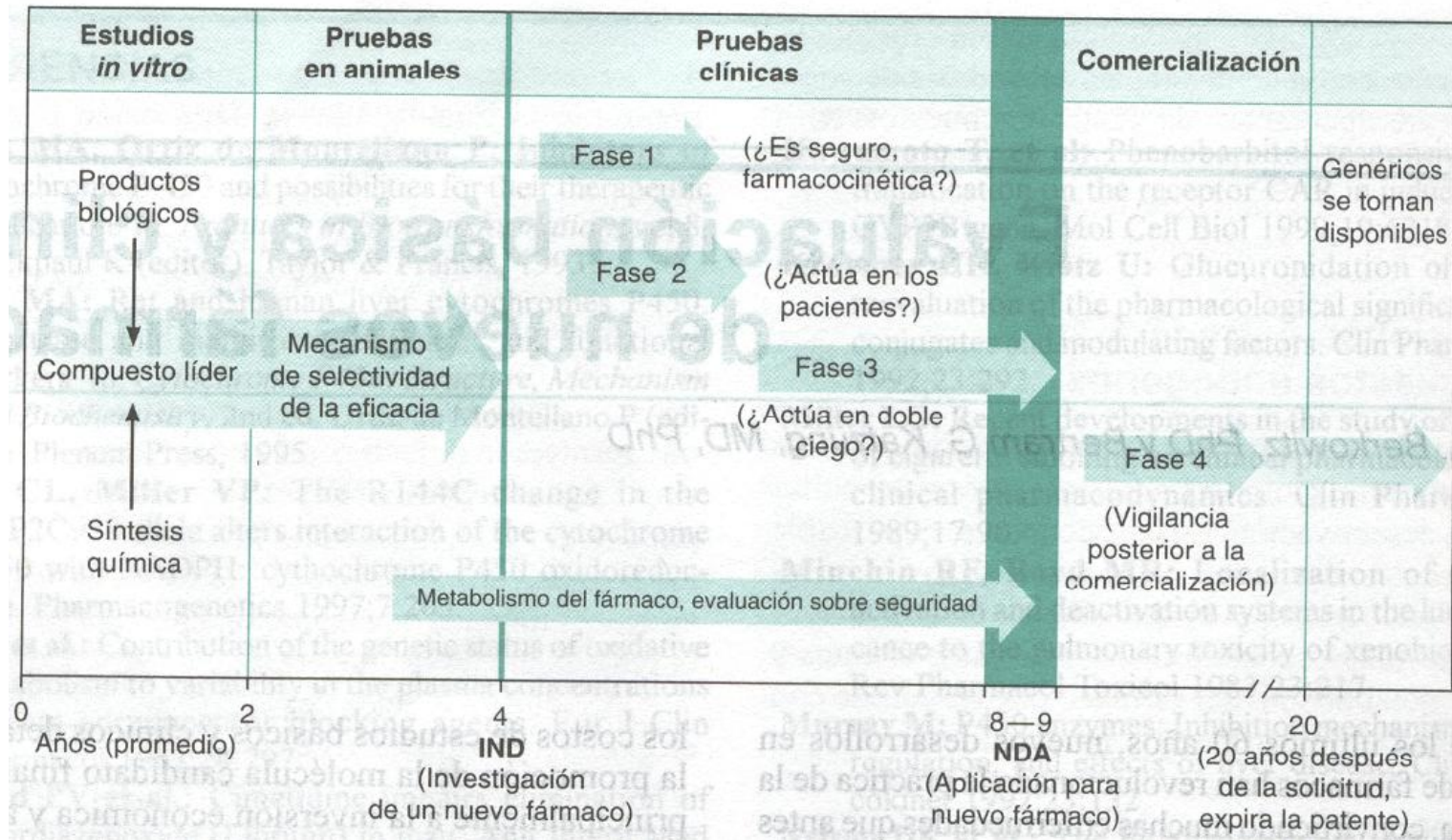
The logo of the U.S. Food and Drug Administration (FDA), featuring the letters 'FDA' in a stylized, bold, white font on a dark blue background.

Department of
Health and
Human Services



CLÍNICA
UNIVERSIDAD DE
LA SABANA

FDA y contexto situacional





ALGUNOS NÚMEROS

Ocupan una posición importante en el “ranking de Compañías” *en millones

de dólares Fuente: Financial Times. Publicado en Diario Médico el 19 de julio de 2007

	Compañía	Facturación*	Valor de mercado*	Puesto en el FT 500
1	Johnson & Johnson	53.324	174.397	19
2	Pfizer	48.371	179.015	17
3	GlaxoSmithKline	45.581	156.975	25
4	Sanofi-aventis	37.834	117.807	39
5	Novartis	36.031	149.691	30
6	Roche	34.538	154.620	27
7	AstraZeneca	26.475	81.084	83
8	Merk	22.636	95.693	59
9	Abbott	22.476	86.103	75
10	Wyeth	20.350	67.392	110
11	Bristol-Myers Squibb	17.914	56.065	138
12	Lilly	15.691	60.908	123
13	Amgen	14.268	65.237	115
14	Schering-Plough	10.594	37.952	221
15	Takeda	10.287	58.217	130
16	Genentech	9.284	86.487	72
17	Teva	8.408	29.816	290
18	Daiichi Sankyo	7.857	22.472	399
19	Astellas	7.462	24.263	374
20	Novo Nordisk	6.934	25.753	347



Principales laboratorios farmacéuticos a nivel mundial.

Ventas 2006

Laboratorio	Ventas Millones \$	% cuota de mercado	± % sobre el año anterior
Pfizer	46,1	7,6	-0,7
GlaxoSmithKline	37,0	6,1	5,5
Novartis	31,6	5,2	6,1
Sanofi-Aventis	31,1	5,1	1,4
Johnson & Johnson	27,3	4,5	1,2
AstraZeneca	26,7	4,4	11,2
Merck&Co.	25,0	4,1	4,9
Roche	23,5	3,9	16,1
Abbott	17,6	2,9	6,4
Amgen	16,1	2,7	20,6
Total de las 10 compañías	282,1	46,4	5,7

Número de ensayos clínicos por empresas product. de medicamentos

Empresas	Pipeline
Amgen (Biotecnológica)	25 productos en desarrollo (8 fase I, 12 fase II y 5 fase III) 18 nuevas entidades moleculares y una extensión de producto
AstraZéneca	66 productos en desarrollo (17 fase I, 13 fase II y 5 fase III) 52 nuevas entidades moleculares y 25 extensiones de producto
Genentech (Biotecnológica)	19 productos en desarrollo (4 fase I, 8 fase II y 7 fase III) 9 nuevas entidades moleculares y 24 extensiones de producto
GSK	200 productos en desarrollo. 51 proyectos preclínicos 149 ensayos clínicos (95 en fases I, II o III, 29 extensiones de producto y 25 vacunas)*
J&J	154 productos en desarrollo (82 nuevas entidades moleculares y 72 extensiones de producto)
Merck (MSD)	43 productos en desarrollo clínico (10 fase I, 18 fase II y 65 fase III)
Novartis	75 productos en ensayo clínico (26 fase I, 20 fase II y 29 fase III)* 45 nuevas entidades moleculares y 30 extensiones de producto*
Pfizer	43 proyectos preclínicos 2225 ensayos clínicos (130 nuevas entidades moleculares y 95 extensiones de producto)
Roche	108 productos en desarrollo (59 nuevas entidades moleculares y 49 extensiones de producto) 14 proyectos preclínicos 45 ensayos clínicos (21 en fase I, 19 fase II y 5 fase III)
Sanofi-Aventis	129 productos en desarrollo 48 proyectos preclínicos 81 ensayos clínicos (26 fase I, 38 fase II y 17 fase III)

TOP 10 THERAPIES

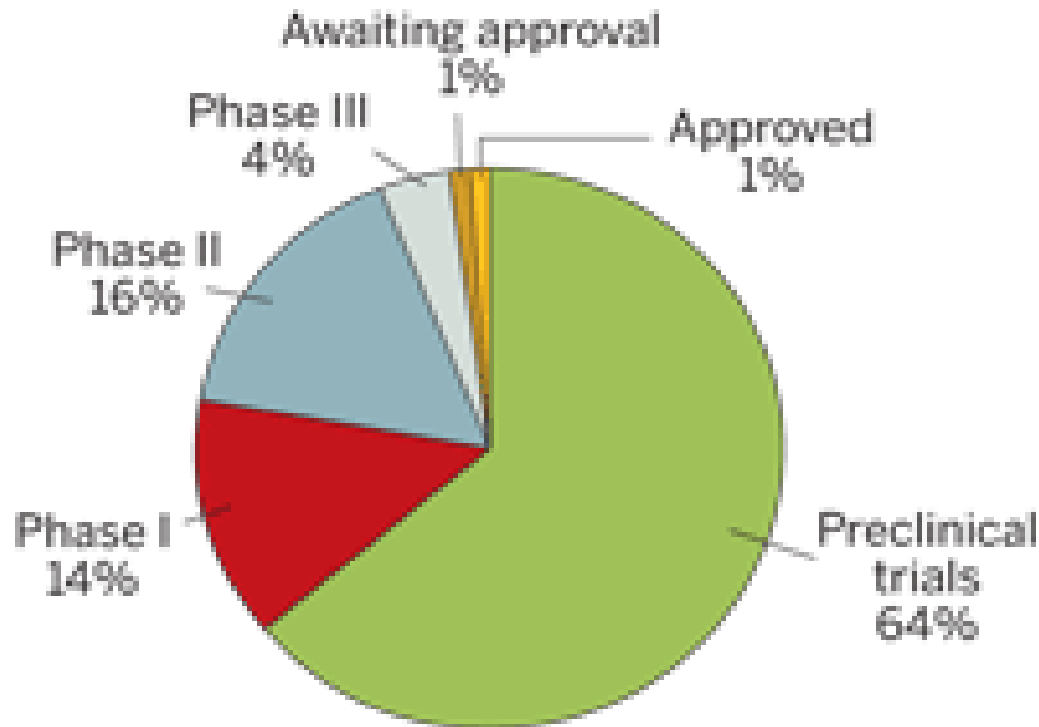
Cholesterol and triglyceride reducers head the list, although other categories have grown faster

	SALES TO JUNE 2006 (\$ BILLIONS)	SHARE OF GLOBAL SALES	12-MONTH CHANGE IN SALES
Cholesterol & triglyceride reducers	\$32.7	5.6%	4.4%
Antiulcerants	27.6	4.7	3.6
Antidepressants	20.3	3.5	0.3
Antipsychotics	17.2	3.0	10.4
All other antineoplastics	13.5	2.3	39.6
Erythropoietins	13.1	2.3	9.1
Antiepileptics	12.3	2.1	3.5
Calcium antagonists, plain	12.1	2.1	1.4
Oral antidiabetics	11.4	2.0	9.2
Platelet aggregation inhibitors	10.3	1.8	8.9
Top 10 therapy classes	\$170.5	29.4%	7.1%

NOTE: All therapy classes are World Health Organization code groups. Sales are in U.S. dollars for the 12 months ending June 2006. **SOURCE:** IMS MIDAS Quantum

PIPELINE

Most biotechnology projects are still at the preclinical stage



Biotech projects = 1,618

Share of pharmaceutical pipeline = 27%

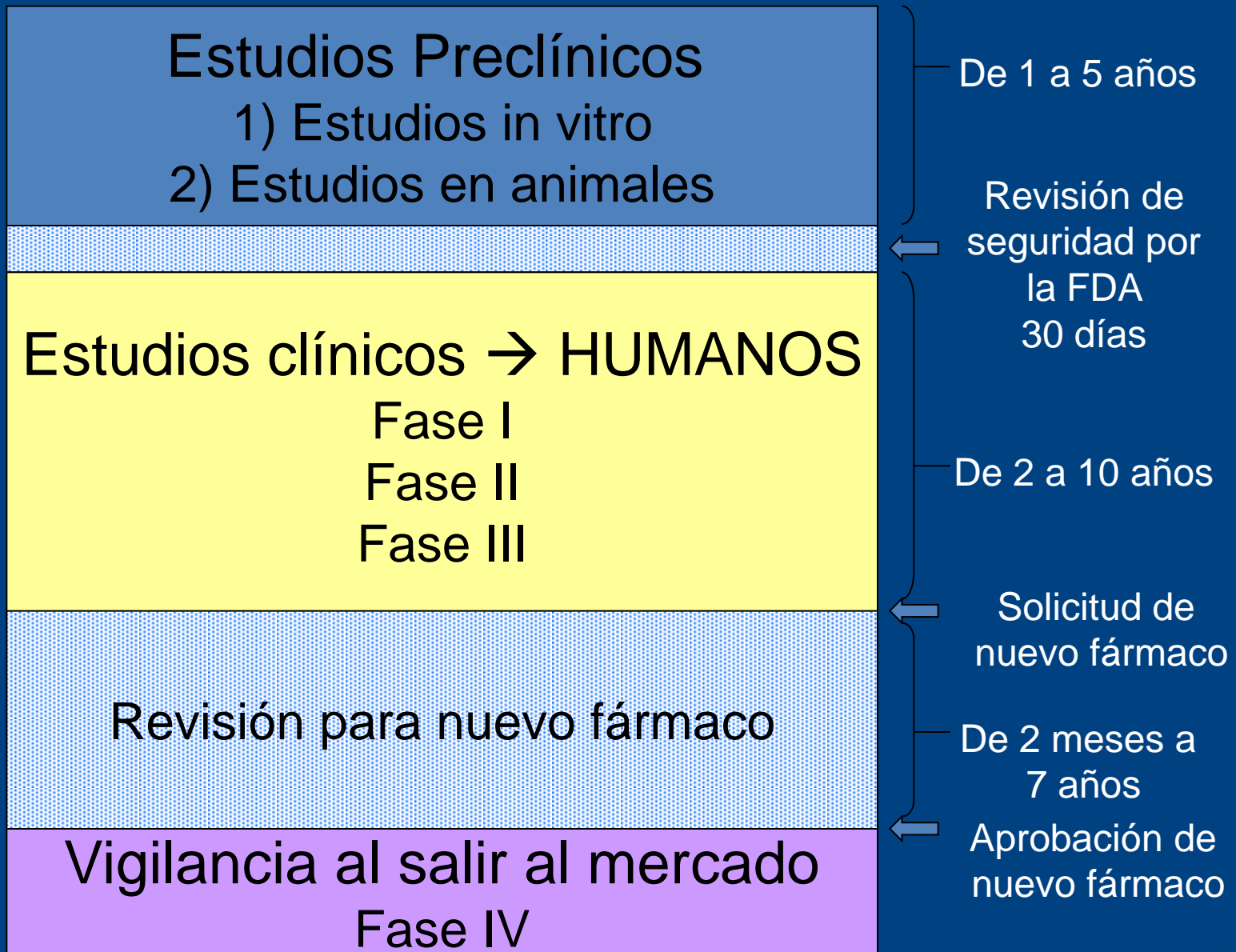
NOTE: Data are as of June 2006. **SOURCE:** IMS Life-cycle R&D Focus

Evaluación preclínica

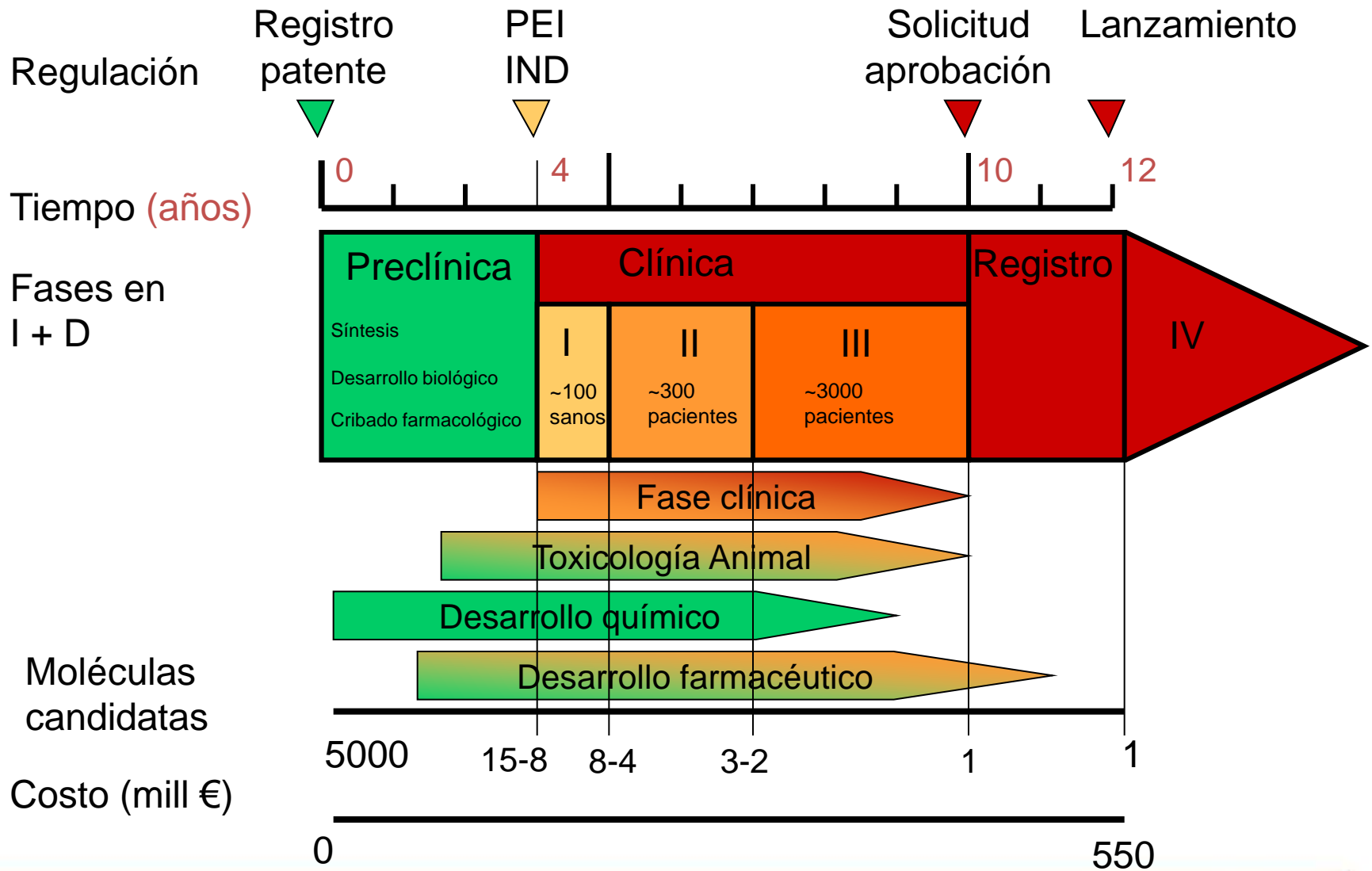
- 1) Acelulares
- 2) Toxicidad aguda
- 3) Toxicidad subaguda y
clínica

Nuevas moléculas

- Pueden surgir por diversas situaciones:
 - Diseño molecular raciones y síntesis en laboratorio
 - Síntesis de análogos de una molécula exitosa, ya aprobada (derivados mejorados de un fármaco)
 - Hallazgo casual (inteligencia del aprochamiento del azar)



Proceso I+ D de un medicamento:



Proceso de aprobación farmacéutica

- Una vez que se ha sintetizado o extraído de fuentes naturales una molécula farmacéutica, tiene que someterse a dos etapas esenciales:
- **Etapla preclínica** - sometida a estudios de laboratorio:
 - Fisico-químicos
 - Toxicológicos
 - Farmacológicos

Para determinar sus propiedades y efectos en células animales y humanas en laboratorio

Etapa Preclínica

Objetivos:

- 1) Síntesis y estudios en sistemas
acelulares
- 2) Investigación sobre la toxicidad
aguda
- 3) Investigación sobre la toxicidad y
subguda

1) Síntesis y estudios en sistemas acelulares

- Obtención de cantidades necesarias del compuesto para estudiar sus propiedades físico-químicas (estabilidad, solubilidad)
- Desarrollo de un método eficiente para la producción a escala
- Estudio de las moléculas obtenidas en tubos de ensayo (*in vitro*) para el estudio de:
 - Efectos sobre sistemas acelulares
 - Efectos sobre células animales o humanas en cultivo

2) Investigación sobre la toxicidad aguda

- Se determinan factores como:
 - Dosis letal 50 *Índice terapéutico*
 - Dosis efectiva 50
 - Perfil de toxicidad aguda
- ✓ **DL 50:** dosis que mata al 50% de la muestra
- ✓ **DE 50:** dosis que genera un efecto terapéutico en el 50% de la muestra

No brinda información sobre efectos a largo plazo

3) Toxicidad subaguda y crónica

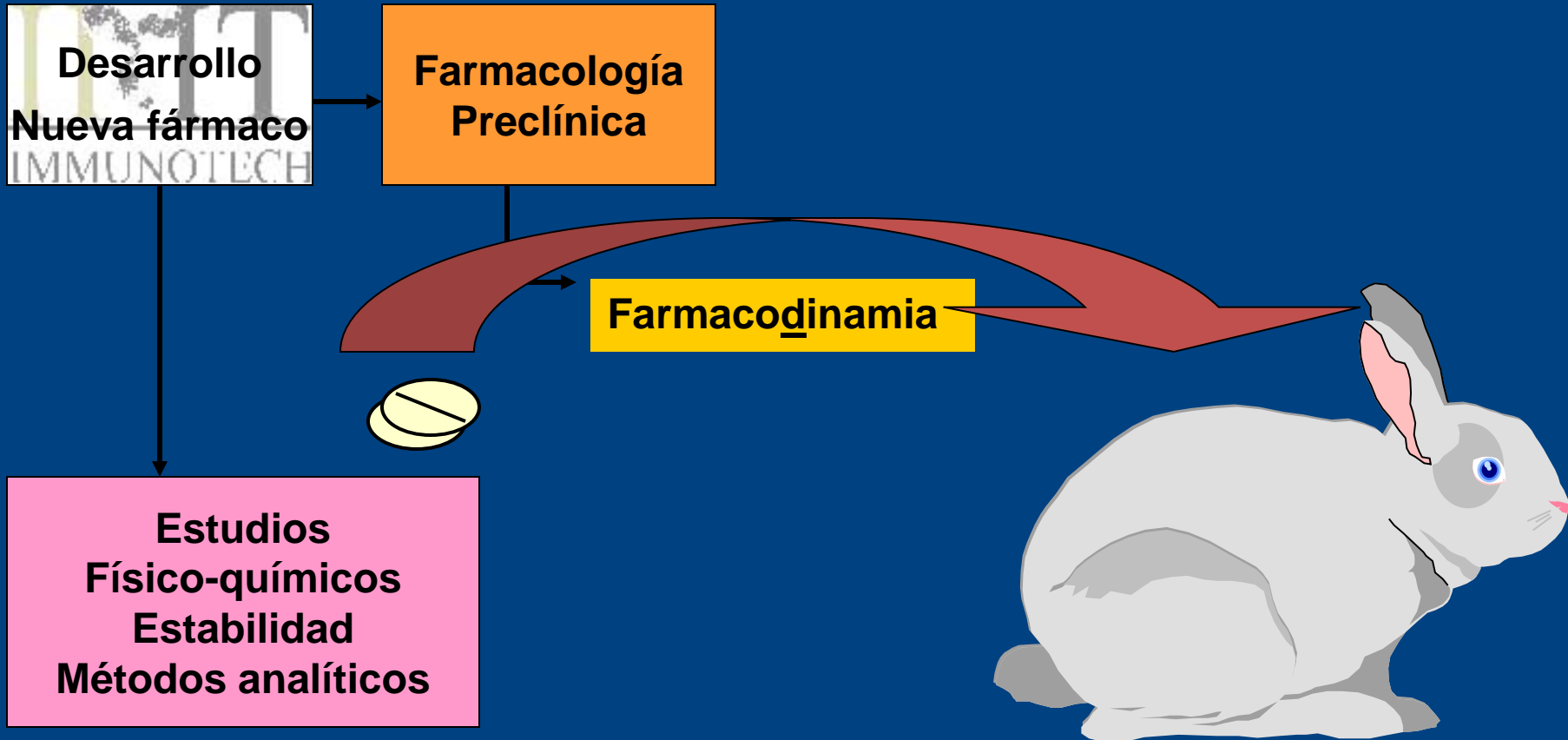
T. Subaguda: Se refiere a los efectos que puedan suscitarse a mediano plazo (días – semanas)

T. Crónica: se refiere a los efectos a largo plazo abreviados o limitados en la mayoría de los casos por factores económicos y de tiempo

Se analizan posibles efectos

- Teratogénicos
- Mutagénicos → *Inusual extensión por más de 6 meses*
- Carcinogénicos

“lo que el fármaco le hace al cuerpo”



La acción de un fármaco es la **modificación** de las funciones inherentes a una, varias o todas las células que conforman un ser vivo sano o enfermo

Modificación: aumento o disminución, no creación de nuevas funciones.

Desarrollo
Nuevo Fármaco
IMMUNOTECH

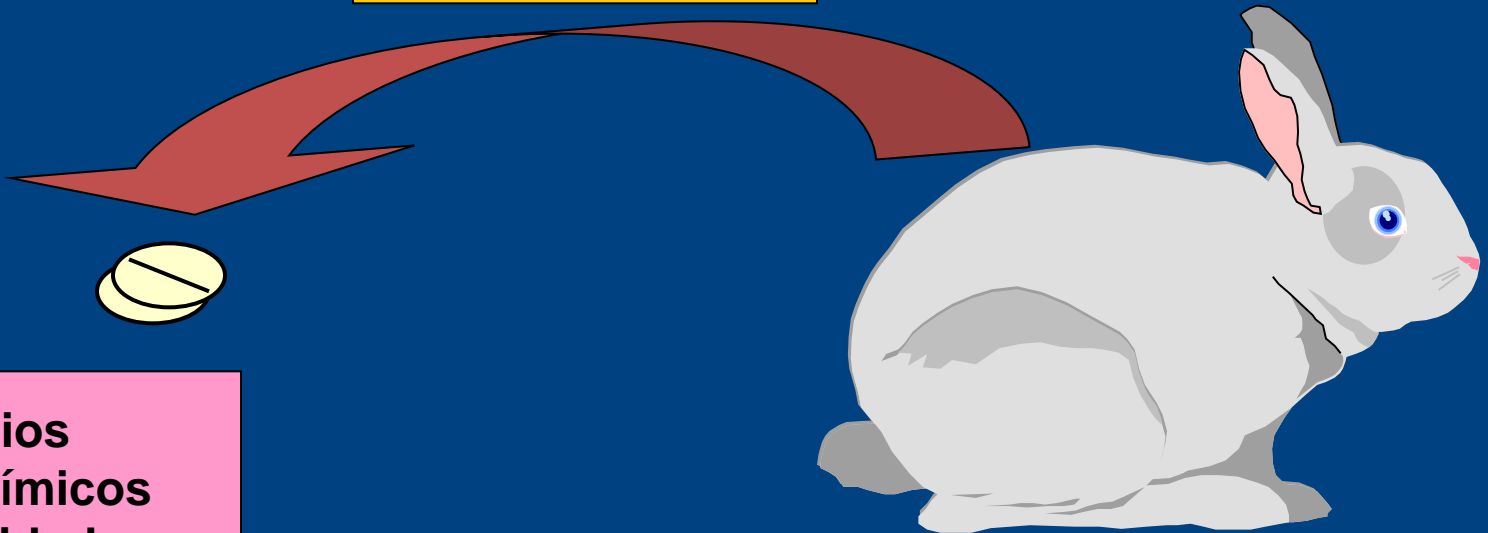
Farmacología
Preclínica

Farmacodinamia

Farmacocinética

- 1 Absorción
- 2 Distribución
- 3 Metabolismo
- 4 Excreción

Estudios
Físico-químicos
Estabilidad
Métodos analíticos



“lo que el cuerpo le hace al Fármaco”

**Desarrollo
Nuevo Fármaco**
IMMUNOTECH

**Farmacología
Preclínica**

Farmacodinamia

Farmacocinética

Toxicología

**Estudios
Físico-químicos
Estabilidad
Métodos analíticos**



F A S E 0 – Etapa Preclínica

INDICE TERAPÉUTICO - INDICE DE SEGURIDAD

Establecen una relación entre la toxicidad y la eficacia del fármaco

Permiten inferir el grado de riesgo o seguridad de un fármaco

Nos dan una idea de la **relación riesgo / beneficio**

$$IT = DL_{50} / DE_{50} \quad [\text{Ideal} > 10]$$

Como puede existir superposición entre las dosis efectivas mas altas y las letales mas bajas surge el IS

$$IS = DL_1 / DE_{99} \quad [\text{Ideal} > 2]$$

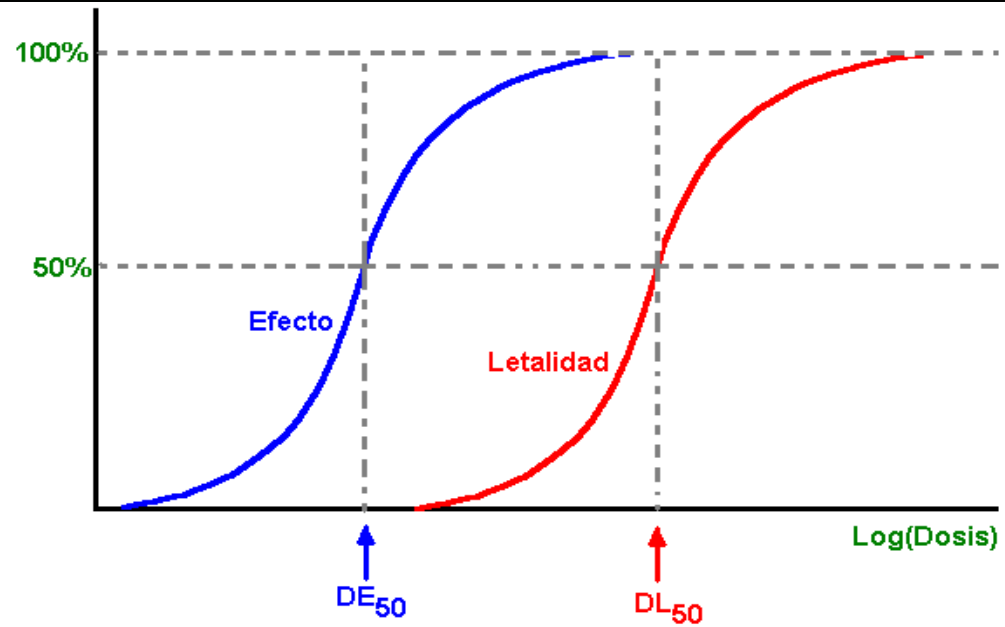
VALORES DE IS:

- **< 1** : indica superposición entre las dosis letales y las terapéuticas (solo aceptable para drogas antineoplásicas y SIDA)

FASE 0 – Etapa Preclínica

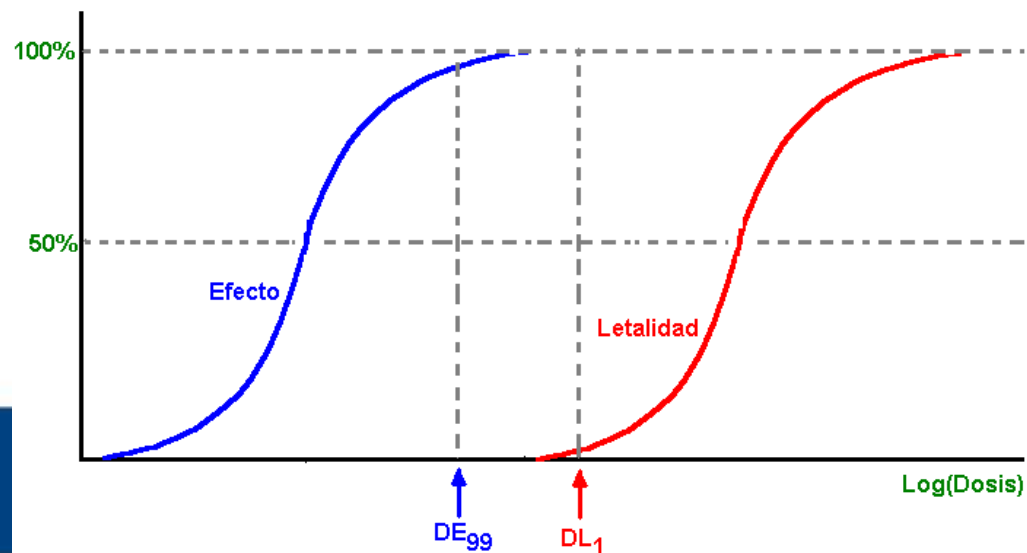
Índice Terapéutico (IT):

$$IT = \frac{DL_{50}}{DE_{50}}$$



Índice de Seguridad (IS):

$$IS = \frac{DL_1}{DE_{99}}$$



Evaluación clínica

- 1) Fase I
- 2) Fase II
- 3) Fase III
- 4) Fase IV

Estudios Preclínicos
1) Estudios in vitro
2) Estudios en animales

De 1 a 5 años

Revisión de
seguridad por
la FDA
30 días

Estudios clínicos → HUMANOS
Fase I
Fase II
Fase III

Revisión para nuevo fármaco

Vigilancia al salir al mercado
Fase IV

Fase I ¿Quiénes?

1º Fase en la que el medicamento se prueba en HUMANOS

Muestra → Individuos SANOS
(25 - 50)



*cáncer y SIDA

Objetivos:

- Verificar la seguridad del nuevo fármaco en el ser humano.
- Determinar los efectos metabólicos y farmacológicos del fármaco en función de la dosis.
- Establecer un intervalo de dosis clínicas seguras.
- Averiguar la dosis máxima tolerada.
- Averiguar la naturaleza de las reacciones adversas observadas.
- Estudiar aspectos farmacológicos (biodisponibilidad, absorción, vida media, metabolismo, excreción)

Fase I ¿Por qué?

- 1) Describir la farmacodinamia y farmacocinética del medicamento en seres humanos

Fase I ¿Por qué?

2) Identificar una **dosis segura** (baja).
COHORTE (= dosis)



Fase I ¿Por qué?

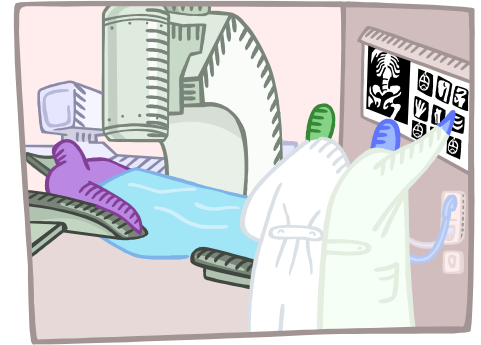
- 3) Describir la toxicidad en humanos (por primera vez), e identificar la toxicidad limitante.



- Voluntarios adultos sanos.
- Consentimiento por escrito (tras una adecuada información)
- Se excluyen (fumadores, alcohólicos, drogadictos, mujeres embarazadas, niños y ancianos)
- Excepcionalmente en enfermos (si el riesgo de efectos secundarios solo esta compensado por la posibilidad de un mayor beneficio)



- En centros de investigación clínica, por farmacólogos clínicos con entrenamiento especial
- El número de voluntarios es por lo general de 25-50
- Control médico continuo y riguroso
- Monitorización semi-intensiva
- Tratamiento de posibles urgencias médicas



- Ensayos abiertos, no controlados

Ensayos abiertos = tanto los investigadores como lo sujetos saben lo que se esta administrando

- Corta duración

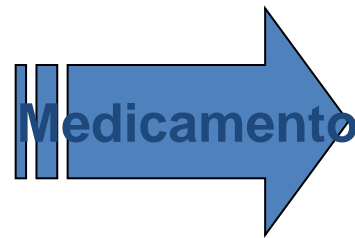
NOTA: El voluntario tiene el derecho de retirarse del ensayo en cualquier momento.

Fase I ¿Por qué?

Seguridad-seguridad-
seguridad



ó



Duración de meses a un año

Al terminar Fase I...

- Dosis segura recomendada ✓
- Perfil de toxicidad ✓
- Farmacocinética y farmacodinamia ✓

Pero... ¿en realidad el fármaco produce algún efecto terapéutico?

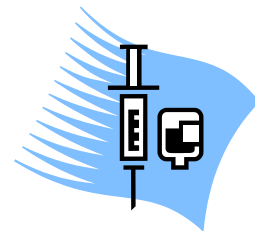
Fase II ¿Quiénes?

Muestra → Enfermos
cuidadosamente seleccionados



Objetivos:

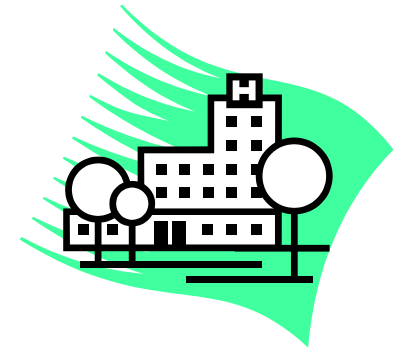
- Demostrar la eficacia y seguridad de un nuevo fármaco.
- Delimitar un intervalo de dosis terapéuticas.
- Verificar la seguridad de dichas dosis.
- Valorar la relación eficacia-toxicidad.
- Valorar la farmacocinética en pacientes.
- **Determinar los efectos colaterales a corto plazo y los riesgos comunes del fármaco.**



- Inicialmente son ensayos abiertos, no controlados.
- Confirmándose en ensayos controlados y de diseño ciego simples.
- Se usa un placebo inerte y un fármaco activo conocido (control positivo) además de la sustancia que se esta investigando.
- Numero pequeño de pacientes (10-200)
- Son de corta duración.



- En centros clínicos especializados (Hospitales)



- Con estricta supervisión médica y del cumplimiento terapéutico.



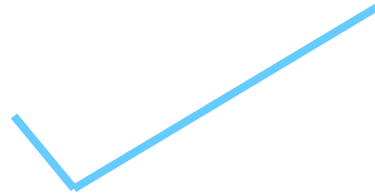
Fase II ¿Por qué?

1) Acción terapéutica → Si funciona o no



Fase II ¿Por qué?

2) Dosis **óptima** → Si es la adecuada o no, que dosis es la mejor para lograr resultados



Fase II ¿Por qué?

3) Efectos indeseables → ¿Aparecieron efectos secundarios?



Fase II ¿Por quiénes?

Farmacólogos clínicos e
investigadores clínicos



Fase III

- Establecer el valor terapéutico.
- Ensayo clínico comparativo.
- Se compara la eficacia y seguridad del nuevo fármaco contra uno estándar.

Tabla 5. De la eficacia a la efectividad. Diferencias entre el uso de fármacos en el ensayo clínico controlado en fase III y la práctica clínica habitual. Los ensayos clínicos previos a la comercialización, paso indispensable en la evaluación de un nuevo fármaco, sólo dan una primera impresión parcial de sus efectos potenciales.

	Ensayo clínico controlado (eficacia)	Práctica clínica habitual (efectividad)
Número de pacientes	$10^2 - 10^3$	$10^4 - 10^7$
Problema estudiado	Bien definido	Mal definido; a menudo con enfermedades asociadas
Duración	Días-semanas	Días a años
Población	Se excluye a los pacientes con contraindicaciones potenciales, mujeres gestantes, niños, personas de edad avanzada, etc.	Potencialmente toda la población; mayor heterogeneidad
Patologías	Más evolucionadas, más definidas	Menos evolucionadas, más prodrómicas o iniciales
Otros tratamientos	A menudo se evitan	Es probable que se tome más de un fármaco a la vez
Dosis	Generalmente fijas	Más variables
Forma de uso	Generalmente continua	A menudo intermitente
Seguimiento	Riguroso, mayor información	Menos riguroso, paciente generalmente menos informado

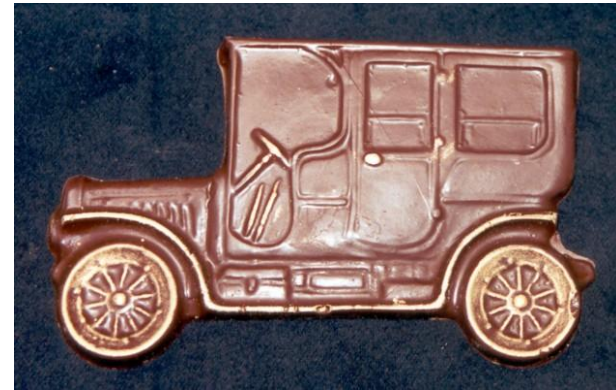
Pacientes escogidos al azar

Estudios aleatorizados

Nuevo fármaco



Tratamiento estándar



¿Por qué al azar?



META

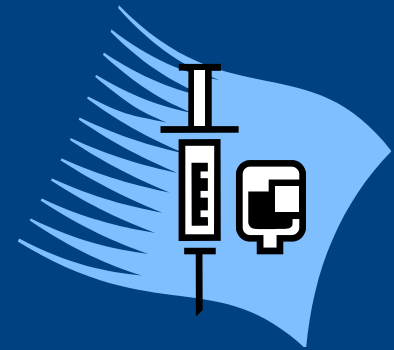
**Duración similar para opciones terapéuticas,
idéntico manejo clínico en todo lo que no
sea el tratamiento asignado**

SALIDA

**Pacientes con la misma condición y un Tx
asignado al azar**

Objetivos:

- Verificar la eficacia y la seguridad del nuevo fármaco a corto y a largo plazo.
- Comparar la efectividad, la seguridad o el coste del nuevo fármaco con otros tratamientos en uso.
- Minimizar los efectos ocasionados por el placebo.



- En condiciones clínicoterapéuticas similares a las de la población en que se utilizara en el futuro.
- Se establece una relación beneficio-riesgo en comparación con otros tratamientos.
- Se analizan datos que marcaran su utilidad en la practica clínica diaria:
 - Numero de tomas al día
 - Preferencia del paciente
 - Necesidad de controles clínicos o analíticos.

- Son estudios controlados, aleatorios, de diseño doble ciego y cruzado.
- **Multicéntricos** (para reunir un numero suficiente de casos en poco tiempo)
- Numero mayor de pacientes (100- 1000)
- **Una vez verificada la eficacia y la seguridad en adultos**
(deben realizarse estudios en niños, ancianos y pacientes con otras enfermedades diferentes a la estudiada, incluso en embarazadas siempre que no haya riesgo para el feto)

- Por investigadores especialistas en la afección que se esta tratando.



NOTA: Cuando los resultados son positivos se solicita autorización para introducir la nueva sustancia al mercado.



Proceso para obtener la aprobación para venta

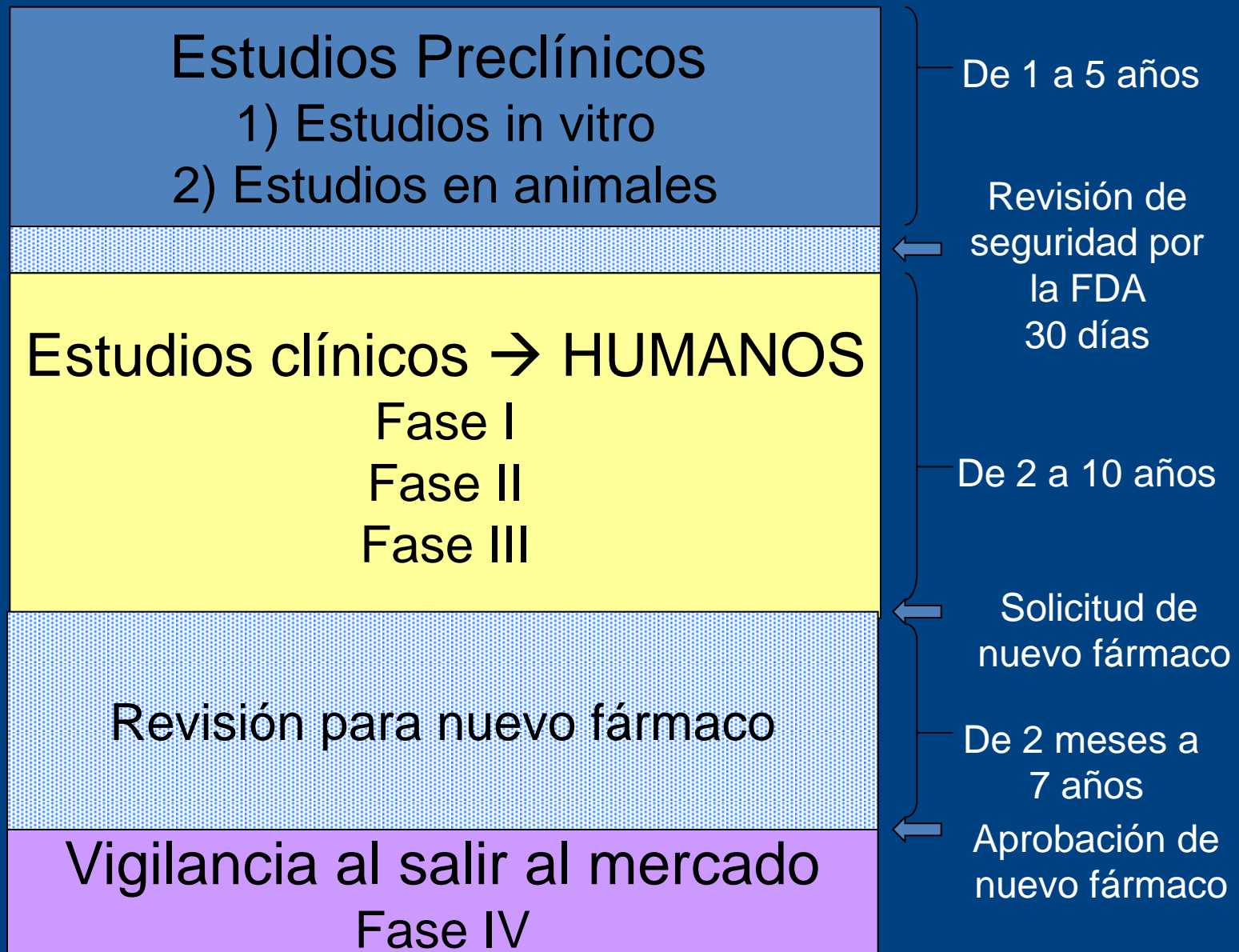
- Solicitud “Aplicación de un nuevo fármaco” (NDA)
 - Informe de datos preclínicos y clínicos del fármaco.
- La FDA revisa los datos y la decisión para aprobarlo puede tomar 3 o mas años.



NOTA: En el caso de enfermedades que ponen en peligro la vida, puede permitirse la venta controlada del fármaco antes de que terminen los estudios.

Una vez concluído...

- Si es superior: aprobado para la patología en la que lo fue.
- Si es inferior: no sea aprobado y ver si tiene posibilidad para otra patología (volver a empezar)



Fase IV

Farmacovigilancia

- Post-aprobación o Post-comercialización
- Se evalúan nuevas indicaciones, nuevas aplicaciones, nuevos efectos terapéuticos.
- Se detectan reacciones adversas previamente desconocidas.
- Se definen áreas no estudiadas previamente:
 - Dosificación en ancianos
 - Dosificación en niños
 - Enfermos con falla renal
- Es importante “vigilar” lo que sucede.



Fase IV Farmacovigilancia

Conjunto de métodos, observaciones y registros obtenidos durante el uso extendido de un medicamento en la etapa de su comercialización, para detectar reacciones adversas y ocasionalmente efectos farmacoterapéuticos beneficiosos no previstos en las etapas previas de control y evaluación del medicamento.



Pre-comercialización

VS

Post-comercialización

Sistemas de farmacovigilancia

Por ejemplo:

Aspirina

- Aprobada en 1899
- Fármaco Antiinflamatorio
- 80's propiedades antiagregantes plaquetarias o prevención secundaria de infarto al miocardio.



Inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX2)

- Vioxx (Merck)
- Celebrex (Pfizer)



Incremento del riesgo coronario

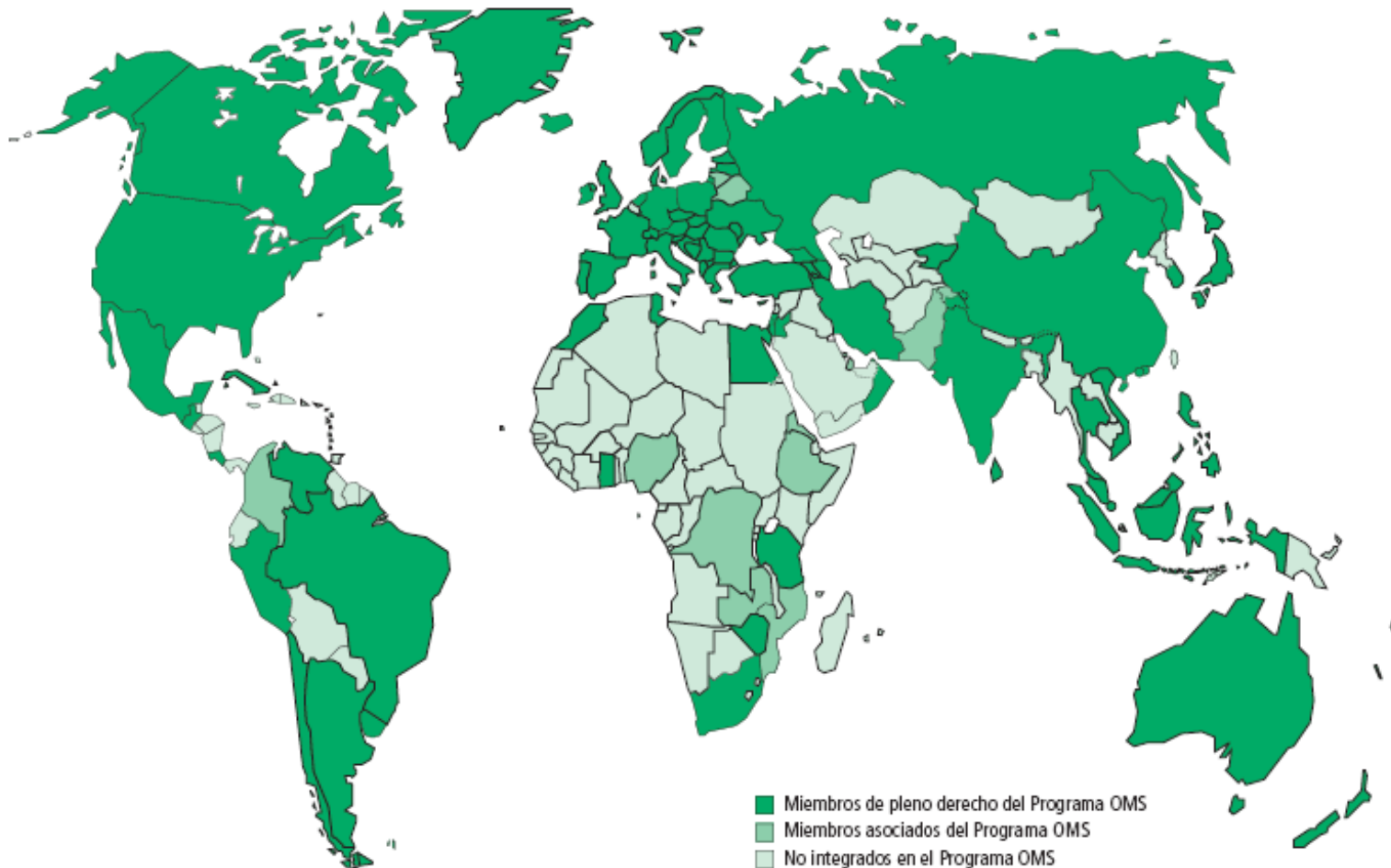
Identificación de PRM

Evaluación continua en base a 4 preguntas lógicas:

- ✓ ¿El paciente tiene una indicación para cada medicación que toma?, y...cada indicación tiene una medicación adecuada?
- ✓ ¿Esas terapias son efectivas para su estado de salud?
- ✓ ¿Esas terapias son tan seguras como sea posible?
- ✓ ¿El paciente es capaz y desea llevar adelante el tratamiento como se le recomendó?

PROGRAMA INTERNACIONAL DE MONITORIZACION DE MEDICAMENTOS OMS

Figura 2 Composición en 2004 de la red del Programa OMS de Vigilancia Farmacéutica Internacional



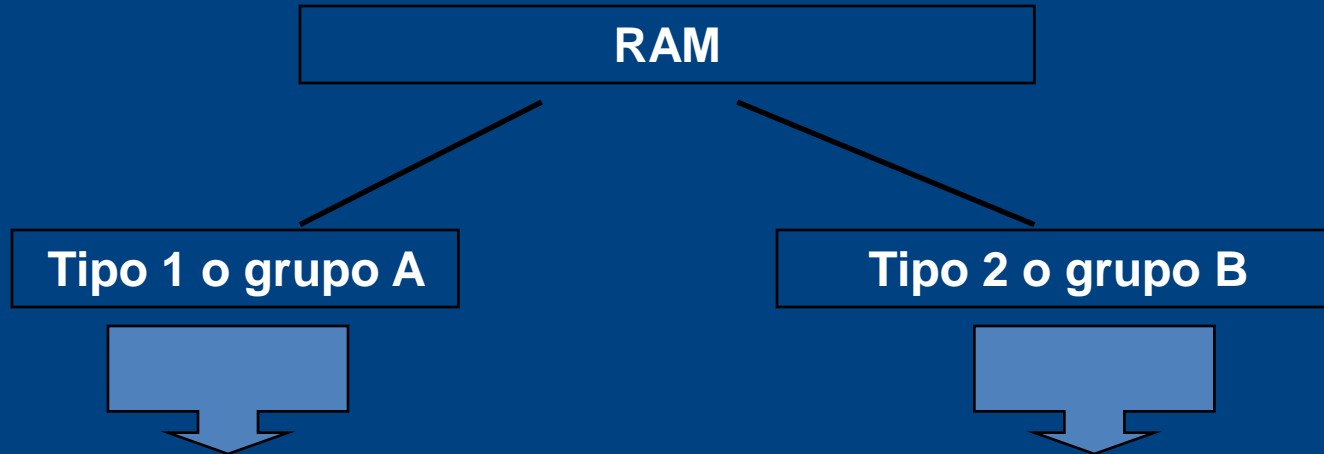
Clasificación según gravedad

- Leve
 - no necesita tratamiento ni prolonga la hospitalización
- Moderada
 - necesita de un cambio, pero no necesariamente el cese de la administración, podría prolongar la hospitalización o requerir un tratamiento especial
- Grave
 - potencialmente mortal, necesita del cese de la administración y un tratamiento específico; o causa discapacidad o invalidez, anomalía congénita.
- Mortal
 - causa directa o indirectamente a la muerte del paciente

Incidencia de RAM

- *1-3% de las consultas en AP*
- *3-11 % ingresos hospitalarios*
- *15% pacientes hospitalizados presentan una RAM*
- *1:2500 muertos totales*

2. TIPOS DE RAM



- Relacionados con las acciones del fármaco

- Efectos inesperados, no están relacionados con la acción principal del fármaco

- Grupo C: crónica
- Grupo D: diferida

Tipo 1 o grupo A



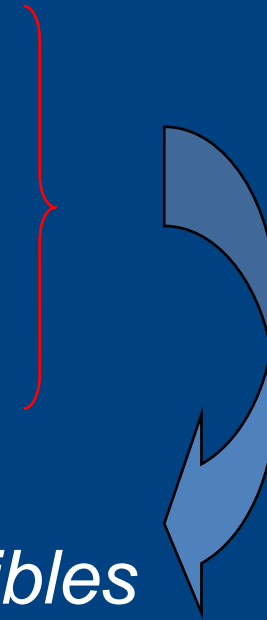
- Previsibles
- Dosis-dependientes
- Alta incidencia
- Baja mortalidad
- Tratamiento:ajuste de dosis

- Dosis estrictamente terapéuticas y aumentará con la dosis

Tipo 2 o grupo B



- Imprevisibles
- Dosis-independientes
- Baja incidencia
- Alta mortalidad
- Tratamiento: suspensión



En individuos susceptibles

Reacción idiosincrásica

- Existe un factor farmacogenético que origina
 - a) Un incremento en la respuesta normal
 - Por alteración biotransformación enzimática
 - b) Respuesta tóxica diferente a la esperada
 - Por alteración farmacodinámica

Alergia medicamentosa

- Reacción de mecanismo inmunológico específico
 - Anafilaxia (hipersensibilidad inmediata, mediada por IgE)
 - Otras
- Es necesario un contacto previo
- Sintomatología específica
- Muchos fármacos tienen un bajo peso molecular (**haptenos**), necesitan unirse a proteínas antes de ser reconocidos como antígenos.

Síndrome de Stevens-Johnson



*Niño que recibía tratamiento antiepiléptico con
LAMOTRIGINA*

Gupo C

Por administración crónica

- Por contacto prolongado, aunque sea a dosis terapéuticas (RAM Tipos A y B)
 - Ejemplos:
 - Dependencia
 - Síndromes de abstinencia o fenómenos por retirada brusca (efectos rebote)\
 - Trimetoprim/Sulfametoxazol

Duración del tratamiento

Grupo D

Reacción adversa como fenómenos diferidos

- Aparece días, meses y aun años después del tratamiento
 - Interacciones con elementos celulares que originan modificaciones de evolución más o menos lenta
 - Carcinogénesis
 - Teratogénesis

Categorías de riesgo teratogénico (FDA)

- **A**
 - ECH no muestran riesgo aparente para el feto: considerados seguros
- **B**
 - No hay pruebas de riesgo en humanos: Su uso se acepta durante el embarazo
- **C**
 - No puede descartarse el riesgo: Sólo en situaciones en que no existe otro fármaco más seguro.
- **D**
 - Evidencia positiva de riesgo fetal humano: Sólo cuando el medicamento es necesario para tratar una enfermedad grave o una situación límite y no existen alternativas más seguras.
- **X**
 - Contraindicados en el embarazo o mujeres que puedan quedar embarazadas

Farmacoeconomía

1) Coste-Beneficio

Farmacoeconomía

- Estudio de los costos y beneficios de los tratamientos.
- Combina economía, epidemiología, bioestadística y análisis de decisiones.
- Cuatro tipos de análisis: costo-beneficio, costo-efectividad, costo-utilidad e identificación de costos.

Descripción

- Nombre del fármaco.
- Marca.
- Presentación del medicamento
- Ingredientes.
- Nombre químico.
- Fórmula estructural.



Indicaciones y uso

- Uso del fármaco en el tratamiento.
- Prevención.
- Diagnóstico de una enfermedad.
- Condición de salud conocida (síntomas)



Contraindicaciones

- Situaciones en las que no se debe de emplear el fármaco.
- Riesgos.

Advertencias

- Reacciones adversas graves y peligros posibles.
- Limitaciones en su empleo.
- Soluciones a posibles complicaciones.

Precauciones

- Información sobre el uso seguro y eficaz.
- Información general sobre interacciones medicamentosas y carcinogénesis.
- Especificaciones para mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, hipertensos, niños, etc.
- Caducidad.

Reacciones adversas

- Efectos indeseables que se asocian con el uso adecuado del fármaco.

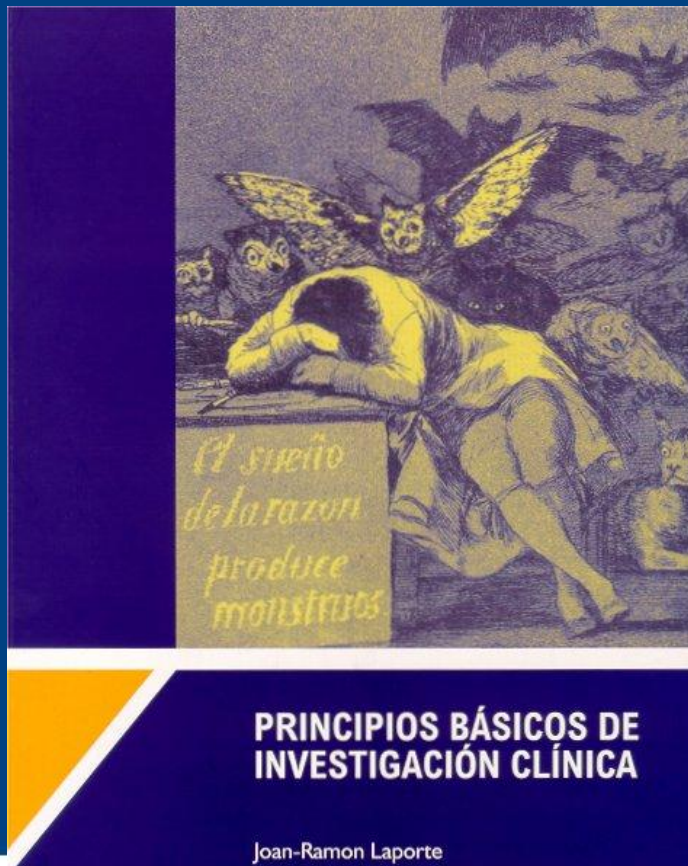
Sobredosificación

- Principios generales del tratamiento.
- Signos y síntomas presentados con una dosificación aguda (con base a resultados de laboratorio)

Dosificación y administración

- Dosis recomendada del fármaco.
- Margen de dosis usuales.

Bibliografía



- Goodman
- Laporte, J (2000) *Principios básicos de investigación clínica*. FICF® 1998 – 2004 en:
<http://www.icf.uab.es/l libre/l libre.htm>
- COSUFAR. *Generalidades sobre las sustancias químicas de referencia en la industria farmacéutica*. Recuperado el (23/09/04), de <http://www.www.caniforma.org.mx/cosufargen.htm>
- FDA, USA (16/03/98) *Manual del centro para la evaluación e investigación de fármacos*. Recuperado el (02/10/04), de <http://www.fda.gov/cder/handbook/spanish.pdf>

GRACIAS

www.evidenciaterapeutica.com

julio.garcia@evidenciaterapeutica.com