

Farmacología pediátrica en el Instituto Nacional de Pediatría

Dr. Ismael Lares Assef^{1,2}
M. en C. Hugo Juárez Olguín^{1,3}
Dra. Gabriela Pérez Guillé¹
Biol. Janett Flores Pérez¹
M. en C. Angélica Camacho Vieyra¹
Q.F.B. Adrián Guillé Pérez¹
Q.F.B. Alejandra Toledo López¹
Dra. Blanca Hernández Antunez³
Dra. Carmen Flores Pérez³

Resumen

Durante las tres últimas décadas, la investigación en farmacología pediátrica ha generado una verdadera revolución científica en el conocimiento médico para prevenir, tratar y controlar enfermedades. México ha contribuido importantemente a la generación de esos conocimientos por ser un país con una población infantil extensa, por ello, la participación de las instituciones de salud al desarrollo de investigaciones clínicas se ha incrementado. Debido a que la población que asiste al Instituto Nacional de Pediatría (INP) presenta características muy diversas por ser un hospital de concentración, obliga a que servicios como farmacología, basados en estudios clínicos recomienden esquemas de tratamiento farmacológico específicos, en búsqueda de una terapéutica apropiada. El propósito de este trabajo es analizar los artículos publicados por el departamento de farmacología del INP, como una contribución a la investigación en farmacología pediátrica.

Palabras clave: Farmacología, farmacología pediátrica, farmacocinética, investigación clínica, publicaciones médicas.

Summary

During last three decades, the investigation in pediatric pharmacology has increased the medical knowledge to prevent, to treat and to control illness. Mexico has contributed importantly to produce those knowledge because its pediatric population is extensive, being necessary to carry out specific studies. The support by hospital centers to develop those investigations has increased significantly. Due that patients attended in National Institute of Pediatrics have diverse characteristics, and because this is a concentration hospital, so services as pharmacology have to suggest schemes of pharmacologic treatment based on specific investigations for some groups of the population, searching for optimal therapeutics. The purpose of this work is to analyze the articles published by pharmacology service of this Institute, as a contribution to the investigation in pediatric pharmacology.

Key words. Clinic pharmacology, clinic investigation, investigation, medical publications, pharmacokinetics.

¹ Unidad de farmacología clínica del Instituto Nacional de Pediatría, ² Facultad de medicina, Universidad Juárez del Estado de Durango, ³ Departamento de farmacología, Facultad de medicina de la UNAM

Correspondencia: Unidad de farmacología clínica del INP, Av. Iman N° 1, 3er piso, Col. Cuicuilco, CP. 04530, México, D.F., Tel: 56 06 50 26 ext. 426, Fax: 56 06 50 26, E-mail: juarezol@yahoo.com

El porque de la investigación farmacológica

Habitualmente el médico supone que la dosis de un medicamento, calculada únicamente con base en el peso corporal, es igualmente efectiva en diferentes individuos. Sin embargo, los estudios de investigación en farmacología clínica han permitido establecer que durante los procesos de inmadurez, madurez y envejecimiento, que caracterizan las diferentes etapas de la vida, ocurren cambios importantes tanto en la composición corporal, como en los cambios fisiológicos, los cuales pueden alterar dramáticamente la biodisponibilidad y la acción de los fármacos en el organismo. Concomitantemente los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos son modificados durante las diferentes etapas de la vida desde el nacimiento, las etapas preescolar, escolar y la adolescencia, sin olvidar los estados de enfermedad y nutricional de los pacientes, los cuales complican aun más la aplicación del tratamiento medicamentoso adecuado para lograr el efecto deseado, tratando de obtener eficacia y seguridad.

Por otro lado, el ejercicio de la investigación dentro de la práctica clínica de cualquier especialidad, permite ejercer la profesión médica de manera diferente, ya que la hace más humana, más honesta, más profesional, más productiva y sobre todo, más formativa y educativa. Esta forma diferente de practicar la profesión médica tiene como sentido finalista el establecer la salud y generar conocimientos para mejorar la calidad de atención médica como respuesta al planteamiento del *porque la investigación*.

México ha contribuido importantemente a la generación de esos conocimientos por ser un país con una población infantil extensa, por ello, la participación de las instituciones de salud al desarrollo de investigaciones clínicas se ha incrementado.

El presente trabajo tiene como propósito hacer un análisis de los artículos de investigación publicados por el servicio de farmacología del Instituto Nacional de Pediatría, como una contribución a la investigación en farmacología pediátrica realizada en nuestro país.

Justificación de la investigación pediátrica

México tiene una alta proporción de niños con problemas de salud, ya que de la población total de mexicanos, la cual asciende a más de 98 millones hasta 1999, aproximadamente 35 millones (35.8 %) corresponde a niños entre 0 y 15 años. Reportes de salud indican que la tasa de morbilidad representa el 18.8 % para este grupo de edad, y sus cifras de mortalidad ascienden a 36.9 %, como consecuencia de las condiciones socioeconómicas y culturales de la población.

Tal situación ocasiona que se alcancen las cifras de morbilidad y mortalidad antes mencionadas, haciendo que la labor de investigación no sólo en farmacología pediátrica, sino para cualquier especialidad, debiera ser una causa principal del trabajo médico rutinario. Además de que, cuando se desarrolla un nuevo medicamento, la población pediátrica no siempre es incluida en los estudios para su aprobación y registro ante los organismos sanitarios correspondientes, quedando en duda si se podrá usar en ellos o simplemente haciendo la indicación de que «es responsabilidad de quien lo prescribe».

Por otro lado, el avance tecnológico de los nuevos sistemas analíticos para cuantificar los niveles de fármacos en productos biológicos, el desarrollo de nuevos medicamentos, así como la aplicación de la farmacocinética a la clínica, han determinado un gran impulso a la investigación sobre la mejor manera de evaluar la eficacia y seguridad de los medicamentos en la práctica clínica.

Principales líneas de investigación en farmacología

Farmacocinética y Farmacodinamia

El término farmacocinética se usa para describir una disciplina interesada en la caracterización de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de los fármacos en pacientes durante el régimen de tratamiento o con la dosis inicial. El propósito de dicha caracterización, es optimizar la terapia de los fármacos, mediante el diseño de los regímenes de dosificación apropiados, con los cuales se producirán las concentraciones de fármacos terapéuticamente efectivos, y que previenen la acumulación del fármaco y/o sus metabolitos en niveles tóxicos. Por lo tanto, antes de prescribir un medicamento, se debería conocer la farmacocinética del fármaco a emplear, así como sus variantes farmacocinéticas y farmacodinámicas de acuerdo a la edad, sexo, estado de enfermedad y de otros aspectos que dependen del fármaco como son sus propiedades fisicoquímicas, biodisponibilidad y bioequivalencia. Sin estos conocimientos y su aplicación a la clínica, difícilmente se podría mejorar la eficacia y seguridad de los medicamentos.

Procedimiento de analisis

Con el fin de analizar la participación del servicio de farmacología del INP en su actividad de investigación en farmacología, se recopilaron los trabajos publicados tanto en revistas nacionales como internacionales hasta la fecha. Como una forma de evaluar la calidad de los mismos, se clasificaron de acuerdo al nivel de la revista en que aparecie-

Resultados y comentarios

ron publicados, en base a los criterios de «Evaluación de la calidad de las revistas por la coordinación de los institutos Nacionales de Salud», de la Secretaría de Salud. Otra clasificación se hizo de acuerdo al año en que aparecieron publicados así como por el número de trabajos por revista. Aprovechando el puntaje que se otorga a cada revista, se agruparon por la cantidad de créditos obtenidos anualmente. Finalmente se hacen comentarios a los trabajos resumiendo los aspectos más importantes de aquellos con mayor relevancia.

Haciendo un poco de historia, es pertinente mencionar que el laboratorio de farmacología (internamente llamado programa, ya que operativamente no se le ha asignado como departamento, el cual depende de una subdirección) es considerado como una área relativamente nueva, ya que se fundó prácticamente a partir de que el INP integra al Instituto Nacional de Ciencias y Tecnologías de Atención a la Salud (INCYTAS), el cual dependía administrativamente del Programa para el Desarrollo Integral de la Familia (DIF) al Instituto. Tal restructuración ocurre a finales de los ochenta y

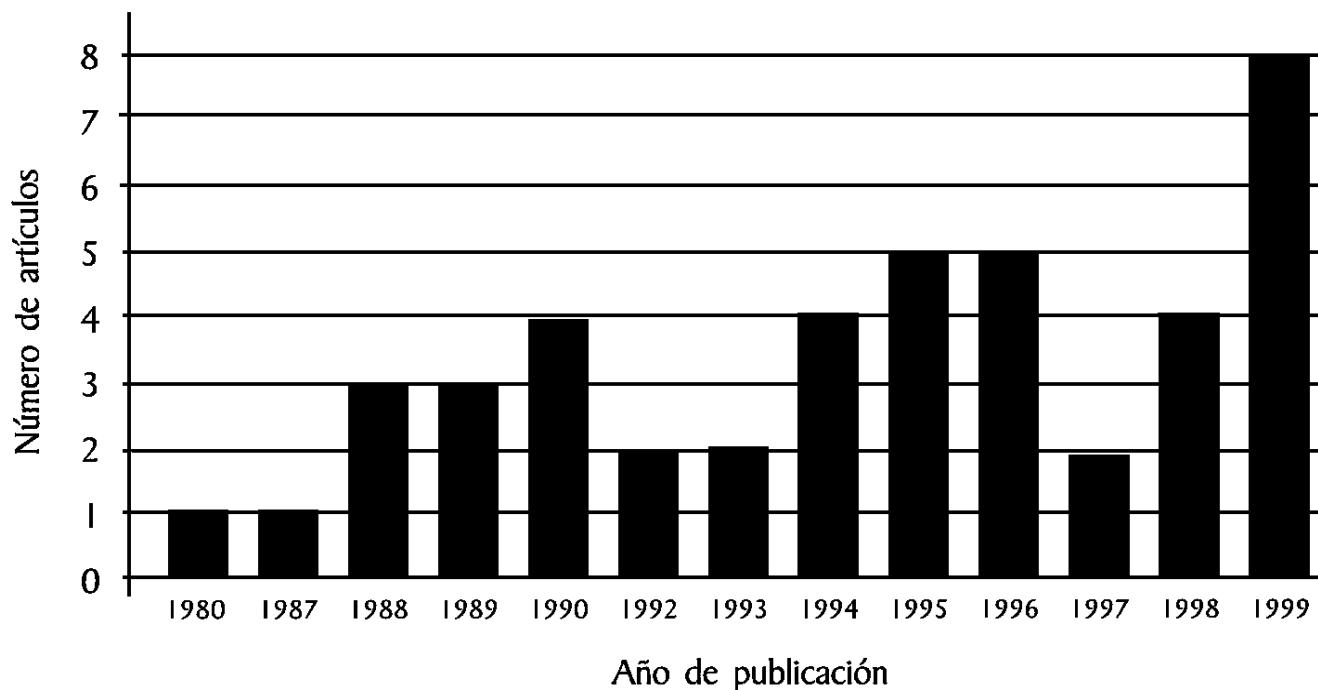
Cuadro 1.

Revistas con artículos de investigación pediátrica publicados en el servicio de farmacología del INP, hasta 1999

AÑO	NUMERO DE ARTICULOS	GRUPO I	GRUPO II	GRUPO III	GRUPO IV
1980	1	-	-	-	1
1987	1	-	1	-	-
1988	3	-	3	-	-
1989	3	3	-	-	-
1990	4	4	-	-	-
1992	2	1	-	-	1
1993	2	-	1	1	-
1994	3	2	-	1	-
1995	5	5	-	-	-
1996	5	1	2	2	-
1997	2	1	-	1	-
1998	4	-	2	2	-
1999	8	1	4	2	1
TOTAL	43	18	13	9	3

Figura 1.

Artículos de investigación pediátrica publicados anualmente en el servicio de farmacología del INP Lares-Assef



principios de los noventa, por ello consideramos a este servicio como de reciente creación. Con esta nueva administración, el laboratorio de farmacología pertenece actualmente a la subdirección de medicina experimental y éstas su vez de dirección de investigación.

Al analizar los artículos publicados por farmacología, y luego de efectuar la recopilación de los mismos, se encontraron 60 publicaciones hasta la fecha, de los cuales 43 (72%) corresponden exclusivamente al área de farmacología pediátrica (ver referencias). El resto de las publicaciones (correspondientes al 28 %) incluyen aspectos diferentes al campo pediátrico, ya que durante el tiempo en que farmacología se desempeño dentro del programa DIF, varios de tus trabajos se realizaron en los diferentes asilos de la Ciudad de México, llevando a cabo estudios farmacológicos pero incluyendo poblaciones de ancianos.

En relación a la aparición del primer trabajo, éste se derivó de un estudio de colaboración exántema, sin embargo lo mencionamos tanto por los resultados obtenidos como por el impacto que tuvo al ser incluido en una revista de alta calidad como es The American Journal of Clinical Nutrition 1980.

En la clasificación de las revistas hecha por la Coordinación de los Institutos Nacionales de Salud, de los 43 trabajos pediátricos que se han publicado: 3 pertenecen al grupo IV (grupo que otorga 100 créditos), 9 pertenecen al grupo III (grupo que otorga 50 créditos), 13 al grupo II (grupo que otorga 25 créditos) y 11 al grupo I (grupo que otorga 10 créditos), los datos que ilustran esta clasificación te presentan en el cuadro 1.

Otra forma de revisar la producción de las publicaciones, se realizó en base al número de trabajos publicados anualmente, ver figura 1. En este caso ha sido 1999 el año de

máxima productividad, con 8 trabajos publicados y en segundo lugar 1995 y 1996, con 5 trabajos publicados en cada año. Un dato importante de destacar es que durante el periodo de 1988 a 1999 se ha mantenido un promedio de publicación superior a 3.5 trabajos publicados por año. Respecto a la calidad de las publicaciones, los créditos generados por las 43 publicaciones asciende a 1255 créditos, obteniéndose el mayor puntaje durante 1999, donde se han obtenido 310 créditos, en segundo lugar 1996 con 160 créditos y 1991 en tercer lugar con 150 créditos. Cabe destacar la importancia de la calidad de las revistas en que aparecieron los trabajos, ya que en 1995 a pesar de que ocupa el segundo lugar con 5 trabajos publicados, sin embargo en la clasificación por el puntaje obtenido por las revistas en que aparecieron publicados, ese año ocupa el décimo lugar. El total de créditos anual se presenta en la figura 2. Las revistas en que más se han publicado los trabajos han

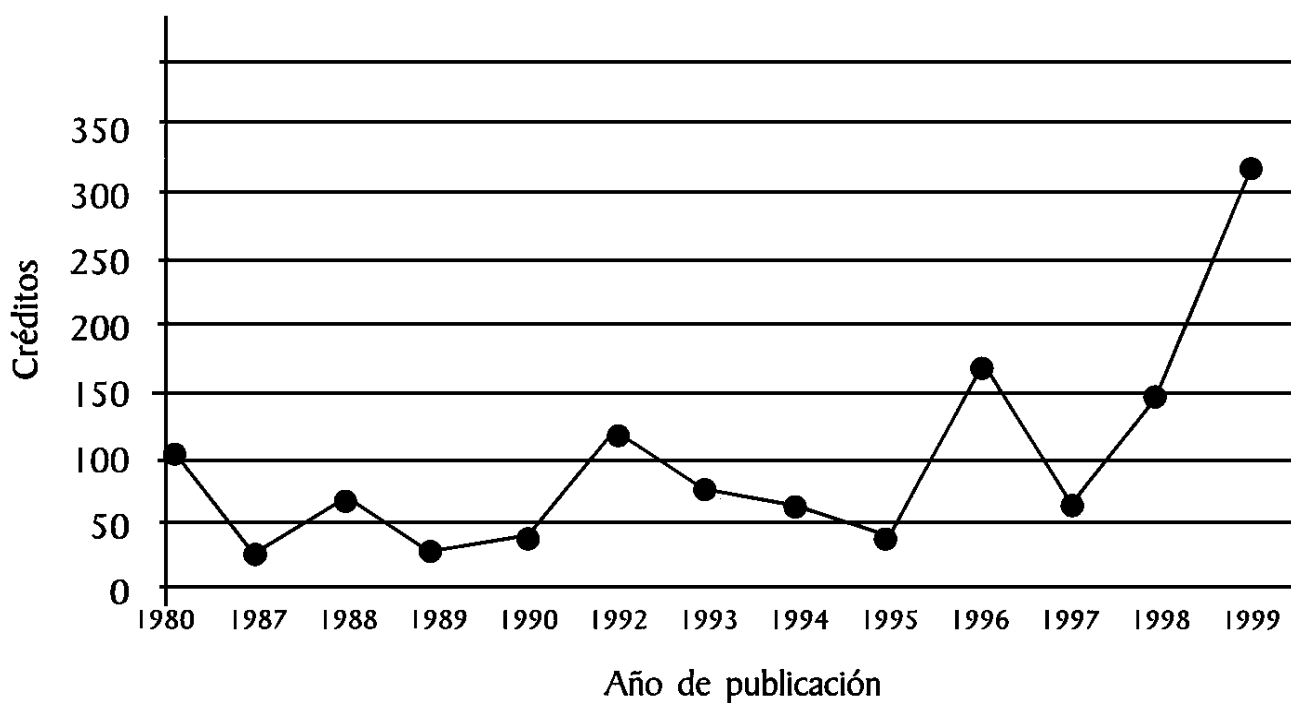
sido: Acta Pediátrica de México (INP) con 8 trabajos, y El Boletín Médico del Hospital Infantil de México (HIM) con 5 trabajos, los datos que completan esta información se presentan en el cuadro 2.

Respecto a los temas que se investigan en cada uno de los trabajos, se puede observar que la gran mayoría de ellos se refieren a la elucidación de la farmacocinética de los medicamentos en estudio, utilizados en los diferentes servicios del instituto como nefrología, infectología, nutrición, medicina interna, etc, algunos concentrando poblaciones específicas tales como el grupo de pacientes con algún trasplante o derivación bilioentérica. Las conclusiones de cada uno de estos trabajos coinciden en la importancia de efectuar el ajuste de dosis en base a los parámetros farmacocinéticos obtenidos en cada estudio, recomendando además la importancia de efectuar monitoreo terapéutico de fármacos

Figura 2.

Créditos obtenidos anualmente por publicaciones de los trabajos de investigación pediátrica en el servicio de farmacología del INP

Lares-Assef



Revistas con publicaciones de farmacología realizadas en el servicio de farmacología del INP, hasta 1999

REVISTA	NUMERO DE PUBLICACIONES
Acta Pediátrica de México	8
Boletín Médico del Hospital Infantil de México	5
Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría	4
American Journal of Clinical Nutrition	2
Archives of Medical Research	2
Annals of Pharmacotherapy	2
Diagnóstico y Terapéutica en Infectología	2
Revista de Investigación Clínica	2
Perinatología y Reproducción Humana	2
Acta Pediátrica Española	1
Archivos de Investigación Pediátrica	1
Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana	1
Clinical Pharmacology and Therapeutic	1
Geriatrka	1
Journal of Pharmacology	1
Mutation Research	1
Neumología y Cirugía de Torax	1
Revista del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias	1
Revista de la Org. Farmacéutica Ibero-Latinoamericana	1
Revista Mexicana de Pediatría	1
Scandinavian Journal of Infectious Disease	1
TOTAL	43

como un instrumento de control complementario.

Aunque la mayoría de los trabajos han sido realizados en población pediátrica, en ocasiones se han establecido colaboraciones con otros Institutos como INER, perinatología, neurología etc, lo cual demuestra la importancia de efectuar estos estudios con los diferentes grupos de población por las variaciones que pueden ocurrir sino se consideran los aspectos que definen a cada grupo al administrar los medicamentos.

Bibliografía

1. **Lisker R, Aguilar L, Lares I, Cravioto J.** Double blind study of milk lactose intolerance in a group of rural and urban children. Am J Clin Nutr 1980; 33: 1049-53.
2. **Lares Asseff I, Jiménez MA, Guzmán A, Zaltaman S, Cravioto J.** Farmacocinética de ampicilina en niños anéfricos sin y durante la hemodiálisis y en sujetos normales. Bol Med Hosp Infant Mex 1987; 44: 677-84.
3. **Lares-Asseff I, Santiago P, Pérez B, Cravioto J.** Farmacocinética de la antipirina en niños desnutridos de 3er grado durante la etapa aguda y en su recu-

- peración. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 298-306.
4. **Lares-Asseff I, Jiménez MA, Guzmán A, Cravioto J, Zaltaman S.** Farmacocinética de la ampicilina en donadores del riñón y en niños con trasplante renal. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 454-61.
 5. **Lares-Asseff I, Paredes R, Taboada C, Cravioto J, Velázquez M, Roldán RA.** Farmacocinética del metotrexate en niños con leucemia aguda linfoblástica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988; 45: 676-80.
 6. **Lares-Asseff I, Elizondo TM, Cravioto J, Faisal A, Velázquez PM, Pedroza A.** Farmacocinética y farmacodinamia de la teofilina por vía oral en niños asmáticos. Relación entre niveles plasmáticos y efecto farmacológico. *Rev Inst Nal Enf Resp* 1989; 2: 66-73.
 7. **Lares-Asseff I.** Importancia de la farmacocinética clínica en el uso de antibióticos. *Rev Enfec Ped* 1989; 3:7-8.
 8. **Lares-Asseff I, Shimizu G, Cravioto J, Faisal JA, Pedroza A, Avila E.** Farmacocinética de teofilina por vía IV en niños con asma bronquial. *Neumol Cir Torax* 1989; 48: 6-11.
 9. **Lares-Asseff I, Cravioto J, Santiago P, Osuna A, Hernández M.** Cambios Farmacocinéticos del metronidazol en niños graves con septicemia. *Rev Enf Infec Ped* 1990; 3: 43-9.
 10. **Lares-Asseff I.** El porqué de la investigación farmacocinética en pediatría. *Diag Terap Infectol* 1990; 10:135-6.
 11. **Lares-Asseff I, Cravioto J.** Bases farmacocinéticas en el uso de antibióticos en pediatría *Diag Terap Infec* 1990; 10:139-48.
 12. **Lares-Asseff I, Cravioto J, Morlán M, Santiago MP, Faisal AG, Pérez Ortiz B.** Farmacocinética de la kanamicina en niños con desnutrición de tercer grado, durante la etapa aguda y en su recuperación. *Rev Enf Infec Ped* 1990; 3: 82-7.
 13. **Lares-Asseff I, Cravioto J, Santiago P, Ortiz B.** Pharmacokinetics of metronidazole in severely malnourished and nutritionally rehabilitated children. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51:142-50.
 14. **Arrieta MR, Israel PL, Montesinos CH, Alvarez GC, Castilla SL, Lares-Asseff I.** Influencia de la condición socioeconómica de los ancianos de una comunidad urbana y la escolaridad formal de sus hijos. *Geriatrka* 1992; 8: 483-6.
 15. **Lares-Asseff I, Cravioto J, Santiago P, Pérez-Ortiz B.** A new dosing regimen for metronidazole in malnourished children. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:115-21.
 16. **Lares-Asseff I, Juárez-Olguin H, Gómez ZA, Pérez-Guillé O, Flores-Pérez J.** La unidad de farmacología clínica. Un recurso para la enseñanza y la asistencia farmacológica. *Act Pediatr Mex* 1993; 14:138-43.
 17. **Lares-Asseff I, Villegas F, Pérez-Guillé O, Toledo A, Camacho A, López MC.** Trimethoprim-sulfamethoxazole kinetics in children with biliary atresia. *Ann Pharmacother* 1994; 28: 404-5.
 18. **Lares-Asseff I, Belmont DA.** Conceptos de farmacocinética útiles en la terapéutica neonatal. *Rev Mex Pediatr* 1994; 61: 99-105.
 19. **Juárez-Olguin H, Flores-Pérez J, Lares-Asseff I, Gómez ZA.** Determinación de ácido acetil salicílico y sus metabolitos (ácido genticóico, ácido salicílico y ácido salicílico) en plasma y en orina. *Rev Mex Cien Farma* 1994; 25:13-8.
 20. **Toledo LA, Moreno GR, Lares-Asseff I.** Determinación de tinidazol en plasma y orina usando un procedimiento de cromatografía líquida en alta resolución. *Rev Mex Cien Farma* 1995; 25: 25-9.
 21. **Belmont DA, Lares-Asseff I:** Principios farmacocinéticos de la excreción de medicamentos en la leche materna. *Act Ped Esp* 1995; 53:157-64.
 22. **Espinoza S, Lares-Asseff I, Cadena DA, Fragoso RA.** La investigación en estomatología en el Instituto Nacional de Pediatría. *Act Pediatr Mex* 1995; 16: 269-72.
 23. **Tujillo JF, Hernández A, Lee HR, Bermúdez LC, Lares-Asseff I.** El surgimiento de la Biología Molecular. *Act Pediatr Mex* 1995; 16:162-7.
 24. **Juárez-Olguin H, Flores-Pérez J, Belmont DA, Lares-Asseff I.** El apoyo de los centros de información de medicamentos a los hospitales. *Bol Of Sanit Pan* 1995; 119: 356-64.
 25. **Juárez-Olguin H, Flores-Pérez J, Lares-Asseff I.** Vigilancia terapéutica de fármacos en pediatría: Aplicación clínica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53:41-9.
 26. **Juárez-Olguin H, Flores-Pérez J, Lares-Asseff I.** Monitoreo terapéutico de fármacos. Justificación y procedimientos para su buen uso. *Rev OFIL* 1996; 6:9-19.
 27. **Espinoza AJ, De la Torre RA, Lares-Asseff I, Rubio J, Dorado Y, Wong M.** Bacterial mutagens in urine of patients under tinidazole treatment. *Mutation Res* 1996; 359:133-40.
 28. **Lares-Asseff I, Villegas F, Pérez-Guillé O, Toledo A, Camacho A, López HC.** Kinetics Effects of trimethoprim-sulfamethoxazole in children with biliary atresia: A new dosing regimen. *Arch Med Rev* 1996; 27:183-90.
 29. **Pérez-Ortiz B, Lares-Asseff I, Cuevas CJ, Santiago P.** Hipovitaminosis «A» en niños desnutridos de tercer grado. *Act Pediatr Mex* 1996; 17: 245-8.

30. **Lares-Asseff I, Pérez-Guillé O, Camacho O, López HC, Toledo LA, Zaltaman RA.** Pharmacokinetics of cyclosporine as a function of energy-protein deficiency in children with chronic renal failure. *J Clin Pharmacol* 1997; 37:179-85.
31. **Saltígeral SP, Muelas M, Lares-Asseff I, Hernández P, Granja B, Víctor M.** Farmacocinética de ceftriaxona en niños recién nacidos. *Rev Enfer Infer Ped* 1997; 11:21-5
32. **Juárez-Olguin H, Flores-Pérez J, Lares-Asseff I.** Plasmatic levels of theophylline in asthmatic patients. Comparative evaluations of two different methods. *Arch Med Res* 1998;29: 45-50.
33. **Guillé-Pérez A, Lares-Asseff I, López HC, Pérez-Guillé O, Flores-Pérez J, Juárez-Olguin H.** Programa de farmacovigilancia o detección temprana y oportuna de efectos adversos en el INP. *Acta Pediatr Mex* 1998; 19: 76-81.
34. **Lares-Asseff I, Hugo O, Pérez-Guillé O, Flores-Pérez J, Juárez-Olguin H, Moreno MR.** Farmacocinética bayesiana de cefuroxime en niños infectados gravemente enfermos. *Rev Invest Clin* 1998; 50:311-6.
35. **Juárez-Olguin H, Flores-Pérez J, Lares-Asseff I, Montes OL.** Perfil de consumo de antibióticos en un hospital pediátrico de la ciudad de México. *Perinatol Reprod Hum* 1998; 12:157-62.
36. **Juárez-Olguin H, Ramírez LM, Loredó AA, Carvajal RE.** Influence of nutritional status on the pharmacokinetics of acetyl salicylic acid and its metabolites in children with autoimmune disease. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 318-24.
37. **Lares-Asseff I, Hugo O, Pérez-Guillé O, Guillé-Pérez A, Juárez-Olguin H, Flores-Pérez J.** Predicción buyetiana de las concentraciones séricas de cloranfenicol en niños con sepsis y desnutridos. *Rev Invest Clin* 1999; 51:159-65.
38. **Pérez-Guillé O, Lares-Asseff I, Pérez-Ortíz B, Camacho VA, Guillé-Pérez A, Larios MC.** Patrones de prescripción y consumo de medicamentos en niños hospitalizados con desnutrición grave. *Acta Pediatr Mex* 1999; 20: 219-24.
39. **Juárez Olguin H, Lares-Asseff I.** Antecedentes farmacológicos gestacionales implicados con la etapa neonatal. Factores que regulan el intercambio de sustancias madre-feto. *Acta Pediatr Mex* 1999; 20: 250-6.
40. **Lugo O, Lares-Asseff I, Pérez-Guillé O, Guillé-Pérez A, Larios MC.** Relationship between clinical-biological variables no chloramphenicol pharmacokinetic parameters in pediatric patient with sepsis. *Ann Pharmacother* 1999 (En prensa).
41. **Lares-Asseff I, Juárez-Olguin H.** Antecedentes farmacológicos gestacionales implicado con la etapa neonatal. Farmacocinética durante el embarazo. *Acta Pediatr Mex* 1999 (En prensa).
- Larios-Mejía C, Juárez-Olguin H.** Las directrices que rigen la terapéutica farmacológica en el recién nacido que rigen la terapéutica farmacológica en el recién nacido. *Perinatol Reprod Hum* 1999 (En prensa).
43. **Juárez-Olguin H, Pizaña-Chávez F, Flores-Pérez J, Escalante P, Flores-Pérez C, Lares-Asseff I.** Micrométodo por cromatografía de líquidos de alta resolución para detectar niveles tóxicos de acetaminofén en niños. *Arch Invest Ped Mex* 1999 (En prensa).