

Eficacia, efectividad y falla terapéutica de los medicamentos

Víctor G. Serrano E.

Médico Farmacoepidemiólogo. Policlínica Presidente Remon, Caja del Seguro Social - República de Panamá.

Dirección para correspondencia:

Dr. Víctor Serrano. Los Pueblos, Juan Díaz (08-3801532). Panamá - República de Panamá.

e-mail: victorgserrano@yahoo.com

Resumen

La eficacia de un medicamento se valora en los ensayos clínicos controlados. Varios factores condicionan que durante la práctica clínica habitual la efectividad de un medicamento no sea igual al beneficio observado en las condiciones ideales de uso que existen en el ensayo clínico. Incluso en los ensayos clínicos no todos los pacientes responden al tratamiento, por lo cual debería esperarse algo similar cuando se emplean en la práctica médica. La falla terapéutica puede tener varias causas, desde problemas de calidad del medicamento hasta problemas en el uso del medicamento. Actualmente la misma industria farmacéutica es quien dirige la atención en contra de los genéricos, pero no todos necesariamente requerirían de estudios de bioequivalencia. La notificación de fallas terapéuticas puede volver ineficiente un sistema de Farmacovigilancia, sobre todo cuando se trata de reportes inducidos por la industria. Aunque generalmente los médicos tienden a pensar primero que la razón de una falla terapéutica es una mala calidad del medicamento, el determinante más común suele ser alguna forma de incorrecta utilización del mismo.

Palabras Clave

Eficacia, Efectividad, Falla Terapéutica, Uso de Medicamentos, Bioequivalencia, Ensayo Clínico, Práctica Clínica.

Introducción

El sistema de salud se enfrenta a problemas sanitarios para los cuales requiere de herramientas para la solución de los mismos. Una de estas herramientas son los medicamentos, los cuales seleccionados (bajo los principios de eficacia, seguridad, conveniencia y costo) y usados de forma correcta, pueden contribuir a solucionar las principales patologías de una población determinada. No obstante, un medicamento también puede tener efectos perjudiciales sobre la salud. Estos efectos indeseados o reacciones adversas pueden ser de distinta gravedad.^{1,2}

Pero otro de los resultados que se pueden dar con el uso de un medicamento es la falta del efecto terapéutico deseado.³ Esta falla o fracaso terapéutico es un problema del cual muchas veces los médicos se quejan durante el uso de un medicamento. La falta de eficacia terapéutica puede ocurrir en determinadas situaciones y ser causada por diferentes mecanismos.⁴ Entre los motivos principales por los cuales ocurre una falla terapéutica se encuentran: 1) el mal uso de los medicamentos (por el médico que los prescribe y/o por el paciente que los consume), y 2) problemas en la calidad del medicamento.

El mal uso de un medicamento puede afectar el resultado que se desea, causar que el beneficio sea menor, que ocurran reacciones adversas y lógicamente que no se obtenga el beneficio (falla terapéutica). Cuando no se tienen en cuenta las condiciones clínicas del paciente, es más probable que el comportamiento farmacocinético modificado del medicamento pueda hacer que haya una falta de eficacia y por eso es importante individualizar el tratamiento.¹ La falta de cumplimiento por parte del paciente es otra causa de fracaso terapéutico.

También cuando la calidad farmacéutica de los medicamentos no es buena puede ocurrir una falla terapéutica. Para tener más garantía de que un medicamento es de buena calidad, las autoridades sanitarias deben exigir que los laboratorios fabricantes cumplan con las buenas prácticas de manufactura y en el caso de algunos medicamentos genéricos puede ser necesario que también posean datos de bioequivalencia. Factores adicionales son los de estabilidad del producto, condiciones inapropiadas de almacenamiento, de transporte, etc. Aunque generalmente los médicos tienden a pensar primero que una mala calidad del medicamento es la razón de la falla terapéutica, actualmente el determinante más común es alguna forma de mala o incorrecta utilización.

Eficacia y Efectividad de los medicamentos

Los distintos medicamentos obtienen el permiso para su comercialización luego de demostrar eficacia en ensayos clínicos controlados (contra placebo o contra otro medicamento), un tipo de estudios en los cuales existen las condiciones ideales de uso del medicamento y de seguimiento de los pacientes.^{2,5} Cuando en la práctica clínica los médicos utilizan los distintos tipos de medicamentos esperan que sean efectivos para solucionar o mejorar la enfermedad del paciente. Pero en la práctica médica las condiciones de uso no son siempre ideales. Varios factores pueden afectar la forma en que se prescriben y utilizan estos medicamentos. Entonces, la efectividad de un medicamento utilizado en la práctica clínica no siempre es igual a la eficacia que mostró en un ensayo clínico controlado.

La eficacia se define como el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio de salud originan un resultado beneficioso en condiciones ideales de uso. De manera ideal, la determinación de la eficacia se basa en los resultados de un ensayo clínico controlado aleatorizado. La efectividad es el grado en el que una determinada intervención, procedimiento, régimen o servicio, origina un resultado beneficioso en las condiciones de práctica habitual, sobre una población determinada.^{1,2,5}

Tabla 1.- Diferencias entre el ensayo clínico controlado y la práctica clínica.

CARACTERÍSTICA	ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO	PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL
- Número de Pacientes	100 - 1000	10.000 - 1'000.000
- Problema Estudiado	Bien definido	Mal definido y a menudo con enfermedades asociadas.
- Duración	Días - semanas	Días - años
- Población	Se excluyen los pacientes con contra-indicaciones potenciales, mujeres embarazadas, niños, ancianos, etc.	Potencialmente toda la población. Ocurre mayor heterogeneidad.
- Otros Tratamientos	A menudo se evitan.	Es probable que los pacientes tomen más de un fármaco a la vez.
- Dosis	Generalmente fijas.	Generalmente variables.
- Forma de Uso	Suele ser continua.	A menudo intermitente.
- Condiciones	Seguimiento riguroso, mayor información.	Seguimiento menos riguroso, paciente menos informado.

Fuente: Laporte JR, 1993.

Las diferencias entre el ensayo clínico controlado y la práctica clínica son varias e importantes (tabla 1) y permiten comprender porque la eficacia y la efectividad son distintas. Por eso al utilizar los medicamentos en la práctica médica, su efectividad (o sea, que puestos en práctica logren lo que se pretende conseguir) depende entre otras cosas de la eficacia conocida (aquella que se predijo durante el experimento clínico), del diagnóstico preciso del médico, la información dada al paciente, las características clínicas del paciente, la utilización concurrente de otros medicamento, las condiciones y características del lugar donde se utiliza el medicamento y como es lógico también de la calidad farmacéutica del producto.^{2,3,5}

Es importante comprender que la eficacia terapéutica no es más que una alta probabilidad de mejoría clínica con el uso de un medicamento o intervención, comparando contra placebo u otro medicamento, en desenlaces seleccionados que varían en su relevancia clínica.⁶ En un mismo ensayo clínico no todos los pacientes responden al tratamiento. Por ejemplo si un fármaco tiene como resultado una eficacia del 90% esta claro que no fue eficaz en un 10% de los pacientes. También si en el grupo placebo no hubo resultados en un 40% de los pacientes significa que en el otro 60% sí hubo el efecto deseado aunque no hayan tomado una sustancia activa.⁶

Si tomamos como ejemplo al midazolam utilizado para sedación consciente en una endoscopia, en algunos ensayos clínicos controlados donde se ha comprobado la eficacia del medicamento en esta indicación, se ha encontrado que en el grupo midazolam muchos pacientes simplemente terminan con puntuaciones de 2 en el nivel de sedación según la escala de Ramsay.^{7,8}

Por otra parte, en estudios observacionales de la práctica clínica se ha informado que hasta el 44% de los pacientes muestran un nivel de sedación igual 3 o menor.⁹ Pero durante estos usos del midazolam (y en el otros sedantes y analgésicos) por lo general los médicos no consideran las características del paciente, tales como su edad, su peso corporal (para el cálculo de la dosis), la patología de fondo y

trastornos funcionales hepáticos o renales que recaen sobre la metabolización y eliminación del medicamento^{10,11,12} las otras medicaciones que el paciente puede estar consumiendo y que causarían interacciones,^{12,13} todas las cuales son necesarias valorar para dar un tratamiento individualizado.

El uso inadecuado es bastante común. Sobre el mismo ejemplo se puede comentar que ya otros estudios han puesto de manifiesto que algunos endoscopistas están usando dosis de midazolam y combinaciones con opioides más altas a las recomendadas por las guías clínicas.¹⁴ En el estudio observacional hecho por Marriott se encontró que algunas dosis de midazolam dadas a los pacientes llegaron a ser de 20mg y las dosis de petidina hasta de 100mg, con lo cual los niveles de sedación fueron excesivos y hasta un 33% de los pacientes alcanzaron un nivel de 6 en la escala de Ramsay.⁹

Evidentemente siempre los médicos deseamos aliviar el sufrimiento y es difícil no hacer nada por los pacientes. Se quiere hacer lo mejor durante la atención y pensamos que la medicina, al ser una ciencia basada en un profundo dominio de la fisiopatología, permite disponer de las mejores herramientas terapéuticas. Pero ya en la práctica, la mayoría de los medicamentos solamente funcionan en un porcentaje de los pacientes y no en la otra fracción.¹⁵ Esta es una verdad que no todos los médicos tienen presente cuando utilizan un medicamento

De tal manera que en la práctica clínica, la ineficacia ha de ser una situación frecuente y coexistente que no necesariamente involucra circunstancias raras y excepcionales. Además, como se mencionó, la efectividad también depende de los vínculos de una larga cadena de procesos: manufactura, regulación, control de calidad, promoción, distribución, prescripción, dispensación y uso.⁶ Como la forma de uso del medicamento es un factor para que haya efectividad, los médicos podrían no darse cuenta o no saber que un problema en el uso es la causa de la falta del resultado esperado y equivocadamente asumir en un primer momento que se trata de una falla terapéutica originada en la calidad del producto.

La falla terapéutica

Una falla terapéutica (o fracaso terapéutico o falta de eficacia en el tratamiento) podría tener muchos orígenes.^{4,6} Si obedece a un problema del producto, podría tratarse de una baja eficacia (en algunos ensayos clínicos se ha visto que a veces el medicamento puede ser incluso peor que un placebo), o porque es de mala calidad farmacéutica (por ejemplo, no contiene la correcta concentración de principio activo), o no ofrece una adecuada biodisponibilidad (relacionada con los excipientes o la misma molécula). Cuando ocurre por problemas en la forma de utilización, podría deberse a errores en el diagnóstico, errores en la selección del medicamento, errores en la dosis utilizada, una mala biodisponibilidad del medicamento (esta vez relacionada con las condiciones clínicas del paciente que afectan la farmacocinética), por la falta de cumplimiento del tratamiento por el paciente, por el uso concurrente de otras medicaciones, e incluso por el apareamiento de reacciones adversas.

Cuando un médico se encuentra frente a un paciente en el cual ocurre una falla en la respuesta a la terapia, usualmente considera que: el paciente ha tomado la droga prescrita pero no ha respondido a ella, el paciente no ha tomado la medicación recomendada, el paciente ha tomado un medicamento

con un defecto farmacéutico, etc. Pero hay una primera consideración más importante que debería el médico hacerse: ¿se ha usado o no adecuadamente el medicamento?

Hemos insistido en que el mal uso de los medicamentos puede afectar el resultado que se desea y conducir así a una falta de eficacia terapéutica. Para mejorar el uso de los medicamentos, o sea que se utilice el medicamento más adecuado para la patología, a la dosis e intervalos adecuados y por el tiempo correcto, se ha propuesto nuevas formas de enseñanza como la terapéutica razonada.¹ En esta forma de realizar la terapéutica, para la selección del mejor medicamento se valoran los siguientes criterios: eficacia, seguridad, conveniencia y costo. La fuente de información para hacer estos juicios es la literatura científica.

Pero aunque se haya seleccionado bien el medicamento, la falla terapéutica puede ocurrir si el médico no ha tenido en cuenta las características clínicas del paciente, porque una de las principales causas de falla terapéutica se encuentra en los procesos farmacocinéticos. Por esto es necesario que el médico tenga en cuenta las condiciones del paciente, para que identifique posibles aspectos que modificarán el comportamiento del medicamento dentro del organismo y proceda a realizar una buena individualización del tratamiento.

Volviendo al ejemplo del midazolam antes expuesto, su farmacocinética podría variar según la edad y sexo de la persona y más si son obesos,¹⁰ en pacientes con función hepática alterada la acumulación de sus metabolitos activos potencializa el efecto sedante¹¹ y si el paciente consume fármacos que inhiben los sistemas enzimáticos de metabolización (como los imidazoles) se prolongará su vida media.¹³ Entonces, en condiciones clínicas donde el paciente tenga muy disminuido el volumen corporal graso o presente un estado de inducción enzimática (mediada genéticamente o por otros fármacos), la disponibilidad del principio activo sería menor a la esperada y quizás la dosis administrada resulte insuficiente.

De forma mucho más amplia se ha dicho que las fallas terapéuticas pueden ocurrir por problemas en cualquier paso de la cadena del medicamento (registro-comercialización-distribución-prescripción-dispensación-uso) y que dependen de un complejo proceso de factores sociales y médicos.⁶ Entre estos motivos se encuentran:

- Medicamentos comercializados que no son de elección en su clase terapéutica y aquellos que se han retirado por las reacciones adversas que provocan. (Problema en los eslabones del registro y comercialización).
- Medicamentos nuevos que son muy promocionados y que tienen defectos en sus estudios clínicos, por lo que su eficacia es dudosa. (Problema en los eslabones de comercialización y promoción, afectando la prescripción).
- Patrones de prescripción lejanos a lo óptimo, o sea que no se utiliza lo de elección o se usan mal. (Problema en los eslabones de prescripción y uso).
- Uso de medicamentos más caros pero sin ventajas. (Problema en los eslabones de prescripción y dispensación).
- Uso de medicamentos con alto riesgo de reacciones adversas. (Problema en el eslabón de prescripción).

Una razón para que haya estos problemas relacionados con la falla terapéutica es que la industria farmacéutica conduce investigaciones destinadas a cubrir sus propios intereses y no tanto para responder a las necesidades de la práctica médica. Entonces, en los ensayos clínicos se termina eva-

luando medicamentos antes que las mismas enfermedades y sus mejores tratamientos.^{2,5}

Pero también existe como problema la forma de autorizar la comercialización de los medicamentos, muchas veces dando más importancia a los datos de superioridad o no inferioridad contra otros medicamentos, antes que los datos sobre la eficacia relativa y la razón costo-beneficio. Las agencias reguladoras valoran la calidad, la eficacia y la seguridad fuera del contexto de cómo los medicamentos se prescriben, dispensan y usan.

Las normas actuales se basan en los lineamientos expuestos en la Conferencia Internacional de Armonización,⁵ mismas que no contemplan aspectos como el retiro de medicamentos obsoletos, la información que hay que dar a los médicos o consumidores, el uso de los nombres genéricos o de marca, la transparencia en las licitaciones y los precios, el monitoreo de la seguridad del medicamento y el acceso a la información.⁶ Todos los anteriores aspectos son muy importantes dentro del comportamiento del medicamento en la sociedad luego de que se ha comercializado.

Factores adicionales para que un medicamento no tenga la misma eficacia que mostró en los ensayos clínicos cuando se lo utiliza en la práctica médica, son las fallas en el control de calidad, cuya vigilancia le compete y es responsabilidad de la autoridad reguladora. La falta de control de las buenas prácticas de manufactura, mismas que acompañadas de un sistema inefectivo de licencia para comercialización y con errores en las regulaciones de la autoridad competente, sin que haya un control sobre la fabricación, importación, almacenamiento y venta de los medicamentos, facilitan la aparición de productos farmacéuticos defectuosos y pueden contribuir con los problemas de fallas terapéuticas.³

Por eso en los países en vías de desarrollo como los latinoamericanos, es más fácil que ocurran fallas terapéuticas porque las normas de regulación del mercado no son muy buenas, el control de calidad es variable, hay poca capacitación de los médicos, el problema económico dificulta el acceso a los productos y la información independiente sobre los medicamentos es insuficiente.^{3,6} Cuando en estos países dentro del sistema de compra de medicamentos predomina el factor de costo, sin contar con criterios de control de calidad se corre el riesgo de adquirir medicamentos de dudosa calidad lo que llevaría a una de las causas de posibles fallas terapéuticas.

La falla terapéutica, como se ha expuesto, puede ocurrir por muchos motivos, pero recordando lo comentado sobre lo que ocurre en los ensayos clínicos (donde no todos los pacientes responden al tratamiento) resulta evidente que durante la práctica médica siempre ha de esperarse que una proporción de los pacientes tratados no responda adecuadamente y eso no es indicativo de falta de eficacia, sino un fenómeno completamente normal.

Falla terapéutica y Farmacovigilancia

Las reacciones adversas son siempre un problema que puede aparecer con el uso de un medicamento. En nuestro ejemplo del midazolam utilizado en la sedación conciente para intervenciones endoscópicas, se ha visto que la frecuencia de sus efectos indeseados es entre el 27% y 44% durante la práctica clínica habitual,⁹ siendo las más frecuentes la hipoxemia y la hipotensión arterial, ambas de severidad leve y

sin comprometer la salud del paciente.^{9,16,17} La hipoxemia es generalmente más frecuente que aparezca cuando los pacientes son mayores de 60 años, estimándose que su riesgo es del triple (OR=3,5) en estas personas.¹⁸ La Farmacovigilancia se encarga del estudio de las reacciones adversas a medicamentos y existen varias metodologías útiles, entre las cuales una de las más empleadas es el sistema de notificación espontánea.²

Ahora bien, en el tema que nos compete, según el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (Med DRA) y el Diccionario de Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHO-ART), el término "inefectividad terapéutica" responde a causas como las interacciones farmacológicas, resistencia bacteriana, tolerancia y taquiflaxia, y defectos farmacéuticos como fármacos subestándar, adulterados y medicamentos de contrabando. Muchos de estos términos caen dentro del área de la Farmacovigilancia, pero algunos necesitan una especial consideración porque su inclusión en los sistemas de notificación espontánea puede favorecer el uso inadecuado del propio sistema.³

Se ha dicho que de la observación de las fallas terapéuticas se puede llegar a saber si existen usos inapropiados de los medicamentos, interacciones farmacológicas o alteraciones metabólicas y que por eso sería importante notificar la falla terapéutica como un efecto adverso, sobre todo cuando es inesperada o inexplicable.⁴ Pero es muy importante recalcar que la calidad o mala calidad de los medicamentos genéricos no se puede evaluar a través de la notificación voluntaria.³

Cuando en los sistemas de salud se manejan listas de medicamentos cerradas, generalmente suele dejar de usarse algún medicamento de una marca en especial. Entonces es bastante común que cuando en la lista de medicamentos la sustitución de un original ha sido por un genérico, surge toda una epidemia de reportes de "falla terapéutica" en virtud del deseo de los médicos para seguir usando el medicamento innovador o la marca acostumbrada. Pero en realidad estos reportes suelen ser inducidos por terceros, más concretamente por la misma industria farmacéutica que fomenta estas conductas en contra de algunos medicamentos para así favorecer sus productos.⁶ Pero este tipo de notificaciones afectan el normal funcionamiento de los sistemas de Farmacovigilancia y condicionan un gasto de tiempo y dinero.³

Una "reacción adversa" es un efecto perjudicial, no deseado, atribuible a la administración de un medicamento a dosis terapéuticas, lo cual implica necesariamente una relación causa-efecto.^{2,5} Una falla terapéutica lógicamente es algo que no se desea que ocurra, pero no siempre es atribuible al medicamento y no implica el establecimiento de una relación de causalidad, por lo cual más caería dentro del concepto de "acontecimiento adverso".⁵ Los sistemas de Farmacovigilancia, si se desea que resulten eficientes han de dedicarse a evaluar reacciones adversas y no todos los acontecimientos.

De realizarse reportes de falla terapéutica se estaría utilizando mal el sistema de notificación voluntaria en un Centro de Farmacovigilancia, sobre todo cuando la misma industria farmacéutica anima a los médicos a notificar falta de eficacia de medicamentos genéricos y así se pasa de notificar reacciones adversas (que es la finalidad del sistema) a notificar falta de respuesta a los genéricos.

Bioequivalencia: ¿Siempre necesaria?

Esta claro que cuando la calidad farmacéutica de los medicamentos no es adecuada, es más probable que ocurra una falla terapéutica. Para determinar que un medicamento es de buena calidad, las autoridades sanitarias deben exigir y vigilar que los laboratorios fabricantes cumplan con las buenas prácticas de manufactura. En el caso de los medicamentos genéricos es indispensable que estos tengan equivalencia farmacéutica y para algunos es necesario también que posean bioequivalencia.¹⁹

Pero el asunto de la bioequivalencia ahora es muy explotado por los laboratorios productores de los medicamentos originales, argumentando que esta es la razón para que los genéricos no tengan la misma eficacia que los de marca. Muchas veces, lo de la necesidad e importancia de la bioequivalencia es punto de conversación durante las mismas prácticas de visita médica. Los laboratorios inducen entonces al médico a pensar sistemáticamente que siempre que se enfrenta a una falla en la respuesta al tratamiento cuando ha estado utilizando un genérico, ésta debe deberse a un problema de calidad (concretamente a lo de biodisponibilidad) antes que a alguna de las otras causas que hemos mencionado.

Exigir que los genéricos tengan estudios de bioequivalencia puede ser importante en algunos casos pero no absolutamente en todos. Tendría mucho justificativo para aquellos medicamentos con un estrecho margen terapéutico (como la digoxina, la teofilina, etc.) y que por lo tanto requieren poseer un comportamiento idóneo luego de administrados al paciente^{19,20} o para aquellos que su efecto clínico beneficioso no puede ser valorado objetivamente y de forma rápida durante el uso, sin comprometer el estado de salud del paciente (como los antibióticos). Pero para muchos medicamentos se puede valorar el efecto durante la práctica clínica y sin que se llegue a poner en serio peligro la salud (como por ejemplo un antihipertensivo, un analgésico y un hipno-sedante), para los cuales es posible mejorar el resultado simplemente con un ajuste (aumento gradual) de la dosis. Este tipo de medicamentos no requieren necesariamente de estudios sobre su bioequivalencia.

Comentario final

Como se ha expuesto, varios factores condicionan que la efectividad de un medicamento no siempre sea igual a la eficacia vista en el contexto de un ensayo clínico. En el caso de la falla terapéutica, el panorama llega a ser muy complejo por sus distintas causas. Investigar sobre fallas terapéuticas es una labor importante, pero de gran complejidad, pues es un tema en el que se ven involucrados muchos factores a la hora de interpretar los resultados. Por otra parte, pueden ser útiles los estudios farmacoepidemiológicos, que permiten identificar problemas de mal uso de medicamentos, pero pueden ser complejos de ejecutar y requieren de información de calidad, misma que puede ser dificultosa de registrar durante la práctica clínica habitual.

Actualmente las investigaciones y las regulaciones se dirigen más al medicamento y no a los problemas de salud. La falta de educación y capacitación a los médicos por parte de las agencias reguladoras e instituciones independientes, permite que estos espacios sean ocupados por la misma industria farmacéutica, la cual promoviendo la prescripción y uso de sus productos (sobre todo los más nuevos y más caros) dirige la atención en contra de los genéricos, argumenta la

necesidad de exigir siempre bioequivalencia, induce la notificación de fallas terapéuticas y termina presionando a la autoridad reguladora para que tome acciones al respecto, todo lo cual influye al final en los criterios de selección, prescripción y adquisición de los medicamentos en los sistemas de salud.

Referencias

1. De Vries TPGM, Henning RH, Hogerzeil HV, Fresle DA. Guía de la Buena Prescripción. Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1998.
2. Laporte JR, Tognoni G. Principios de epidemiología del medicamento. 2a edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993.
3. Figueras A, Pedrós C, Valsecia M, Laporte J-R. Therapeutic ineffectiveness. Head or tails? *Drug Saf* 2002; 25: 485-87.
4. Meyboom RHB, Lindquist M, Flygare A-K, Biriell C, Edwards IR. The value of reporting therapeutic ineffectiveness as an adverse drug reaction. *Drug Saf* 2000; 23: 95-99.
5. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. 2a edición. Barcelona: Comunicación en Ciencias de la Salud, 2001.
6. Figueras A, Laporte J-R. Failures of the therapeutic chain as a cause of drug ineffectiveness. *BMJ* 2003; 326: 895-96.
7. Martínez JL, Sutters KA, Waite S, Davis J, Medina E, Montano N, Merzel D, Marquez C. A comparison of oral diazepam versus midazolam, administered with intravenous meperidine, as premedication to sedation for pediatric endoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35: 51-58.
8. Trevisani L, Sartori S, Gaudenzi P, Gilli G, Matarese G, Gullini S, Abbasciano V. Upper gastrointestinal endoscopy: Are preparatory interventions or conscious sedation effective? A randomised trial. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 3313-17.
9. Marriott P, Laasch HU, Wilbraham L, Marrito A, England RE, Martín DF. Conscious sedation for endoscopic and non-endoscopic interventional gastrointestinal procedures: meeting patients expectations, missing the standard. *Clin Radiol* 2004; 59: 180-85.
10. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Lockniskar A, et al. Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984; 61: 27-35.
11. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995; 345: 145-47.
12. Horn E, Nesbit SA. Pharmacology and pharmacokinetics of sedatives and analgesics. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2004; 14: 247-68.
13. Oikkola KT, Backman JT, Neuvonen PJ. Midazolam should be avoided in patients receiving the systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 481-85.
14. Bell GD. Preparation, premedication, and surveillance. *Endoscopy* 2004; 36: 23-31.
15. Doust J, Del Mal C. Why do doctors use treatments that do not work? *BMJ* 2004; 328: 474-75.
16. Verhage J, Mulder CJ, Willekens FL. Intravenous midazolam sedation in pediatric diagnostic upper digestive endoscopy. A prospective study in a general hospital. *Rom J Gastroenterol* 2003; 12: 273-76.
17. Oei-Lim VL, Kalkman CJ, Bartelsman JF, Res JC, van Wezel HB. Cardiovascular responses, arterial oxygen saturation and plasma catecholamine concentration during upper gastrointestinal endoscopy using conscious sedation with midazolam or propofol. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 535-43.
18. Christe C, Janssens JP, Armenian B, Herrmann F, Vogt N. Midazolam sedation for upper gastrointestinal endoscopy in older persons: a randomised, double blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: 1398-1403.
19. Williams RL, Chen M-L, Hauck WW. Equivalence approaches. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72: 229-37.
20. Katzung BG. *Basic & Clinical Pharmacology*. 6th Ed. East Norwalk, CT: Appleton and Lange, 1995.