

Fármacos

*Boletín electrónico latinoamericano para fomentar
el uso adecuado de medicamentos*

<http://www.boletinfarmacos.org>

Editado por
Salud y Fármacos



Volumen 11, número 1, enero de 2008



Fármacos es un boletín electrónico de la **organización Salud y Fármacos** que se publica a partir de 2001 cinco veces al año: el día 30 de cada uno de los siguientes meses: enero, abril, julio, septiembre, y noviembre. Desde enero del 2003 es una co-edición con el Instituto Borja de Bioética. La dirección electrónica es: www.boletinfarmacos.org



Co-editores

Núria Homedes, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.

Productor Técnico

Stephen Brown, EE.UU.

Directora de Producción

Jimena Orchueta, Argentina

Asistente de Producción

Virginia H. Sampietro, Argentina

Asesor en Farmacología

Martín Cañas, Argentina

Asesora en Farmacia

Susana Olave (Perú)

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.
Martín Cañas, Argentina
Enrique Muñoz, España

Editores Asociados

Héctor Buschiazzi, Argentina
Juan Antonio Camacho, España
Martín Cañas, Argentina
Albin Chaves, Costa Rica
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil
Francisco Debesa García, Cuba
Albert Figueras, España
Marcelo Lalama, Ecuador
Óscar Lanza, Bolivia
Joan Ramón Laporte, España
Fernando Lolas, Chile
René Leyva, México
Roberto López-Linares, Perú
Manuel Machuca González, España
Perla Mordujovich, Argentina
Eney Navarrete, Puerto Rico
Susana Olave, Perú
Ronald Ramírez, Nicaragua
Aída Rey Álvarez, Uruguay
Germán Rojas, Perú
Mario Salinas, Argentina
Bernardo Santos, España
Judith Rius de San Juan, EE.UU.
Claudia Vacca, Colombia
Mabel Valsecia, Argentina

Fármacos solicita comunicaciones, noticias, y artículos de investigación sobre cualquier tema relacionado con el uso y promoción de medicamentos; sobre políticas de medicamentos; sobre ética y medicamentos, sobre medicamentos cuestionados, y sobre prácticas recomendables y prácticas cuestionadas de uso y promoción de medicamentos. También publica noticias sobre congresos y talleres que se vayan a celebrar o se hayan celebrado sobre el uso adecuado de medicamentos. *Fármacos* incluye una sección en la que se presentan síntesis de artículos publicados sobre estos temas y una sección bibliográfica de libros.

Los materiales que se envíen para publicarse en uno de los números deben ser recibidos con treinta días de anticipación a su publicación. El envío debe hacerse preferiblemente por correo electrónico, a ser posible en Word o en RTF, a Núria Homedes (nhomedes@utep.edu), o en diskette a: Núria Homedes, 1100 North Stanton Suite 110, El Paso, TX 79902, EE.UU.

Teléfono: (915) 747-8512, (915) 585-6450

Fax: (915) 747-8512

Índice

Volumen 11, número 1, enero de 2008

VENTANA ABIERTA	9
- Salud, pobreza y patentes Pasqual Maragall y Toni Comín	9
ADVIERTEN	11
Reportes Breves	
- Enfermedades inducidas por fármacos Traducido por Boletín Fármacos de: Drug-induced diseases, <i>Worst Pills, Best Pills</i>	11
- Farmacovigilancia en los países en desarrollo Traducido por Boletín Fármacos de: Editorials - Pharmacovigilance in developing countries, <i>BMJ</i> 2007;335:462.	16
Comunicaciones	
- La nimesulida debe retirarse del mercado - Comunicado de ISDB Editado por Boletín Fármacos de: ISDB press release nimesulide must be withdrawn, 20 de diciembre 2007.	17
Retiros del mercado	
- Antigripales: Prohíben venta libre para los niños. Retiran formulaciones para menores de 2 años. Colombia	18
- Carisoprodol (Mio-Relax, Relaxibys): Suspensión de comercialización. España	19
- Lumiracoxib: Suspensión de la comercialización. Unión Europea, Argentina, Guatemala, Costa Rica, Chile y El Salvador	20
- Pseudoefedrina: Se prohíbe su comercialización en México	21
Cambios en el etiquetado	
- Antigripales: Prohíben venta libre para los niños. Retiran formulaciones para menores de 2 años. Colombia (Ver el contenido en el apartado Retiros del mercado de esta misma Sección Advierten, pág. 18)	
- Haloperidol: Alerta sobre riesgo cardíaco en el etiquetado. EE.UU.	22
- Olanzapina (Zyprexa) y olanzapina + fluoxetina (Symbyax): Cambio en el etiquetado para advertir de aumento de peso e hiperlipidemia. EE.UU.	23
- Rosiglitazona: EMEA recomienda nuevas advertencias y contraindicaciones	24
- Salmeterol, solo y asociado con fluticasona (Advair y Serevent): Recuadro negro por posible aumento del riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el asma infantil	24
- Sildenafil, tadalafil y vardenafil: Cambios en el etiquetado para advertir del riesgo de sordera. EE.UU.	25
- Vareniclina (Champix): Cambios en el etiquetado para advertir de ideación y comportamiento suicida. Europa y España	25
Reacciones Adversas e Interacciones	
- Ácido zoledrónico: Asociación de su uso con insuficiencia renal	26
- Bifosfonatos: Asociación con dolor musculoesquelético grave. EE.UU.	27
- ISRS pueden tener interacciones peligrosas con otros fármacos	27
- Rimonabant: Su uso se asocia con depresión y ansiedad	30
- Rosiglitazona (Avandia): Otro estudio identifica riesgos cardíacos	31
- Tiazolidindionas y disminución de la densidad mineral ósea	32
- Venlafaxina (Effexor): Ancianos pueden tener niveles bajos de sodio en sangre con este antidepresivo	32
- Warfarina (Coumadin): Interacciones farmacológicas	33
- Interacciones dañinas entre el tabaco y los fármacos prescritos	37
Precauciones	
- Agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, darbepoyetina): Un estudio de la clínica Mayo vincula estos medicamentos con el riesgo de leucemia	39
- Analgésicos: Su consumo excesivo puede producir cefaleas	39
- Antipsicóticos (risperidona y haloperidol): No disminuyen el comportamiento agresivo de personas con	40

problemas de desarrollo intelectual	
- Levocetirizina (Xyzal): Un antihistamínico no tan novedoso	41
- Nimesulida: Informe para ANMAT por similitud fonética y ortográfica y por cuestionamientos farmacotécnicos, Argentina	42
- Warfarina, insulina y digoxina: Provocan la mayoría de las visitas de los adultos mayores por efectos adversos a la sala de emergencias	43
- Nuevos cuestionamientos entorno al tratamiento del colesterol	44
Denegación de comercialización	
- Bevacizumab (Avastin): Un comité asesor de la FDA rechaza aprobarlo para cáncer de mama	46
- Lovastatina: Consultores de la FDA recomiendan que no se apruebe su venta sin receta (OTC)	47
Generales	
- Un consorcio internacional estudiará los efectos secundarios de los medicamentos	47
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	
Revista de Revistas	
- Las notificaciones de efectos adversos a la FDA, crecen más del doble entre 1998 y 2005 Moore TJ et al., Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. <i>Arch Intern Med</i> 2007;167:1752-9.	49
- Tiazolidindionas: Resultados cardiovasculares en pacientes diabéticos de edad avanzada Traducido por Boletín Fármacos de: Lipscombe LL et al., Thiazolidinediones and Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Diabetes, <i>JAMA</i> 2007;298 2634-2643.	50
- Utilización de fármacos que motiva consultas en los servicios de urgencias por eventos adversos en adultos mayores Traducido por Boletín Fármacos de: Budnitz DS et al., Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults, <i>Ann Intern Med</i> 2007;147(11):755-65.	50
ÉTICA Y DERECHO	
Investigaciones	
- Investigación clínica en países en desarrollo Emilio Pol Yanguas	52
América Latina	
- Argentina: Un fallo judicial dictaminó que una empresa de medicina prepaga no podía sustituir un fármaco	56
- Bolivia: Salud multa a tres laboratorios por publicitar adelgazantes	56
- Chile, ¿tierra de conejillos de Indias?	57
- Puerto Rico: Cuestionan reclutamiento para uno de los ensayos por vacuna para el dengue	59
Europa	
- Unión Europea: Plataforma contra la medicalización de la infancia	59
Estados Unidos	
- Ejecutivos de compañías farmacéuticas ayudarán en la dirección de la Fundación Reagan-Udall ligada a la FDA	64
- FDA envía una advertencia a GlaxoSmithKline por publicidad engañosa de Tykerb	64
- Una práctica de la industria farmacéutica ante los tribunales	65
- Ensayos y tribulaciones ¿Cómo la FDA no consigue supervisar adecuadamente los experimentos en humanos?	65
- Ocultan que los antidepresivos no son tan eficaces	66
- El Congreso estudia los resultados de un ensayo con medicamentos para el colesterol (ezetimibe)	67
- Hoodia: El último de una serie de fraudes dietéticos	68
Asia y África	
- Nigeria: Continúan las actuaciones contra Pfizer	69
- China: Continúan los procesamientos por sobornos y se estudian nuevas regulaciones	69
Generales	
- Roche presentó su “Código de buenas prácticas en relación con las asociaciones de pacientes”	70

- La industria farmacéutica se apropió de las consultas públicas que realizó la OMS a través de la web	71
- La ética no entra al laboratorio	71
- Pacientes ignorados: La asignatura pendiente de los ensayos clínicos	72
- Ezetimibe: Cardiólogos cuestionan el atraso en la publicación de la información sobre hipocolesterolemiantes	76
- Un experto en diabetes acusa a una compañía farmacéutica de haberlo intimidado	78
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	79
Revista de Revistas	
- Medicamentos para la osteoporosis: ¿prevención o enfermedad inventada? Ainhoa Iriberry, Exceso de fármacos para mujeres sanas, <i>Publico.es</i> (España), 17 de enero de 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Alonso-Coello P et al., Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? <i>BMJ</i> 2008;336:126-129.	79
- Responsabilidad del patrocinador después de un ensayo clínico Benites Estupiñán E, <i>Acta bioeth</i> 2006;12(2):251-255.	80
- Registro de ensayos clínicos: Una discusión internacional y las posiciones posibles para Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: da Rocha Carvalheiro J, Quental C, Registro de ensaios clínicos: a discussão internacional e os posicionamentos possíveis para o Brasil, <i>R Eletr de Com Inf Inov Saúde (RECIIS)</i> 2007;1(1):63-69.	80
- Publicación selectiva de ensayos clínicos con antidepresivos y su influencia en la eficacia aparente Traducido por Boletín Fármacos de: Turner EH et al., Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. <i>N Engl J Med</i> 2008;358:252-60.	80
ECONOMÍA Y ACCESO	82
Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes	
Reportes Breves	
- Informe KEI sobre el Grupo de Trabajo Intergubernamental de la OMS sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual. La segunda sesión del IGWG Judith Rius Sanjuán, con contribuciones de James Love, Michelle Childs, Thiru Balasubramaniam, Spring Gombe y Malini Aisola.	82
América Latina	
- Colombia: Proyecto de ley para el ADPIC y TLC con Canadá sin capítulo de propiedad intelectual sobre medicamentos	87
Generales	
- Diferencias en la aplicación del Acuerdo sobre los ADPIC por parte de países en desarrollo	88
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	89
Revista de revistas	
- TRIPS, acuerdos bilaterales y patentes: Cómo están fracasando en los países en desarrollo y en los desarrollados y qué se puede hacer al respecto Traducido por Boletín Fármacos de: Palombi L, TRIPS, bilateralismo e patentes: o desapontamento dos mundos desenvolvido e em desenvolvimento e o que fazer, <i>R Eletr de Com Inf Inov Saúde (RECIIS)</i> 2007;1(1):71-81.	90
- Propiedad Intelectual y Salud Pública: la copia de medicamentos HIV/Sida por parte de los laboratorios públicos y privados de Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Cassier M, Correa M, Propriedade intelectual e saúde pública: a cópia de medicamentos contra HIV/Aids realizada por laboratórios farmacêuticos brasileiros públicos e privados, <i>R Eletr de Com Inf Inov Saúde (RECIIS)</i> 2007;1(1):83-91.	90
Otros temas de Economía y Acceso	
Investigaciones	
- La prioridad del G8: ¿Los niños pobres o las ganancias? Donald W. Light	91
Reportes Breves	

- Los grandes laboratorios y el acceso a los medicamentos	93
- Argentina: Aumento de precios y creación de un “Observatorio” de Medicamentos y de una Comisión de URM	97
- El Salvador: Altos precios, denuncias por desabastecimientos de medicamentos y anuncio de medidas varias	101
América Latina	
- Argentina: El supermercado Carrefour establece su red de farmacias	106
- Chile: Investigan relación comercial entre cadenas de farmacias y laboratorios farmacéuticos	106
- Bolivia: El gobierno busca introducir decreto para limitar los aumentos de precios (Ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 124)	
- Colombia: OBSERVAMED lanza base de datos con Precios Institucionales Encuestados del mercado PIE	107
- Chile: El Servicio Nacional del Consumidor (Sernac) alerta sobre la financiación de los medicamentos	108
Estados Unidos	
- Elan estudia un nuevo modelo para fijar precios	109
- Pfizer quiere transferir un 30% de la producción medicamentos a países con costos más bajos y cierra laboratorio de investigación química	109
- Productor de medicamento y oftalmólogos resuelven el conflicto por Avastin y los Institutos Nacionales de Salud deciden hacer ensayos clínicos para comparar Lucentis y Avastin (Ver el contenido en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización, pág. 153).	
Generales	
- Las grandes compañías farmacéuticas continúan con anuncios de reducción de puestos de trabajo	110
- Los 10 temas clave para la industria farmacéutica durante el 2007	111
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	
	113
REGULACIÓN Y POLÍTICAS	
	115
Investigaciones	
- Estudios de no inferioridad ¿Cuánta evidencia? Elard Walter Quispe Mena	115
Reportes Breves	
- El Salvador: Altos precios, denuncias por desabastecimientos de medicamentos y anuncio de medidas varias (Ver el contenido en la Sección Economía y Acceso, pag. 101)	
Comunicaciones	
- Comunicación directa entre las compañías farmacéuticas y los consumidores: ¡No gracias! Declaración conjunta de ISDB, Medicines in Europe Forum, HAI/AIS, AIM	121
- Nuevas autoridades en salud: Renovamos nuestras ilusiones Comunicado de la Federación Farmacéutica (Argentina), noviembre de 2007	122
América Latina	
- MERCOSUR: Establece un Banco de Precios de Medicamentos	123
- Argentina: ANMAT ingresa al sistema internacional de estandarización	124
- Argentina: Aumento de precios y creación de un “Observatorio” de Medicamentos y de una Comisión de URM (Ver el contenido en la Sección Economía y Acceso, pág. 97)	
- Bolivia: El gobierno busca introducir decreto para limitar los aumentos de precios	124
- Brasil: El gobierno autorizó la producción de anticonceptivos genéricos	125
- Uruguay: El gobierno convierte en obligatoria la vacuna de la hepatitis A	125
Europa	
- Italia: El Senado aprueba la ley que regula la industria farmacéutica	126
- Portugal: Farmacias podrán vender medicamentos por Internet	126
- Unión Europea: Plataforma contra la medicalización de la infancia (Ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 59)	
Estados Unidos	
- Se informa a un comité del Congreso que la FDA es incapaz de controlar la seguridad de los	127

medicamentos	
- FDA busca mejorar el proceso de los ensayos clínicos y la acusan de “establecer monopolios”	127
- Compromiso de EE.UU. y la Unión Europea para flexibilizar el proceso de los medicamentos huérfanos	128
- La compañía de seguros Aetna decide dejar de pagar propofol, un medicamento que se utiliza al hacer colonoscopias	128
Asia	
- China: Continúan los procesamientos por sobornos y se estudian nuevas regulaciones (Ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 69)	
Generales	
- Celebración de los 30 años del concepto medicamentos esenciales	130
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	
Revista de Revistas	
- Políticas de provisión pública de medicamentos en América Latina y el Caribe Tobar F, <i>Medicina y Sociedad</i> 2007;27(2).	131
- Investigación clínica en Japón: Caminos para aliviar las trabas reguladoras innecesarias Traducido por Boletín Fármacos de: Koji Kawakami, Hiroko Yamane, Pesquisa clínica no Japão: caminhos para aliviar cargas regulatórias desnecessárias, <i>R Eletr de Com Inf Inov Saúde</i> (RECIIS) 2007;1(1):57-61.	132
PRESCRIPCIÓN, FARMACIA Y UTILIZACIÓN	
Investigaciones	
- Descripción de la información que le brinda el médico al paciente durante el acto de prescripción en Marianao, Cuba Odalis Rodríguez Ganen, Isis Belkis Yera Alós, Liuba Alonso Carbonell, Ana Julia García Milián, Francisco Debesa García.	133
- ¿Se utilizó de forma razonable Cefepime y Meropenem en el Hospital “Calixto García” (La Habana) durante el 2006? Ismary Alfonso Orta, Bárbaro Pérez Hernández y Teresa Rodríguez Fernández.	140
Comunicaciones	
- Nuevas autoridades en salud: Renovamos nuestras ilusiones Comunicado de la Federación Farmacéutica (Argentina), noviembre de 2007 (Ver el contenido en la Sección Regulación y Política, pág. 122)	
Reportes Breves	
- Argentina: Aumento de precios y creación de un “Observatorio” de Medicamentos y de una Comisión de URM (Ver el contenido en la Sección Economía y Acceso, pág. 97)	
Estados Unidos	
- Lyrica (pregabalin) y fibromialgia: La FDA aprobó el medicamento, pero ¿existe la enfermedad?	149
- FDA aprueba Kuvan para fenilcetonuria. Hay resistencias por su precio y perfil de seguridad a largo plazo	151
- Risperidona: Primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en niños	152
- Productor de medicamento y oftalmólogos resuelven el conflicto por Avastin y los Institutos Nacionales de Salud deciden hacer ensayos clínicos para comparar Lucentis y Avastin.	153
Generales	
- Investigación sobre los hábitos de los consumidores de medicamentos	154
- Cuando no hay alternativas no queda más remedio que usar el dinero de las farmacéuticas	155
- Una respuesta a Tiago Villanueva. Hay alternativas	156
- Si busca nombres para medicamentos: recurra a la psicología	156
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	
Revista de revistas	
- Caracterización de los servicios farmacéuticos hospitalarios cubanos. Parte I Venereo MM et al., <i>Rev Cubana Farm</i> 2006;40(3).	161

- Calme la tos infantil con miel Traducido por Boletín Fármacos de: Nicholas Bakalar, Nostrums: tame a child's cough with a touch of honey, <i>The New York Times</i> , 11 de diciembre de 2007, que hace referencia al siguiente artículo: Paul IM et al., Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents, <i>Arch Pediatr Adolesc Med</i> 2007;161(12):1140-1146.	161
- Timerosal: Un estudio dice que el conservante de las vacunas no se asocia al autismo Traducido por Boletín Fármacos de: Study finds vaccine preservative is not linked to risk of autism, <i>Associated Press / The New York Times</i> , 8 de enero de 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Schechter R y Grether JK, Continuing Increases in Autism Reported to California's Developmental Services System, <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2008;65(1):19-24.	161
- En casos de infección urinaria severa los antibióticos por vía oral funcionan tan bien como los que se administran por vía endovenosa Traducido por Boletín Fármacos de: Mayor S, Oral antibiotics work as well as intravenous treatment in severe urinary tract infection, <i>BMJ</i> 2007;335:795.	162
- Cómo mejorar la adhesión a los antihipertensivos: Los médicos generales que proveen explicaciones efectivas obtienen mejores resultados Traducido por Boletín Fármacos de: Schroeder K, Fahey T, Improving adherence to drugs for hypertension. General practitioners who provide effective explanations of treatment achieve better results, <i>BMJ</i> 2007;335:1002-1003.	162
- Eficacia comparada de los tratamientos para prevenir fracturas en hombres y mujeres con baja densidad ósea u osteoporosis. Editado por Boletín Fármacos de: Muchos medicamentos para la osteoporosis previenen fracturas, pero ninguno es comprobadamente mejor. <i>Comunicado de Prensa AHRQ</i> , 17 de diciembre de 2007.	164
- Atenolol: ¿Es diferente a otros betabloqueantes? Traducido por Boletín Fármacos de: Aursnes I et al., Does atenolol differ from other β -adrenergic blockers? <i>BMC Clin Pharmacol</i> 2007;7:4.	165
- Antidepresivos ISRS: Las advertencias sobre los suicidios de jóvenes están reduciendo las ventas. EE.UU. Editado por Boletín Fármacos de: <i>Comunicado de prensa JAMA/Archives journals, HealthDay</i> , 7 de enero 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Olfson M et al., Effects of Food and Drug Administration warnings on antidepressant use in a national sample, <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2008;65(1):94-101.	165
- Medicamentos para la osteoporosis: ¿prevención o enfermedad inventada? Editado por Boletín Fármacos: Ainhoa Iriberry, Exceso de fármacos para mujeres sanas, <i>Publico.es</i> (España), 17 de enero de 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Alonso-Coello P et al., Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? <i>BMJ</i> 2008;336:126-129. (Ver un resumen de este artículo en la Sección Ética y Derecho, pág. 79).	
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES	166

Ventana Abierta

Salud, pobreza y patentes (*)

Pasqual Maragall¹ y Toni Comín²

¹ Expresidente de la Generalitat de Catalunya

² Diputado del Grupo Socialistas-Ciudadanos a favor del cambio y profesor de ciencias sociales de ESADE (Barcelona)

¿Quién financia la investigación farmacéutica y sus elevados costes? Las multinacionales sólo investigan si pueden recuperar su inversión por medio de las patentes, es decir, si la investigación les resulta mínimamente rentable. Lo cual conduce a una dramática paradoja. Con patentes, los países pobres no tienen acceso a determinados medicamentos muy necesarios, porque los precios de patente son demasiado caros para ellos (es lacerante que la vida de miles de personas dependa de medicinas que existen, pero que los sistemas de salud del Sur no pueden pagar). Sin patentes, los países pobres tampoco dispondrían de los medicamentos necesarios, porque sin posibilidad de negocio no habría nuevos descubrimientos farmacéuticos.

El fallo del Tribunal Superior de Chennai, en la India, sobre el caso Novartis, el pasado agosto, puso sobre la mesa un tema interesante y complejo. Como se recordará, Novartis interpuso una demanda contra la Ley de Patentes india, por considerar que se extralimitaba a la hora de aplicar las excepciones al régimen de patentes que prevé el ADPIC (Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio). Este Acuerdo internacional, del año 1994, regula el derecho de las multinacionales farmacéuticas a cobrar los medicamentos a precio de patente, así como el derecho de los países pobres a ser eximidos de su pago en determinadas circunstancias. Prevé que los Gobiernos en situación de emergencia sanitaria puedan conceder las llamadas “exenciones”, es decir, fabricar medicamentos genéricos o importarlos de otros países.

Como es sabido, el precio de los genéricos es sensiblemente inferior al de un medicamento patentado, lo cual permite a los sistemas sanitarios de los países del Sur disponer de medicamentos que de otro modo difícilmente estarían a su alcance. Dicho en plata, los genéricos salvan vidas y lo hacen, precisamente, permitiendo que actúe la lógica de la competencia. Las patentes no son más que un monopolio temporal, sin el cual no se podría financiar el alto coste de la investigación. Cuando se fabrican genéricos cesa el monopolio y, en virtud de las leyes del mercado, los precios se desploman.

En 2001, los países de la OMC, España incluida, firmaron la Declaración de Doha, según la cual la normativa internacional sobre propiedad intelectual “puede y tendrá que ser interpretada y aplicada de tal modo que apoye el derecho de los miembros de la OMC a proteger la salud pública y, en particular, a promover el acceso a los medicamentos para todos”. Pero la

interpretación de los países en desarrollo y de las multinacionales farmacéuticas difiere irreconciliablemente, hasta el punto de librar costosas batallas judiciales.

La salud es un derecho. Las multinacionales actúan según la lógica del beneficio. ¿Cómo equilibrar este conflicto de intereses, del que depende la vida de millones de enfermos del Sur? La investigación, ciertamente, es cara. Pero según la OMS, las multinacionales farmacéuticas son un negocio muy rentable. Según el Informe 2006 de la Comisión sobre Salud Pública, Innovación y Derechos de Propiedad Intelectual de la OMS, “entre 1995 y 2002 la industria farmacéutica fue la más rentable de EE.UU., en términos de beneficio neto medio después de impuestos como porcentaje de los ingresos. El 2003 decayó un poco (...) pero mantuvo un margen de rentabilidad del 14%, tres veces superior a la media de todas las empresas incluidas aquel año en la lista Fortune 500”.

El Parlament de Catalunya, a raíz del caso Novartis, puso sobre la mesa una propuesta que intenta superar aquella paradoja. Se trata de una idea relativamente sencilla: un Fondo Mundial de Rescate de Patentes, que permita, en primer lugar, liberar la patente de aquellos medicamentos ya desarrollados, pero cuyo precio los hace inaccesibles a las poblaciones del Sur; y, en segundo lugar, orientar la investigación hacia aquellas enfermedades que afectan a centenares de miles de personas pobres del Sur, pero que no son rentables comercialmente. Algo parecido al sistema de “premios” que promueven el profesor James Love o el propio Joseph Stiglitz.

Una propuesta así es inocua para las empresas farmacéuticas. No perjudica la investigación, sino que la favorece. Gracias al Fondo, las multinacionales cobrarían de golpe aquello que, en virtud de la patente, van cobrando poco a poco a través del mercado. Una vez pagado el “rescate”, habría plena libertad para fabricar los genéricos de medicamento “rescatado” y, por tanto, para que se activaran los eficientes mecanismos de la competencia. Obviamente, el verdadero problema de esta propuesta es cómo financiarla. Sin embargo, con voluntad política se pueden imaginar soluciones. Probablemente, 10.000 millones de dólares anuales servirían para comenzar. Una cifra importante, pero que equivale sólo al 0,02% del PIB mundial.

Se podría establecer algún tipo de impuesto mundial para financiar este Fondo. ¿No sería esta propuesta un buen motivo para empezar a caminar por la senda de un

sistema fiscal global? Si se ha globalizado casi todo, desde los mercados financieros hasta el comercio, pasando por las empresas, ¿por qué no pensar en globalizar también la financiación de los derechos sociales? La disminución de las tensiones entre el Norte y el Sur -por no hablar de la disminución de los resentimientos que causan luego tantas tragedias- sería sin duda significativa.

De hecho, la Iniciativa Mundial contra el Hambre y la Pobreza -lanzada en 2004 por Lula, Chirac, Lagos y Kofi Annan, y a la que se sumaron luego Zapatero y Schröder- acabó proponiendo un mecanismo de financiación que tiene ya cierto aspecto de impuesto global: una tasa sobre los billetes de avión. En el marco de esta misma Iniciativa, el Informe Landau sobre las nuevas contribuciones financieras internacionales proponía -ya en 2003- hasta una decena de posibles impuestos globales, en base a los cuales organizar un embrionario régimen tributario internacional.

Un Fondo Mundial de Rescate de Patentes o algo similar, más allá de cual sea su mecanismo de financiación, merece ser considerado seriamente. Se ajusta plenamente a los Objetivos del Milenio. ¿Qué debería impedir un consenso global entorno a una idea de este tipo? Las fuerzas y movimientos progresistas de todo el mundo harían bien en liderarla. Los neoliberales no tienen nada que oponer a ella. Probablemente, habría que empezar por conocer la opinión de las propias multinacionales farmacéuticas.

Se dice que a las fuerzas progresistas del mundo -de izquierda y centro-izquierda- la globalización las ha pillado de traspíe, sin ideas que las distinguan verdaderamente de las fuerzas conservadoras. Para desmentirlo, nada mejor que hacer propuestas audaces y ofrecerlas a propios y a extraños. Audaces no porque sí, sino porque la globalización es, en sí misma, un proceso audaz, que plantea retos desafiantes. La propuesta de un Fondo Mundial financiado con un impuesto global -que garantice una financiación suficiente, previsible y estable del mismo- puede parecernos audaz. Pero lo que hoy nos parece audaz, a nuestros nietos, probablemente, les parecerá simplemente una obviedad.

Las empresas farmacéuticas tienen necesidad de financiar una investigación cara, muy cara. Pero no debemos cargar esos costes sobre una población para la cual la disminución de los precios de la salud es absolutamente vital. Permítasenos acabar con una reflexión que uno de nosotros escribió para otra ocasión: “Siempre he creído que el beneficio que las ideologías empresariales o sociales, de derechas o de izquierdas, confieren a sus adeptos consiste en el ahorro de combustible mental que suponen y en el paraguas moral que regalan. Y que los ciudadanos pagan los costes de esos dos beneficios”.

* Publicado el 3 de enero de 2008 en el diario *El País* (España), Crónica: La Cuarta Página.

Adverten...

Reportes Breves

Enfermedades inducidas por fármacos

Traducido por Boletín Fármacos de: Drug-induced diseases, *Worst Pills, Best Pills*, disponible en: http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=5

¿Cuál es la extensión del problema de las reacciones farmacológicas adversas específicas?

Cada año se producen más de 9,6 millones de reacciones adversas a medicamentos en pacientes estadounidenses de edad avanzada. Un estudio halló que el 37% de las reacciones adversas que afectan a los ancianos no se habían notificado al médico, probablemente porque los pacientes no atribuían estas reacciones a los fármacos. Esto no resulta demasiado sorprendente si tenemos en cuenta que la mayoría de los médicos admitieron que no explicaban los posibles efectos adversos a sus pacientes [1].

Las siguientes estimaciones las hemos hecho basándonos en estudios de diseño apropiado realizados principalmente en EE.UU.:

- Cada año, sólo en los hospitales, se producen 28.000 casos de toxicidad cardiaca que pone en riesgo la vida por reacción adversa a la digoxina, el digitálico (fármaco que regula la frecuencia y la contractibilidad del latido cardiaco) más usado en los ancianos [2]. Dado que el 40% o más de estos pacientes reciben este fármaco de forma innecesaria, muchos de estos casos pueden prevenirse.
 - Cada año 41.000 ancianos son hospitalizados –y 3.300 de estos fallecen– por úlceras producidas por AINEs (antiinflamatorios no esteroideos) utilizados para el tratamiento de la artritis [3]. Asimismo, cientos de jóvenes son hospitalizados por la misma causa.
 - Cada año al menos 16.000 lesiones producidas por accidentes de tráfico en los que se ven implicados conductores de edad avanzada son atribuibles al uso de fármacos psicoactivos, específicamente benzodiazepinas y antidepresivos tricíclicos [4]. Los fármacos psicoactivos son aquellos que afectan a la mente o al comportamiento.
 - Cada año 32.000 ancianos sufren una fractura de cadera atribuible a caídas inducidas por los fármacos, con un resultado de más de 1.500 fallecimientos [5,6]. En un estudio, las categorías principales de fármacos responsables de las caídas que conllevan fracturas de cadera fueron los hipnóticos y tranquilizantes menores (30%), fármacos antipsicóticos (52%) y antidepresivos (17%). Todas estas categorías de fármacos se prescriben a menudo de forma innecesaria, especialmente en ancianos.
 - Aproximadamente 163.000 ancianos de EE.UU. padecen trastornos mentales graves (pérdidas de memoria, demencia) producidas o potenciadas por los fármacos [7,8]. En un estudio realizado en el estado de Washington se documentó que el tratamiento con tranquilizantes menores o hipnóticos era el responsable del 46% de los trastornos mentales inducidos por fármacos, en el 14% se debía al uso de antihipertensivos y un 11% a los antipsicóticos.
 - Dos millones de ancianos estadounidenses son adictos o tienen el riesgo de convertirse en adictos a los tranquilizantes menores o hipnóticos porque los han utilizados de forma diaria durante al menos un año, aun cuando no existen evidencias concluyentes de que los tranquilizantes sean efectivos cuando se utilizan durante más de cuatro meses y los hipnóticos durante más de 30 días [9].
 - 73.000 ancianos han desarrollado disquinesia tardía inducida por fármacos; este trastorno es la reacción adversa más grave y común con los antipsicóticos y normalmente es reversible. La disquinesia tardía se caracteriza por movimientos involuntarios de la cara, brazos y piernas. Aproximadamente el 80% de los ancianos que reciben tratamiento con antipsicóticos no padecen de esquizofrenia u otros trastornos que justifiquen el uso de fármacos tan potentes, por lo que muchos de estos pacientes padecen efectos secundarios graves producidos por fármacos prescritos de forma inadecuada [10].
 - 61.000 ancianos han desarrollado parkinson inducido por fármacos por el uso de antipsicóticos como haloperidol (Haldol), clorpromazina (Thorazine), tioridazina (Mellaril), trifluoperazina (Stelazine) y flufenazina (Prolixin). Otros fármacos prescritos para los problemas gastrointestinales también pueden producir parkinson inducido por fármacos, como metoclopramida (Reglan), proclorperazina (Compazine) y prometazina (Phenergan) [11].
- Existe un problema grave dado que tanto los médicos como los pacientes no se dan cuenta de que prácticamente cualquier síntoma en ancianos y en muchos jóvenes pueden estar causados o potenciados por los fármacos [12]. Algunos médicos y pacientes asumen que, lo que en realidad son reacciones farmacológicas adversas, son simples signos del envejecimiento. Por ello, muchas reacciones adversas graves pasan totalmente desapercibidas o no se reconocen hasta que han producido un daño significativo.
- Los fármacos responsables para la mayoría de las reacciones adversas graves en ancianos son tranquilizantes, hipnóticos y otros fármacos que afectan el estado mental; fármacos cardiovasculares como antihipertensivos, digoxina y antiarrítmicos [13]; y fármacos para el tratamiento de problemas intestinales.

Reacciones farmacológicas adversas mentales: Depresión, alucinaciones, confusión, delirio, pérdida de memoria, pensamiento alterado.

Reacciones farmacológicas adversas del sistema nervioso: Parkinson, movimientos involuntarios de la cara, brazos, piernas (disquinesia tardía), disfunción sexual.

Reacciones farmacológicas adversas gastrointestinales: Pérdida de apetito, estreñimiento.

Problemas urinarios: Dificultad para orinar, escapes de orina.

Mareos al ponerse de pie

Caídas que pueden provocar fracturas de cadera

Accidentes de tráfico con lesiones

Ejemplos específicos de pacientes con enfermedades inducidas por fármacos

Mujer confinada en casa por un fármaco cardíaco mal prescrito. A Liz, una mujer de 54 años, se le prescribió amiodarona (Cordarone) para tratar un trastorno cardíaco común. No le dijeron que la FDA no había aprobado el fármaco para el tratamiento de su enfermedad. El prospecto del fármaco mencionaba náuseas y mareos como efectos secundarios, pero no mencionaba toxicidad pulmonar. Ahora depende de un tubo de oxígeno para respirar y no tiene fuerzas para limpiar su propia casa.

Un hombre desarrolló parkinson por tomar antipsicóticos prescritos para el síndrome del colon irritable. Larry era un hombre saludable de 58 años con diarrea que se pensaba que era debida al síndrome del colon irritable. Se le administró trifluoperazina (Stelazine), un potente antipsicótico, para “calmar” su tracto intestinal. Hasta el momento Stelazine no ha sido aprobado para el tratamiento de dichos trastornos médicos. Seis meses después de comenzar el tratamiento con Stelazine, Larry desarrolló parkinson grave, un trastorno neurológico caracterizado por temblores, movimientos limitados, rigidez e inestabilidad postural. Para corregirlo, Larry comenzó tratamiento con levodopa, un fármaco para el tratamiento del parkinson. Presumiblemente, el médico no se dio cuenta de que el

parkinson fue inducido por el fármaco y el tratamiento con STELAZINE continuó. Durante siete años Larry tomó ambos fármacos hasta que visitó un especialista del parkinson. El especialista reconoció la causa real de su problema, finalizó el tratamiento con Stelazine y retiró progresivamente el tratamiento con levodopa durante un periodo de seis meses. El parkinson grave e incapacitante de Larry remitió por completo.

El mismo especialista del parkinson que “curó” a Larry de su parkinson inducido por el fármaco ha visto, en solo tres años, 38 casos de parkinson inducido por fármacos y 28 casos de disquinesia tardía inducida por fármacos, un síndrome de movimientos involuntarios.

Ninguno de estos pacientes padecía enfermedades psiquiátricas, la única clase de enfermedades para las que está aprobado el uso de los antipsicóticos. Es más, las razones más comunes para el tratamiento con fármacos que inducen parkinson son la ansiedad crónica y los problemas gastrointestinales. El culpable más frecuente (en 19 de estos 39 pacientes) fue Reglan, prescrito normalmente para los ardores, náuseas o vómitos. A menudo los médicos prescriben Reglan antes de intentar otros métodos más conservadores y seguros. Otros fármacos que producen parkinson son proclorperazina (Compazine), haloperidol (Haldol) y clorpromazina (Thorazine) [14].

Sabía que...

Parkinson inducido por fármacos

Cada año 61.000 ancianos desarrollan parkinson inducido por fármacos. Al menos el 80% de ellos, como Larry, nunca deberían haber tomado el fármaco causantes del parkinson. También, como en el caso de Larry, una gran proporción de los médicos de estas personas piensan que el parkinson se desarrolló de forma espontánea.

El problema tiene dos vertientes. Los médicos no sospechan que la causa del trastorno es un fármaco como Stelazine u otros fármacos como metoclopramida (Reglan), proclorperazina (Compazine) o prometazina (Phenergan) y añaden un segundo fármaco para tratar la enfermedad que en realidad ha sido producida por el primer fármaco.

Confusión y alucinaciones producidas por fármacos para la úlcera. Leticia escribió a *Public Citizen* sobre su padre de 80 años. Nos comentó que había comentado en repetidas ocasiones a su médico el posible papel de los fármacos para la úlcera que tomaba su padre como causa de la confusión y las alucinaciones que padecía antes de que el médico le hiciera caso. Su padre probó tras fármacos diferentes – cimetidina (Tagamet), ranitidina (Zantac) y famotidina (pepcid) – para su úlcera y todos ellos produjeron estos efectos secundarios. Cuando el médico finalmente prescribió un antiácido – hidróxido de aluminio e hidróxido de magnesio (Maalox)- al padre de Leticia, éste volvió a la normalidad y la confusión y las alucinaciones desaparecieron por completo.

Una mujer desarrolla un trastorno mental reversible por un tranquilizante. La primera vez que Sally, de 79 años, vio a su yerno (médico) después de varios meses, él notó que ella había experimentado graves alteraciones. Rally había sido una mujer de mente despierta pero se comportaba de forma confusa y, por primera vez en su vida, era incapaz de poner al día su cuenta bancaria. Cuando le preguntó, ella recordó que su problema había comenzado al iniciar tratamiento con el tranquilizante lorazepam (Ativan). Tras descubrir esta asociación, el fármaco fue retirado de forma progresiva y el trastorno mental desapareció.

Un hombre tuvo un accidente de tráfico tras una dosis de tranquilizante. Ben, de 64 años, tenía programada una biopsia en un hospital local una mañana. El médico le dio una muestra gratuita de un tranquilizante, alprazolam (Xanax), para que se la tomara aproximadamente una hora antes del procedimiento esperando que estuviera relajado para la biopsia. No le comentaron a Ben que no debía usar el fármaco si iba a conducir. Mientras conducía hacia el hospital para la biopsia se desmayó. El coche chocó contra una valla y provocó un daño valorado en 6.000 dólares, pero afortunadamente Ben salió ileso.

Bradycardia peligrosa con propanolol en ancianos. Shara, de 60 años y asistente en un centro de mayores, comenzó a tomar propanolol (Inderal, Inderal LA) para tratar su hipertensión. Por desgracia, su médico no se dio cuenta de que la dosis de este fármaco beneficioso debe reducirse en ancianos, y la dosis prescrita era demasiado alta para ella. Dos días después de comenzar el tratamiento, comenzó a sentirse muy débil. Los efectos secundarios eran tan malos que al tercer día de consumo fue a las urgencias de un hospital, donde le detectaron una frecuencia cardíaca de 36 latidos por minuto. Esta peligrosa bradicardia explicaba por completo su debilidad. Se interrumpió el fármaco y la frecuencia cardíaca de Shara volvió a la normalidad. Posteriormente se le prescribió una dosis menor de un fármaco diferente que no le produjo efectos secundarios.

Un chico fallece debido a un fármaco prescrito para el trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Jamal, un niño brillante de 7 años, comenzó tratamiento con un antidepresivo, imipramina (Tofranil), para tratar un

trastorno de déficit de atención e hiperactividad. No se facilitó a sus padres la información completa y exacta sobre el fármaco. Como consecuencia, no fueron conscientes de que el fármaco puede producir arritmias cardíacas con riesgo para la vida, no se percataron de que la dosis prescrita a Jamal era demasiado alta y que los temblores y las convulsiones que Jamal comenzó a tener eran en realidad efectos secundarios a Tofranil. El tratamiento con el fármaco continuó y un día, al ir al colegio, sufrió un colapso y falleció por una arritmia. Si sus padres hubieran recibido suficiente información sobre este fármaco, Jamal aún estaría con vida.

A menudo la mala prescripción es la causa de los síntomas

La OMS al tratar el problema de los efectos secundarios en los ancianos, ha establecido algunos principios aplicables a las personas de todas las edades:

Muy frecuentemente, el historial y el examen clínico de los pacientes con efectos secundarios revelan que el medicamento culpable del efecto adverso estaba mal indicado para ese paciente. Las reacciones adversas pueden evitarse en gran medida en los ancianos mediante la elección de fármacos seguros y efectivos, y siguiendo las pautas recomendadas de prescripción terapéutica, como comenzar con una dosis baja, observar el paciente con frecuencia y evitar la polifarmacia excesiva [15].

En otras palabras, a menudo los pacientes que padecen reacciones farmacológicas adversas son víctimas de los fármacos que tomaron de forma incorrecta.

Un estudio publicado en 1992 en *Medical Care* examinó las prescripciones al dar de alta a los pacientes de un hospital comunitario. El estudio se centró en aquellos pacientes a los que se les había prescrito tres o más fármacos para tratar su enfermedad crónica [16].

Los resultados de este estudio fueron preocupantes, tanto por lo que decían sobre las prácticas de prescripción de los médicos, como por la evidencia el daño potencial que estas prácticas de prescripción pueden producir sobre los ancianos. De las 236 personas examinadas:

- El 81% tuvo uno o más problemas de prescripción, incluyendo la prescripción inadecuada de fármacos, o de dosis o frecuencias inadecuadas.
- El 60% recibió una o más prescripciones de fármacos que no eran los más adecuados, es decir “no eran el fármaco óptimo para el diagnóstico del paciente” o no estaba indicado para tal diagnóstico.
- El 50% recibió una dosis muy alta o muy baja del fármaco.
- El 44% recibió una combinación de fármacos que podían interactuar produciendo reacciones adversas.

- El 20% recibió fármacos que duplicaban de forma innecesaria el efecto terapéutico de otro fármaco prescrito.

Afortunadamente, un farmacéutico especialista dedicado al cuidado de más de la mitad de estas personas pudo reducir los riesgos de los pacientes al realizar recomendaciones a los médicos prescriptores.

En la página web de Worst Pills, Best Pills, puede encontrar listas de los efectos adversos más comunes inducidos por fármacos junto con los fármacos que los producen. En la siguiente tabla se encuentran algunos de los síntomas que, aunque se producen con frecuencia por los fármacos, son los tipos de problemas que usted o muchos médicos podrían atribuir en primer lugar simplemente al “envejecimiento” o al “nerviosismo” en lugar de a un fármaco.

¿Qué efectos adversos pueden producirse por qué fármacos?

Las listas de enfermedades inducidas por fármacos deben emplearse por pacientes que padecen una variedad de problemas médicos (o por doctores) para identificar qué fármacos, especialmente aquellos que toman o planean tomar, pueden producir reacciones adversas específicas. Las listas proceden de una gran variedad de fuentes de información [17-23].

A pesar de que algunos de estos efectos adversos se producen normalmente en ancianos, todos ellos han sido documentados también en jóvenes, aunque no con tanta frecuencia

Resumen de reacciones adversas y de los fármacos que las causan		
Sólo se enumeran los problemas más fáciles de detectar y los fármacos más comunes que los producen		
Reacción farmacológica adversa	Nº de fármacos	Ejemplos de marcas comerciales
Depresión	166	Accutane, Advil, Catapres, Cipro, Dalmane, Factive, Inderal, Naprosyn, Norpace, Pepcid, Reglan, Tagamet, Talwin, Ultracet, Valium, Xanax, Zantac
Psicosis / alucinaciones	156	Aldomet, Benadryl, Catapres, Celebrex, Cipro, Dexatrim, Elavil, Halcion, Inderal, Lanoxin, Procanbid, Sonata, Tagamet, Ultracet, Valium, Vioxx
Confusión / delirio	147	Amaryl, Ambien, Benadryl, Catapres, Cipro, Compazine, Diabeta, Diabinese, Dymelor, Elavil, Mellaril, Sinemet, Tagamet, Valium, Xanax, Zantac
Demencia	76	Aldomet, Inderal, Maxzide, Mellaril, Regroton, Restoril, Ser-Ap-Es, Tagamet, Valium, Xanax, Zantac
Insomnio	35	Avelox, Floxin, Inderal, Lasix, Mevacor, Nicorette, Sudafed, Synthroid, Theo-24
Parkinson	40	Abilify, Aldomet, Asendin, Cardizem, Compazine, Elavil, Geodon, Haldol, Mellaril, Prozac, Reglan, Regroton, Risperdal, Thorazine
Disquinesia tardía	19	Abilify, Asendin, Buspar, Compazine, Geodon, Haldol, Mellaril, Risperdal, Thorazine, Wellbutrin, Zyban, Zyprexa
Mareos de pie	154	Abilify, Calan SR, Cardizem CD, Cardura, Catapres, Compazine, Elavil, Geodon, Haldol, Hytrin, Inderal, Isordil, Lasix, Minipress, Nitro-Bid, Prinivil, Procardia, Sonata, Tenormin, Valium, Xanax
Caídas / fracturas de cadera	59	Ambien, Celexa, Compazine, Dalmane, Elavil, Haldol, Isordil, Lexapro, Navane, Nembutal, Prozac, Restoril, Sinequan, Valium, Xanax
Accidentes de tráfico	28	Ambien, Asendin, Ativan, Celexa, Elavil, Lexapro, Norpramin, Sinequan, Tofranil, Valium, Pamelor, Paxil, Prozac, Xanax, Zoloft
Disfunción sexual	127	Abilify, Calan SR, Geodon, Lopid, Lopressor, Norpace, Pepcid, Proscar, Prozac, Sarafem, Tagamet, Tegretol, Transderm-Scop, Zantac
Pérdida de apetito, náuseas, vómitos	63	Advil, Avelox, Daypro, Demerol, EES, Feldene, Feosol, K-Lor, Lanoxin, Levaquin, Relafen, Sumycin, Theo-24, Ultracet, Ultram
Dolor abdominal, úlceras, sangrado GI	48	Advil, Anaprox, Celebrex, Cortone, Daypro, Decadron, Feldene, Indocin, Motrin, Relafen, Somophyllin, Theo-24, Ultracet, Vioxx, Zithromax

Estreñimiento	107	Amphojel, Benadryl, Caltrate, Cogentin, Inderal, Lotronex, Maalox, Talwin, Tylenol No. 3, Tylox, Ultram, Urised
Diarrea	56	Aciphex, Aldomet, Avelox, Cipro, Dulcolax, Maalox, Phillips' Milk of Magnesia, Nexium, Peri-Colace, Precose, Prilosec, Sporanox, Sumycin, Zelnorm
Toxicidad pulmonar	59	Cordarone, Feldene, Inderal, Prinivil, Tegretol, Vasotec, Visken
Obstrucción de la micción	56	Antivert, Artane, Benadryl, Bently, Compazine, Duragesic, Elavil, Felbatol, Haldol, Sinequan, Tavist, Ultram, Zyban
Pérdidas de orina	84	Aricept, Celexa, Esidrix, Hytrin, Inderal, Lasix, Lexapro, Lithobid, Minipress, Neurontin, Paxil, Restoril, Tenormin, Valium, Xanax, Zaroxolyn, Ziac, Zolof

Referencias

- De los 42,34 millones de estadounidenses de más de 60 años (Resumen estadístico de EE.UU. de 1992, datos de población de 1991), aproximadamente el 90% toma uno o más medicamentos, es decir, 37,83 millones de ancianos. Según un estudio sobre reacciones farmacológicas adversas verificadas (German PS, Klein LE. Adverse drug experience among the elderly. *Pharmaceuticals for the Elderly. Pharmaceutical Manufacturers Association*, November 1986), el 25,4% de los ancianos de más de 60 años han tenido al menos una reacción farmacológica adversa durante el intervalo de seis meses contemplado por el estudio. El 25,4% de 37,83 millones de personas supone 9,61 millones de reacciones adversas durante un periodo de seis meses. El número de reacciones adversas anual ciertamente sería superior. El número real de reacciones adversas también es mucho mayor ya que este cálculo asume que todos los pacientes experimentaron estos efectos fuera del hospital o de la residencia. Ya que el uso de fármacos en residencias y hospitales es mucho mayor que en clínicas, el número de reacciones adversas también debe ser mayor.
- Si nos basamos en las estimaciones de ingresos en plantas hospitalarias de 6,05 millones en 1990 (ver referencia 1 para la base de esta estimación), y la estimación de que en el 22,4% de los ingresos los pacientes toman digoxina y que el 2,06% de estos padecen toxicidad cardiaca con riesgo para la vida producida por digoxina (ambos procedentes de Miller RR, Greenblatt DJ. *Drug Effects in Hospitalized Patients*. New York: John Wiley and Sons, 1976), esto significa que 27.917 ancianos hospitalizados padecen toxicidad cardiaca por digoxina que pone en riesgo la vida. Esta estimación minusvalora la magnitud del problema porque la proporción de pacientes en el libro de Millar/Greenblatt que tomaban digoxina y que experimentaron toxicidad cardiaca con riesgo para la vida se basa en pacientes de todas las edades, mientras que la tasa de uso de digoxina y, por lo tanto, la tasa de reacciones con riesgo para la vida es mucho mayor en ancianos. Esta estimación también es menor porque no incluye casos de toxicidad por digoxina en pacientes quirúrgicos.
- Ray WA, Griffin MR, Shorr RI. Adverse drug reactions and the elderly. *Health Affairs* 1990;9:114-122.
- Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *American Journal of Epidemiology* 1992;136:873-883.
- La estimación de 32.000 fracturas de cadera en ancianos se basa en la proyección de los hallazgos de este estudio de fracturas de cadera inducidas por fármacos en pacientes ancianos del Michigan Medicaid a todo el país.
- Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ. Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *New England Journal of Medicine* 1987;316:363-369.
- Esta estimación se basa en la proyección de los hallazgos del estudio Larson sobre los 1,43 millones de estadounidenses con más de 65 años que padecen demencia.
- Larson EB, Kukull WA, Buchner D, Reifler BV. Adverse drug reactions associated with global cognitive impairment in elderly persons. *Annals of Internal Medicine* 1987;107:169-173.
- Ver discusión sobre hipnóticos y tranquilizantes para más detalles sobre esta estimación.
- Ver discusión sobre fármacos antipsicóticos para más detalles sobre la disquinesia tardía inducida por fármacos y la prescripción incorrecta de fármacos antipsicóticos.
- La cifra estimada de 61.000 ancianos que padecen de parkinson inducido por fármacos deriva de lo siguiente: Tal y como se detalla en el capítulo sobre fármacos antipsicóticos, hay una cifra estimada de 750.000 personas con más de 65 años en residencias o en la comunidad que toman antipsicóticos con regularidad (durante tres, cuatro o más meses). De acuerdo con una encuesta de 1981 que incluyó 5.000 pacientes que iban a recibir tratamiento con antipsicóticos, el 13,2% experimentaron parkinson (ver referencia 15 y la sección de fármacos mentales para una discusión más amplia sobre este problema). Otro estudio por los mismos investigadores halló que el 62% se recuperó (no volvieron a experimentar parkinson) en el plazo de 30 días tras retirar el fármaco. Así, al menos el 62% del 13,2% de los pacientes que tomaron antipsicóticos o el 7,92% de todos los pacientes tratados con estos fármacos

padecieron de parkinson inducido por fármacos. Así, el 7,92% de 750.000 pacientes tratados durante al menos varios meses equivale a 61.380 pacientes con parkinson inducido por fármacos. Esta estimación es muy conservadora ya que no incluye aquellos pacientes que tomaron antipsicóticos durante menos de 3-4 meses (una cifra adicional de 1,16 millones de personas) que también tienen el riesgo de padecer parkinson inducido por fármacos (dado que el 90% de los casos se producen en los 72 primeros días tras comenzar el tratamiento) ni aquellos que experimentaron parkinson inducido por fármacos debido al tratamiento con fármacos prescritos para las náuseas como metoclopramida / Reglan, proclorperazina / Compazine y prometazina / Phenergan.

12. Vestal RE (ed.) *Drug Treatment in the Elderly*. Sydney, Australia: ADIS Health Science Press, 1984.
13. Ouslander JG. Drug therapy in the elderly. *Annals of Internal Medicine* 1981;95:711-722.
14. Grimes JD. Drug-induced parkinsonism and tardive dyskinesia in nonpsychiatric patients. *Canadian Medical Association Journal* 1982;126:468.
15. *Drugs for the Elderly. 2nd edition*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 1997:28.
16. Lipton HL, Bero LA, Bird JA, McPhee SJ. The impact of clinical 'pharmacists consultations on physicians' geriatric drug prescribing: A randomized controlled trial. *Medical Care* 1992;30:646-658.
17. Davies DM (ed.) *Textbook of Adverse Drug Reactions*. New York: Oxford University Press, 1977.
18. Aronson JK; Van Boxtel C (ed.) *Side Effects of Drugs Annual 18*. Amsterdam: Elsevier, 1995.
19. *Drugs for the Elderly. 2nd edition*. Copenhagen, Denmark: World Health Organization, 1997:28.
20. Aronson JK (ed.) *Side Effects of Drugs Annual 24*. Amsterdam: Elsevier, 2001.
21. Drugs that may cause psychiatric symptoms. *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* 2002; 44:59-62.
22. Aronson JK (ed.) *Side Effects of Drugs Annual 25*. Amsterdam: Elsevier, 2002.
23. Otras fuentes incluían Physicians' Desk Reference y especialistas externos.

Farmacovigilancia en los países en desarrollo

Traducido por Boletín Fármacos de: Editorials - Pharmacovigilance in developing countries, *BMJ* 2007;335:462.

Cada vez se realizan más esfuerzos para asegurar que los países pobres, que soportan casi el 90% de la morbilidad global, tengan acceso a medicamentos efectivos [1]. Como consecuencia, las compañías farmacéuticas afrontan un incremento de la presión por parte de los gobiernos, la OMS y los grupos cabilderos de pacientes para que retiren las barreras legales y financieras de acceso [2].

Sin embargo, aunque estas campañas son necesarias y muy loables, no se acompañan del desarrollo o del mejoramiento de los procesos de control de la seguridad de los fármacos. Aunque muchos fármacos son de amplio uso y se han estudiado en países desarrollados (y se han utilizado para informar como deben utilizarse a nivel global), su perfil de seguridad no puede generalizarse necesariamente a los países en desarrollo, donde la incidencia, patrón y gravedad de las reacciones adversas puede ser marcadamente diferente debido a las influencias ambientales locales y genéticas [3].

Tras el desastre provocado por la talidomida en la década de los 60, la mayoría de los países occidentales desarrollaron sistemas de farmacovigilancia nacionales [4]. Estos sistemas emplean las notificaciones espontáneas u otros métodos farmacoepidémicos para recoger y analizar sistemáticamente eventos adversos asociados con el uso de fármacos, identificar señales o problemas emergentes, y comunicar cómo minimizar o prevenir los daños. Aunque estos procedimientos no son perfectos, como demuestran los problemas recientes [5], estos sistemas facilitan la obtención de pruebas que pueden utilizarse para iniciar acciones reguladoras para proteger la salud pública.

A nivel global, el programa de farmacovigilancia de la OMS que está ubicado en el Centro de Control de Uppsala (Finlandia) recopila informes de reacciones farmacológicas adversas a través de los centros nacionales de farmacovigilancia de los 81 países miembros (www.who-umc.org). Sin embargo, actualmente sólo seis países del África subsahariana (Sudáfrica, Zimbabue, Tanzania, Mozambique, Nigeria y Ghana) son miembros de pleno derecho del programa. De hecho, menos del 27% de las economías con ingresos medios-bajos o bajos disponen de sistemas nacionales de farmacovigilancia registrados con el programa de la OMS, comparado con el 96% de los países con ingresos altos que forman parte de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD).

Los principales motivos son la falta de recursos, infraestructuras y conocimientos. Así, aunque aumente el acceso a los medicamentos en los países en desarrollo, existe el peligro de que no se controlen completamente sus perfiles de riesgo-beneficio en poblaciones indígenas y no se pueda actuar en consecuencia.

Entonces, ¿qué se puede hacer para mejorar el control de seguridad farmacológica en los países en desarrollo? A corto plazo, necesitamos utilizar mejor los estudios en curso o planificados. La capacidad para detectar una reacción adversa farmacológica depende de su frecuencia y del número total de personas expuestas al fármaco [6]. Un enfoque lógico sería el de reforzar la colaboración entre los investigadores académicos, las compañías farmacéuticas, y los gobiernos que emprenden estudios clínicos para que desarrollen formularios comunes de informes de reacciones adversas y reúnan todos los datos en una base de datos única.

También se podrían establecer asociaciones similares entre organismos de salud pública, las campañas de acceso a los fármacos y los sistemas de vigilancia regional, como la red del este de África para el control del tratamiento contra la malaria [7] y la red para el estudio de salud y demografía en los países en desarrollo [8]. Las ventajas operativas de este enfoque son que se pueden obtener datos de una serie de estudios y que pueden utilizarse los manuales y las infraestructuras técnicas preexistentes para adquirir los datos. Esto proporcionaría datos demográficamente relevantes, es decir base poblacional amplia (y con poblaciones menos homogéneas), de una manera estructurada y sistemática, y estos datos podrían utilizarse posteriormente para identificar señales de alerta.

Los investigadores individuales conservarían sus propios datos y publicarían los resultados de sus ensayos, pero la recopilación de datos sobre reacciones farmacológicas adversas añadiría un valor extra a los estudios en curso. Esto ya ha sucedido a pequeña escala. Por ejemplo, se identificó un aumento del riesgo de reacciones neurológicas graves en personas infectadas por *Loa loa* que recibían tratamiento con ivermectin [9]. Es necesario incrementar la información que se recopila de esta forma, y se debe considerar hacerlo para todos los medicamentos incluidos en un formulario.

¿Qué papel debería tener la industria farmacéutica en la promoción de la farmacovigilancia? El modelo actual de desarrollo de medicamentos en lugares de pocos recursos depende de asociaciones entre entes públicos y privados, como *Medicines for Malaria Venture*. Se debe fomentar que estas asociaciones sigan trabajando y no se limiten a facilitar la obtención del permiso de comercialización de un fármaco y del desarrollo de un programa de fase IV pro-activo. Dicho programa podría diseñarse de tal forma que mostrase la efectividad de un fármaco cuando se utiliza a nivel de la comunidad, y a través de esto obtener datos de seguridad en un número mucho mayor de pacientes. En África ya existen algunos ejemplos en que se ha utilizado este enfoque [10], pero necesitan convertirse en norma más que en excepción.

A largo plazo, cada país debería desarrollar su propio sistema nacional de farmacovigilancia que contribuyese a una base de datos global como el de Uppsala. Sin embargo, se necesitaría una infraestructura amplia que podría ser costosa. En un clima donde los recursos sanitarios son limitados, la financiación de un sistema de farmacovigilancia seguramente se considerará de prioridad secundaria a otras iniciativas como la implementación de un nuevo programa de vacunas.

Es poco probable que el modelo de financiación de las actividades de farmacovigilancia aprobado recientemente en EE.UU. por el Instituto de Medicina [11] funcione en los países en desarrollo si va a incrementar los costes de los fármacos, ya que frustraría el objetivo de aumentar el acceso a los medicamentos. No existen respuestas fáciles, pero la OMS necesita liderar un diálogo entre las partes interesadas con el objetivo de desarrollar un nuevo modelo de financiación que apoye las actividades de farmacovigilancia en los países en desarrollo. La falta de experiencia a nivel local en farmacovigilancia podría abordarse mediante el desarrollo de programas de intercambio entre las agencias reguladoras más importantes y compartiendo las mejores prácticas.

Referencias

1. Global Forum for Health Research. 10/90 report on health and research 2003-2004. 2004. www.globalforumhealth.org/filesupld/1090_report_03_04/109004frontmatter.pdf
2. Sterckx S. Patents and access to drugs in developing countries: an ethical analysis. *Developing World Bioeth* 2004;4:58-75.
3. Eliasson E. Ethnicity and adverse drug reactions. *BMJ* 2006;332:1163-4.
4. Rawlins MD. Pharmacovigilance: paradise lost, regained or postponed? *J R Coll Physicians Lond* 1995;29:41-9.
5. Kazi D. Rosiglitazone and implications for pharmacovigilance. *BMJ* 2007;33:1233-4.
6. Atuah KN, Hughes D, Pirmohamed M. Clinical pharmacology: special safety considerations in drug development and pharmacovigilance. *Drug Saf* 2004;27:535-54.
7. East Africa Network for Monitoring Antimalarial Treatment. *EANMAT newsletter* 23. 2006. www.eanmat.org/
8. Network for Assessing Health and Demography in Developing Countries. An international network of field sites with continuous demographic evaluation of populations and their health in developing countries. www.indepth-network.org/
9. Gardon J, Gardon-Wendel N, Demanga N, Kamgno J, Chippaux JP, Boussinesq M. Serious reactions after mass treatment of onchocerciasis with ivermectin in an area endemic for *Loa loa* infection. *Lancet* 1997;350:18-22.
10. Lang T, Hughes D, Kanyok T, Kengeya-Kayondo J, Marsh V, Haaland A, et al. Beyond registration—measuring the public-health potential of new treatments for malaria in Africa. *Lancet Infect Dis* 2006;6:46-52.
11. The Institute of Medicine. The future of drug safety: action steps for congress. 2006. www.iom.edu/CMS/3793/26341/37329/37331.aspx

Comunicaciones

La nimesulida debe retirarse del mercado - Comunicado de ISDB

Editado por Boletín Fármacos de: ISDB press release nimesulide must be withdrawn, 20 de diciembre 2007.

La nimesulida debe retirarse del mercado por ser hepatotóxica.

La nimesulida expone a los pacientes a sufrir una insuficiencia hepática severa. Cuando hay que utilizar un antiinflamatorio no esteroideo es mejor utilizar uno con un balance riesgo-beneficio favorable como el ibuprofeno. Las autoridades europeas no están protegiendo a los consumidores.

La Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) [a] considera inaceptable que la nimesulida siga estando disponible en los mercados europeos y en otros mercados del mundo. Este AINE no ofrece ventajas terapéuticas o protección gastrointestinal cuando se compara con otras estatinas, y expone a los pacientes a sufrir problemas hepáticos que ponen en peligro su vida.

Dada el patrón de seguridad de la nimesulida, esta nunca recibió el permiso de comercialización en países como EE.UU., Reino Unido, Canadá, Australia, Nueva Zelanda o Japón.

Finlandia y España retiraron la nimesulida del mercado en el 2002 tras recibir informes de hepatotoxicidad severa. En ese momento también se había informado de dos muertes en Francia. Irlanda y Singapur retiraron la nimesulida en el 2007.

La Agencia Europea del Medicamento confirmó en el 2007 el riesgo hepático asociado al uso de la nimesulida pero solo limitó la duración de los tratamientos, dejando

a los pacientes expuestos a un riesgo que puede ser fatal. Estas medidas intermedias son inaceptables porque hay muchos otros AINEs que son igual de efectivos y menos peligrosos.

¿Cómo puede ser que la mayoría de voceros de los países miembros de la Unión Europea que re-evaluaron a la nimesulida llegaran a la conclusión de que el medicamento debe permanecer en el mercado? ¿Por qué hay tanta inconsistencia entre los estados miembros?

El Comité de Medicamentos para Consumo Humano (CHMP) evaluó el daño causado por la nimesulida en forma secreta y es inaceptable que las autoridades de salud europeas limiten la duración del tratamiento sin explicar las razones por las que toman esta decisión.

La negativa de la Comisión Europea a retirar la nimesulida del mercado hace que los ciudadanos europeos se expongan a riesgos prevenibles.

La nimesulida debe prohibirse en la Unión Europea y en el resto del mundo.

Nota:

- a. ISDB es una red mundial de boletines y revista sobre medicamentos y terapéutica que son financiera e intelectualmente independientes de la industria farmacéutica. Para más información consulte: www.isdbweb.org

Retiros del mercado

Antigripales: Prohíben venta libre para los niños. Retiran formulaciones para menores de 2 años. Colombia

Editado por Boletín Fármacos de: Prohíben venta sin fórmula médica de antigripales para los niños, *El Tiempo* (Colombia), 4 de enero de 2008.

El INVIMA informó que los antigripales se deberán suministrar bajo receta médica a los niños entre dos y 12 años. La medida que afecta a cerca de 800 productos en Colombia, tuvo como base la alerta que emitió en el mes de octubre pasado la FDA al advertir sobre los riesgos que los niños pueden sufrir al consumir estos productos. Entre los riesgos se incluye sedación, complicaciones cardiovasculares, convulsiones e incluso muerte. Además ordenó retirar del mercado los antigripales para niños de cero a dos años de edad, que se comercializaban sin ninguna restricción en todo el país.

Por su parte, Hernando Villamizar, Presidente de la Sociedad Colombiana de Pediatría, manifestó que los pediatras reclamaban esta decisión desde hace mucho tiempo porque los riesgos de estos medicamentos eran evidentes.

El INVIMA también conminó a los laboratorios a modificar sus etiquetas en un plazo no mayor a siete meses. Cada producto tendrá que llevar el siguiente mensaje: “Este producto no es curativo, es solo para

alivio de los síntomas y contiene sustancias de manejo médico, por lo tanto su condición de venta es con fórmula médica. Están contraindicados en menores de 2 años”.

El INVIMA recomienda a los médicos, no realizar prescripciones de antitusivos o combinación de estos con antihistamínicos en el manejo del resfriado en niños menores de dos años.

Cuando un niño de esta edad presenta un resfriado no hay un tratamiento específico, aunque sí se pueden tomar medidas básicas como limpiar la nariz, aplicar un gotero de solución salina en cada fosa nasal o suministrarle líquidos con frecuencia, en pequeñas cantidades, entre otras.

Los productos afectados

Dentro de los compuestos de los antigripales en mención están el dextrometorfano, la fenilefrina y la pseudoefedrina.

Entre los productos afectados con la medida, entre muchos más, aparecen famosos antigripales y descongestionantes como: Acidrine-D, Aircet, Alercet, Allegra-D, Cetirax, Dimetapp, Coridin, Descongel, Descongelito, Docefal, Docefalito, Dositan, Dristancito, Fluzetrix, Genfargrip, Gripofen, Loramine, Nogripax, Sintomax y Sintorex.

También en antitusivos como Broncochén, Docefal tosus, Nasmine, Neumolex, Robitussin, Tosfedrin plus, Tusipriv, Tussinar, Tussyl, Dihidrocódigoina, Levopront, Paracodina, Uniplus, Zipertos.

Cabe aclarar que dichos compuestos aparecen también en muchos antigripales genéricos.

Carisoprodol (Mio-Relax, Relaxibys): Suspensión de comercialización. España

Editado por Boletín Fármacos de: Suspensión de comercialización de carisoprodol (Mio-Relax, Relaxibys), *Agemed*, 4 de diciembre de 2007.

Carisoprodol es un relajante muscular de acción central disponible en España bajo los nombres comerciales de Mio-Relax (monofármaco) y Relaxibys (asociado a paracetamol). También está comercializado en otros 11 países de la Unión Europea (UE).

En junio de 2005, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), después de la evaluación del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH), informó a los profesionales sanitarios sobre el riesgo de abuso y dependencia asociado al uso de carisoprodol. Además, se hacía hincapié sobre la necesidad de utilizar carisoprodol exclusivamente bajo prescripción médica y que la duración del tratamiento debe ser la mínima necesaria para controlar la sintomatología del paciente, recomendándose una reevaluación de la necesidad del tratamiento si la duración del mismo excede de 15 días.

La AEMPS actualizó la información de la ficha técnica y el prospecto de estos medicamentos y de acuerdo a las recomendaciones del CSMH, solicitó al laboratorio titular de la autorización de comercialización llevar a cabo un estudio sobre la farmacocinética y la farmacodinamia de carisoprodol. La finalidad de este estudio era conocer con mayor detalle estos aspectos de carisoprodol administrado a dosis repetidas y su relación con meprobamato, su metabolito principal.

Los resultados del estudio indican que carisoprodol se metaboliza extensamente a meprobamato, alcanzando concentraciones superiores a las de carisoprodol cuando se utiliza en dosis repetidas debido a su semivida plasmática más prolongada y a la acumulación resultante. No obstante, los efectos sedantes y alteraciones psicomotoras podrían ser también el resultado de la acción directa del propio carisoprodol.

Reevaluación de la relación beneficio-riesgo de carisoprodol en la Unión Europea

En abril de 2007, las autoridades noruegas informaron sobre su decisión de suspender la comercialización de carisoprodol como consecuencia de su asociación con un riesgo incrementado de abuso, dependencia, intoxicación y alteraciones psicomotoras.

En consecuencia, y con objeto de aclarar la situación que debía tener carisoprodol en la UE, se inició en septiembre de 2007 una reevaluación del balance beneficio-riesgo (procedimiento de arbitraje) por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

El 16 de noviembre de 2007 la EMA hizo públicas las conclusiones y recomendaciones del CHMP, que han sido las siguientes:

- Se dispone de evidencias publicadas sobre el riesgo de abuso, alteraciones psicomotoras y de intoxicación, asociados al uso de carisoprodol.
- Los resultados del estudio de la farmacocinética/farmacodinamia (solicitado por la AEMPS) indican que carisoprodol puede producir efectos sedantes y alteraciones psicomotoras. Además, el efecto observado de carisoprodol sobre la producción de somnolencia confirma los resultados del estudio observacional realizado en Noruega que indican el riesgo para conducir vehículos asociado con este efecto.
- Existen alternativas terapéuticas para el tratamiento de las afecciones en las que carisoprodol está indicado. Por otra parte, los datos de eficacia de carisoprodol proceden de estudios llevados a cabo en los años sesenta y setenta, cuando los criterios metodológicos de evaluación de la eficacia eran menos rigurosos que los actuales, por ello el CHMP considera que la eficacia de carisoprodol no está claramente demostrada.

Teniendo en cuenta estas consideraciones, el CHMP ha concluido que el balance beneficio-riesgo de carisoprodol es desfavorable y ha recomendado la suspensión de comercialización en aquellos países de la UE en los que se encuentra disponible.

Medidas a adoptar en España

Teniendo en cuenta las conclusiones del CHMP y consultados el CSMH y expertos clínicos en el abordaje de la dependencia de sustancias de abuso, la AEMPS ha decidido adoptar las siguientes medidas:

- Suspender la comercialización de los medicamentos autorizados en España que contienen carisoprodol: Mio-Relax y Relaxibys
- Teniendo en cuenta que puede existir un número indeterminado de pacientes en los que se pueden presentar síntomas de retirada tras la suspensión del tratamiento, la AEMPS ha considerado que se debe disponer de estos medicamentos durante un periodo de tiempo suficiente para que estos pacientes puedan suspender el tratamiento de forma paulatina sin sufrir este tipo de sintomatología. Por ello, la suspensión de comercialización será efectiva a partir del 1 de junio de 2008.
- Durante este periodo de tiempo, hasta el 1 de junio de 2008, no se deben iniciar nuevos tratamientos con carisoprodol.
- No deben dispensarse medicamentos que contengan carisoprodol sin receta médica. Si acuden pacientes solicitándolo, deben ser remitidos a su médico.

- A partir del 1 de junio de 2008 no podrá distribuirse, dispensarse o administrarse ningún medicamento con carisoprodol. Las existencias disponibles en almacenes de distribución, oficinas de farmacia o centros asistenciales deberán devolverse al laboratorio por los conductos habituales.

Recomendaciones para los profesionales sanitarios

En los pacientes actualmente en tratamiento con carisoprodol, debe valorarse la suspensión progresiva del mismo y tratar de controlar el dolor con otras alternativas terapéuticas disponibles, fundamentalmente analgésicos y antiinflamatorios.

La suspensión del tratamiento en pacientes que estén utilizando carisoprodol a dosis terapéuticas durante periodos breves de tiempo (menos de 15 días), es poco probable que produzca síntomas de retirada. No obstante, en caso de que éstos aparezcan se aconseja realizar la retirada de forma progresiva (por ej, retirar 1 comprimido cada dos días). En caso necesario podría realizarse una cobertura con 5-10 mg de diazepam al día, que tendrá que ser retirado después de forma paulatina.

La suspensión del tratamiento en pacientes que llevan utilizando carisoprodol a dosis terapéuticas durante un tiempo prologado, y en especial si utilizan dosis superiores a las recomendadas, debe hacerse de forma lenta (p. ej.: retirar 1 comprimido cada semana). En estos pacientes conviene explorar si durante el tratamiento presentaban síntomas de abstinencia al levantarse por las mañanas o cuando habían pasado 12 horas desde la última toma. Si esto es así, o si presentan síntomas de retirada tras la suspensión, podría ser necesaria una cobertura con diazepam (hasta un límite de 30 mg/día paralelo a la retirada del carisoprodol), que tendrá que ser después retirado también de forma progresiva. Debe tenerse en cuenta que la retirada de carisoprodol podría ser equivalente a una retirada de meprobamato. Si los síntomas de retirada son muy intensos el paciente debería ser referido a una unidad especializada.

En el caso de identificar a un paciente que sufre importante abuso o dependencia del medicamento, con búsqueda activa de la sustancia, debe ser referido a una unidad especializada en el tratamiento de trastornos adictivos.

Lumiracoxib: Suspensión de la comercialización. Unión Europea, Argentina, Guatemala, Costa Rica, Chile y El Salvador.

Editado por Boletín Fármacos

El lumiracoxib es un antiinflamatorio no esteroideo, de la familia de los inhibidores selectivos de la enzima COX 2, indicado en el tratamiento sintomático de la artrosis y para el dolor agudo, moderado y severo por corto tiempo.

En el número de septiembre del Boletín Fármacos informábamos de su retiro en Australia [1] y en el

número de noviembre de su retiro en Canadá, Reino Unido y Alemania, debido al riesgo de hepatotoxicidad grave asociada a su uso. También dábamos cuenta de que la FDA en septiembre le había negado a Novartis la autorización para el uso y venta de la droga en EE.UU. debido a la falta de pruebas que garantizaran su seguridad para los pacientes [2].

En el último mes del año 2007, en respuesta a todos los estudios previos sobre los inhibidores del Cox-2, las advertencias y medidas tomadas por estas instituciones, otras agencias reguladoras decidieron adoptar las medidas necesarias para salvaguardar la salud de la población de sus países, en un verdadero efecto dominó.

El 12 de diciembre, el Ministerio de Salud de Costa Rica envió un comunicado a la firma representante del producto en el país, al Colegio de Médicos y al Colegio de Farmacéuticos, ordenando detener la prescripción y venta de Prexige [3].

Un día después la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) publicó la evaluación final de su Comité de Productos Médicos de Uso Humano (CHMP) sobre lumiracoxib, por la cual concluyó que los riesgos de hepatotoxicidad son mayores que los beneficios y recomendó su retiro del mercado en aquellos países europeos donde todavía se comercializaba [4].

El CHMP analizó 74 casos de problemas hepáticos, 19 de los cuales fueron graves y relacionados con la dosis autorizada en la Unión Europea, de 100 mg. Estos efectos, que pueden darse a corto plazo, “a veces fueron los suficientemente graves como para resultar en insuficiencia hepática o incluso en la muerte”.

En el momento de tomarse esta decisión el lumiracoxib estaba autorizado para su venta en Austria, República Checa, Chipre, Dinamarca, Estonia, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Grecia, Hungría, Islandia, Latvia, Lituania, Luxemburgo, Malta, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal y Suecia, bajo los nombres comerciales de Prexige, Stellige, Hirzia y Frexocel [4]. En el Reino Unido, Alemania [2], Bélgica y Chipre [4] ya se había suspendido su comercialización. En España el producto estaba autorizado, pero todavía no se comercializaba [5].

La nota de prensa de la EMA se acompaña de un documento de preguntas y respuestas [6].

El 14 de diciembre de 2007 la agencia reguladora de Argentina (ANMAT) decidió suspender preventivamente la comercialización, bajo cualquier modalidad, de las especialidades medicinales que contengan el principio activo lumiracoxib, en sus concentraciones de 100 y 400 mg [7]. Cabe recordar que ya en el pasado mes de agosto, mediante la Disposición N° 5034/07, la ANMAT había suspendido la comercialización de lumiracoxib en su concentración de 200 mg, pero dejaba a la venta las concentraciones ahora suspendidas [8].

En la última semana de diciembre hicieron lo propio Guatemala, Chile y El Salvador [9].

En Guatemala el dictamen indicaba la prohibición de la distribución y venta en forma “inmediata”. El responsable del área de medicamentos del Ministerio de Salud, Jorge Villavicencio, había anunciado que se enviarían monitores para constatar si se continuaba vendiendo. Pese a ello periodistas de Associated Press, constataron en la segunda quincena de enero que el medicamento seguía disponible en algunas farmacias [9].

El secretario del Consejo Superior de Salud Pública de El Salvador, Daniel Quinteros, señaló que “hemos advertido a los médicos, a las farmacias y al público que el medicamento produce daños hepáticos y lo vamos a retirar del mercado”. Quinteros explicó que la decisión se tomó tras conocer los resultados de las investigaciones hechas por la EMEA y la FDA [10].

La situación en los demás países latinoamericanos

En estos días el gobierno de Panamá estaba considerando su prohibición, mientras que Prexige todavía se encontraba a la venta en Honduras, Perú, Brasil y Colombia [9].

En este último país, y con base en estos antecedentes, la agencia colombiana (INVIMA) determinó en noviembre pasado la revisión de oficio de los registros vigentes en Colombia, y este proceso está aún en trámite [10].

Orlando Sarmiento, director médico de Novartis en Colombia, aseguró que en espera de la decisión del Instituto han emitido recomendaciones estrictas al cuerpo médico para que sea recetado por corto tiempo, en casos muy específicos, y que debe ser objeto de un control estricto. A pesar de que requiere prescripción médica, este producto se vende libremente en Colombia [10].

Consejos a los pacientes

Las agencias reguladoras recomiendan a aquellos pacientes que se encuentran bajo tratamiento con este medicamento que consulten con su médico a fin de discutir otra alternativa terapéutica. A la vez, se debe recalcar a los pacientes que estén pendientes de si presentan algún signo de problema hepático (ictericia, anorexia, dolor gastrointestinal, malestar, etc.) y que si lo hacen se pongan en contacto inmediatamente con su médico.

Referencias:

1. Lumiracoxib: Retiro en Australia, y restricciones en Nueva Zelanda, Argentina y Gran Bretaña *Boletín Fármacos* 2007;10(4).
2. Lumiracoxib: Rechazo de la solicitud de comercialización en EE.UU., y suspensión de comercialización en Canadá, Reino Unido y Alemania. *Boletín Fármacos* 2007;10(5). http://www.boletinfarmacos.org/112007/advertencia_s_sobre_medicamentos_retiros_del_mercado.asp
3. Vargas A. País retira droga contra dolor agudo por riesgo para la salud. *Nación* (Costa Rica), 5 de enero de 2008.
4. EMEA Press Release. European Medicines Agency recommends withdrawal of the marketing authorisations for lumiracoxib-containing

medicines. London, 13 December 2007. Disponible en:

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/PR_Lumiracoxib_57930107en.pdf

5. El fin de un moderno analgésico, *El Mundo* (España), 14 de diciembre de 2007.
6. EMEA. Documento de preguntas y respuestas sobre lumiracoxib, 13 de diciembre de 2007. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/QA_Lumiracoxib_53636307en.pdf
7. ANMAT. Disposición 5034/2007. Suspéndese precautoriamente, la comercialización bajo cualquier modalidad de la concentración de 200 mg de las especialidades medicinales que contengan como principio activo Lumiracoxib. Disponible en: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/anmat_disp_5034_lumiracoxib.pdf
8. ANMAT. Disposición 7398/2007. Suspéndese preventivamente la comercialización, bajo cualquier modalidad, de las concentraciones de 100 mg y 400 mg de las especialidades medicinales que contengan Lumiracoxib como principio activo. 14/12/2007.
9. Llorca JC, Banned anti-inflammatory drug still for sale in Guatemala, *Noticias AOL*, 25 de enero de 2008.
10. Autoridades sanitarias de El Salvador retiran analgésico Lumiracoxib, *El Tiempo* (Colombia), 25 de enero de 2008.

Pseudoefedrina: Se prohíbe su comercialización en México

Editado por Boletín Fármacos

En marzo de 2007 la Secretaría de Salud (SSA) dio a conocer un informe de las cifras de pseudoefedrina que manejan las secretarías de Economía y de Hacienda; y allí quedaron evidenciadas las diferencias en los registros de las distintas dependencias, incluida el área de Salud [1].

Los niveles de importación de esa sustancia se incrementaron de manera exponencial de 2002 a 2004, mientras las enfermedades respiratorias se mantenían en los mismos rangos. Indicó que ese producto registraba importaciones en niveles de 55 toneladas al año, pero en 2004 esa cifra se elevó a 220 toneladas [2].

Salud reportó que durante el 2005 se importaron 132 toneladas, a pesar que Economía detalla que fueron 118 toneladas, es decir una diferencia de 14 toneladas más.

El 15 de marzo, la Procuraduría General de la República (PGR) incautó US\$205 millones como parte de la Operación Dragón al empresario chino Zhenli Ye Gon propietario de la empresa Unimed Pharm Chem. Ese dinero era producto de las transacciones comerciales de unas 60 toneladas de pseudoefedrina que realizó de forma ilegal [1].

Desde 2005 está prohibida la importación de efedrina y pseudoefedrina (precursor para la elaboración de metanfetaminas) y en agosto de 2007 la Secretaría de Salud (SSA) obligó a las compañías farmacéuticas a retirar estos agentes farmacológicos de los antigripales y otros productos que los contenían [3]. Ya en julio de 2007 el gobierno había anunciado la restricción de la venta de medicamentos con pseudoefedrina a partir del 31 de agosto para impedir la producción de metanfetamina, un estimulante ilegal. Con las nuevas medidas, las farmacias sólo podrían vender medicamentos con pseudoefedrina mediante la presentación de prescripción médica. Estas medidas hacen eco de las acciones tomadas en EE.UU., donde desde el 2006 las autoridades exigen que la venta se acompañe de la presentación de la prescripción médica y de un documento de identidad, y la firma de un registro en cada compra [4].

En septiembre el Instituto Federal de Acceso a la Información (IFAI) de México, ordenó (por Resolución 1995/07) la difusión de los permisos de importación de efedrina y pseudoefedrina obtenidos por las empresas radicadas en el país (incluso a Unimed Pharm Chem de México, de Zhenli Ye Gon), entre 1994 y 2005 [5].

Finalmente en diciembre 2007, el titular de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (Cofepris), Juan Antonio García Villa, informó que por acuerdo del Consejo de Salubridad General los fármacos con pseudoefedrina desaparecerán del mercado legal y esa sustancia será prohibida en México [2]. A partir de su publicación en el Diario Oficial, se dispondría de 30 días hábiles para que no haya en el mercado ningún medicamento que contenga la sustancia.

Según el acuerdo aprobado por el Consejo de Salubridad General en los siguientes cinco días hábiles a la publicación del acuerdo, las farmacias y laboratorios se dedicarán a concentrar el producto en existencia para devolverlo a los distribuidores y laboratorios. Posteriormente, la Cofepris en coordinación con los laboratorios, estudiarán los procesos para la disposición final, tanto de producto terminado como sustancia activa. En ese mismo periodo se dará oportunidad a los laboratorios médicos para que cumplan con sus compromisos de exportación de medicamentos con esa sustancia. Solamente para casos de investigación y análisis toxicológico, así como para fines científicos,

será como la Cofepris autorizará la importación de unos cuantos kilogramos.

García Villa destacó que casi el ciento por ciento de laboratorios médicos que producen antigripales ya usan el reactivo fenilefrina, cuyos atributos curativos son casi idénticos a los de la pseudoefedrina, pero no puede ser usada para la elaboración de drogas, pues además no tiene las características adictivas que genera la pseudoefedrina [2].

La Comisión para la Protección contra Riesgos Sanitarios del Estado de Durango (Coprised) anunció que intensificará durante los primeros días de enero la verificación a todas las farmacias para confirmar que no tengan medicamento con pseudoefedrina y que cuenten con Genéricos Intercambiables (GI). El titular de la Coprised informó que se dio como plazo los últimos meses de 2007 para que las farmacias terminaran de vender el medicamento con pseudoefedrina o lo regresaran a los laboratorios [6].

En consonancia con su uso como precursor de estimulantes ilegales, en enero de 2008 varios sujetos asaltaron un depósito del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la que sustrajeron los medicamentos que contenían pseudoefedrina y loratadina. En total se estima que fueron robadas más de 18.000 pastillas de pseudoefedrina [7].

Referencias:

1. Sin control la pseudoefedrina, *CNNExpansión*, 30 de marzo de 2007.
2. Prohibirán definitivamente uso de la pseudoefedrina, *Notimex* (México), 2 de diciembre de 2007.
3. México restringe venta de pseudoefedrina, *CNNExpansión*, 19 de julio de 2007.
4. Elizabeth Velasco C, México: Permisos de importación de efedrina y pseudoefedrina, información libre, *La Jornada* (México), 13 de septiembre de 2007.
5. Rodríguez R, Salud anuncia que desde el día 16 los decomisará y destruirá. *El Universal* (México), 4 de septiembre de 2007.
6. García B, Bajo la lupa, todas las farmacias en el estado, *EL Siglo*, 31 de diciembre de 2007.
7. Roban pseudoefedrina de bodega del IMSS en Monterrey, *Notimex / La Jornada On Line*, 16 de enero de 2008.

Cambios en el etiquetado

Antigripales: Prohíben venta libre para los niños. Retiran formulaciones para menores de 2 años. Colombia

Editado por Boletín Fármacos de: Prohíben venta sin fórmula médica de antigripales para los niños, *El Tiempo* (Colombia), 4 de enero de 2008.

Nota de los editores: Ver el contenido de esta nota en el apartado Retiros del Mercado de esta misma Sección Advierten.

Haloperidol: Alerta sobre riesgo cardíaco en el etiquetado. EE.UU.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA Haloperidol (marketed as Haldol, Haldol Decanoate and Haldol Lactate). Information for Healthcare Professionals. September 17, 2007, disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/haloperidol.htm>

La FDA comunicó que el laboratorio Johnson & Johnson agregó nuevas advertencias al etiquetado de su fármaco haloperidol (Haldol), utilizado en la esquizofrenia, tras observar en algunos pacientes un mayor riesgo de muerte o de padecer arritmias graves cardíacas. Muchos antipsicóticos utilizados para tratar la esquizofrenia ya llevan advertencias sobre el riesgo de efectos cardíacos graves.

La FDA informó a los profesionales de la salud que se ha revisado la sección de advertencias de la ficha técnica de haloperidol y que se ha incluido una nueva sección respecto a los casos de muerte súbita, prolongación del intervalo QT y torsión de puntas en pacientes tratados con haloperidol, especialmente cuando se administra por vía intravenosa o a dosis más elevadas de las recomendadas.

Existen al menos 28 informes publicados de casos de torsión de puntas y prolongación del QT. Algunos de ellos con desenlace fatal cuando se utiliza para indicaciones no aprobadas (“off label”), esto es por vía intravenosa. Se cuenta con considerable evidencia de que la administración intravenosa de haloperidol (off label) es relativamente común en la práctica clínica. Estudios de casos y controles han demostrado una relación dosis-respuesta entre la dosis intravenosa de haloperidol y la subsiguiente torsión de puntas. A partir de esta información y de que desde el punto de vista biológico es plausible que se produzca una prolongación del intervalo QT cuando se aplica haloperidol por vía intravenosa, se ha resuelto modificar el etiquetado.

A pedido del Departamento de Farmacovigilancia de la Agencia Italiana de Medicamentos (AIFA), el fabricante (Johnson & Johnson) realizó dos análisis post-comercialización, sobre la prolongación del intervalo QT y la torsión de puntas asociados con la administración de haloperidol (oral o inyectable). En uno de los análisis, el fabricante llevó a cabo una búsqueda en su base de datos mundial (Benefit Risk Management) para localizar informes de eventos adversos relacionados con la prolongación QT, recibidos hasta el 30 de junio de 2005. Esta búsqueda identificó 229 informes, muchos de los cuales el fabricante desestimó por factores de confusión como trastornos médicos o el uso concomitante de otros fármacos inductores de prolongación de QT. Los informes incluyeron 73 casos de torsión de puntas, once de los cuales fueron mortales. En ocho de los once casos mortales se identificó la administración intravenosa de diferentes dosis de haloperidol.

En marzo de 2007 el fabricante presentó a la FDA los resultados del segundo estudio de post-comercialización, investigación también realizada a pedido de la agencia italiana de medicamentos. Este informe evaluó los eventos adversos cardíacos con decanoato de haloperidol recibidos por el fabricante hasta el 30 de julio de 2005. Se encontraron trece informes que incluían casos de torsión de puntas, prolongación QT, arritmias ventriculares y/o muerte súbita.

Los profesionales de la salud deben tomar en consideración estos riesgos en el momento de decidir las pautas terapéuticas con sus pacientes.

Olanzapina (Zyprexa) y olanzapina + fluoxetina (Symbyax): Cambio en el etiquetado para advertir de aumento de peso e hiperlipidemia. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos

A principios de octubre de 2007 la compañía farmacéutica Eli Lilly difundió un comunicado de prensa para informar que se habían agregado nuevas advertencias en el etiquetado de los antidepresivos olanzapina (Zyprexa) y olanzapina + fluoxetina (Symbyax), alertando del riesgo de aumento de peso y de los niveles de triglicéridos y colesterol, asociados al uso de estos productos [1,2].

El nuevo etiquetado también indica que los pacientes que toman Zyprexa pueden seguir aumentando de peso hasta dos años después de iniciar el tratamiento. Esto contradice anteriores declaraciones de Lilly que decían que el aumento de peso asociado con Zyprexa tendía a estabilizarse después de algunos meses de uso. El etiquetado actual señala que uno de cada seis pacientes que toman Zyprexa ganarán más de 15 kg (33 libras) en dos años de uso [2].

Por una solicitud reciente de la FDA [3], el laboratorio también actualizó la información en relación a la mayor asociación de riesgo de hiperglucemia con el consumo de olanzapina que con otros antipsicóticos atípicos [1,4].

Las actualizaciones reflejan distintos estudios y análisis. Por un lado, los análisis agrupados de los datos de ensayos clínicos en adultos y adolescentes que se han concluido recientemente y que fueron patrocinados por Lilly; por otro, la información de dos grandes estudios de antipsicóticos atípicos (CATIE y CAFE), no patrocinados por la compañía; y, por último, discusiones con la FDA. Lilly declaró que continúa trabajando con la Agencia y que proveerá análisis y datos adicionales a medida que estén disponibles [4].

En el primer semestre de 2007 Zyprexa tuvo US\$ 2.300 millones de ventas globales y en EE.UU. se emitieron casi tres millones de prescripciones. Las ventas globales de los antipsicóticos atípicos se estiman en aproximadamente US\$13.000 millones para 2007, a pesar de que hay poca evidencia de que estos nuevos fármacos sean mejores que los viejos, que ya tienen sus versiones genéricas y cuestan solo centavos por comprimido [2].

Estos cambios en el etiquetado se producen 11 años después de que comenzase la comercialización de Zyprexa y más de 12 años después de que un ensayo clínico patrocinado por Lilly mostrase que Zyprexa puede tener efectos negativos sobre el peso y la glucemia [2].

En diciembre de 2006, el New York Times dio a conocer documentos internos de Lilly que indicaban que la compañía conocía la tendencia al aumento de peso y las alteraciones de la glucemia desde fines de los años 90, pero que había minimizado los riesgos [5].

Lilly ya ha tenido que pagar US\$1.200 millones desde 2004 para afrontar las demandas de 28.500 personas que afirmaban haber desarrollado diabetes o problemas cardíacos por utilizar el medicamento. Existen por lo menos otras 1.200 demandas pendientes.

A pesar de que los ensayos clínicos muestran que el aumento de peso y los problemas metabólicos pueden ser más graves adolescentes que en adultos, Lilly ha solicitado a la FDA el permiso de comercialización de Zyprexa para los adolescentes [2].

Referencias:

1. Eli Lilly Adds Warnings to Zyprexa and Symbyax Labels. *FDAnews Drug Daily Bulletin* Oct. 9, 2007;4(198).
2. Berenson A. Lilly Adds Strong Warning Label to Zyprexa, a Schizophrenia Drug. *The New York Time*, October 6, 2007.
3. Olanzapina y fluoxetina (Symbyax): FDA pide advertencias más específicas sobre riesgo de diabetes, *Boletín Fármacos* 2007:10(4).
4. Lilly añade advertencias a Zyprexa y Symbyax. *PM Farma* (España), 10 de octubre de 2007.
5. Olanzapina: Obesidad, diabetes y ocultación de información por parte de Eli Lilly, *Boletín Fármacos* 2007;10(1).

Rosiglitazona: EMEA recomienda nuevas advertencias y contraindicaciones

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Press release EMEA recommends new warnings and contraindications for rosiglitazona. London, 24 January 2008. Disponible en: <http://emea.europa.eu/pdfs/human/press/pr/4223208en.pdf>

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) recomendó el agregado de una nueva contraindicación para los productos que contienen rosiglitazona (Avandia, Avandamet, Avaglim). Se indicaría que la rosiglitazona no debe utilizarse en pacientes con un síndrome coronario agudo, tal como angina de pecho o algunos tipos de infarto de miocardio.

El CHMP también recomendó la inclusión de una nueva advertencia indicando que no se recomienda la rosiglitazona en pacientes con cardiopatía isquémica y/o enfermedad arterial periférica.

Los cambios recomendados al etiquetado del producto, son consecuencia de la re-evaluación de los beneficios y riesgos de rosiglitazona y pioglitazona. Esta re-evaluación finalizó en octubre de 2007, y el CHMP llegó a la conclusión de que cuando los medicamentos se

utilizan para las indicaciones aprobadas, los beneficios siguen superando a los riesgos, pero que debía cambiarse la información sobre los productos con rosiglitazona.

Actualmente, el CHMP y su Grupo de Trabajo de Eficacia están re-examinando el documento “Notas de Guía para la investigación clínica de medicamentos en el tratamiento de la diabetes mellitus” para decidir si es necesario realizar algún cambio. Esta previsto que en febrero haya nueva información sobre este tema.

Salmeterol, solo y asociado con fluticasona (Advair y Serevent): Recuadro negro por posible aumento del riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el asma infantil

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Estados Unidos endurece las advertencias sobre algunos fármacos para el asma infantil, *El mundo* (España), 29 de noviembre de 2007; Stronger Warnings Advised on Asthma Drug, *Reuters*, 29 de noviembre de 2007.

Dos medicamentos que se utilizan para tratar el asma infantil y que contienen salmeterol en su composición, deberán llevar en sus prospectos advertencias más duras que las actuales sobre los riesgos que puede ocasionar su empleo en los niños. Se trata de una decisión de un panel de expertos de la FDA, ante la aparición de nueve casos de efectos adversos, entre los que se incluyen cinco muertes en un año.

Advair (salmeterol + fluticasona) y Serevent (salmeterol), son dos antiastmáticos desarrollados por la compañía GlaxoSmithKline que se pueden administrar a niños y adultos. La farmacéutica estima que el 13,3% de las prescripciones de Advair y el 3% de Serevent se dirigen a pacientes infantiles.

El uso de Serevent ha disminuido considerablemente desde que los informes sobre muertes en pacientes con asma salieron a la luz hace unos años. El fármaco Advair es uno de los “fármacos estrella” de Glaxo y las nuevas advertencias podrían dañar sus ventas, que fueron de US\$6,8 millones en 2006.

El salmeterol es una sustancia que actúa dilatando las vías aéreas y aliviando los síntomas del asma. Sin embargo, algunos estudios habían mostrado que su uso en niños podría estar relacionado con un mayor riesgo de problemas respiratorios graves. Por este motivo, Glaxo decidió incluir este riesgo en una advertencia de recuadro negro en el prospecto de los productos que contuviesen este ingrediente.

Los asesores de la FDA se reunieron para analizar los últimos episodios ocurridos en 2007 en relación con los efectos adversos generados por estos fármacos y valorar si debía suspenderse su uso en niños. Finalmente, los expertos optaron por mantenerlos y cambiar las advertencias de sus prospectos con un nuevo lenguaje más específico y en el que se exponga que estos

fármacos pueden aumentar el riesgo de hospitalizaciones relacionadas con el asma. También recomiendan que sólo se los utilice cuando otros tratamientos han fracasado y que se los use en combinación con otros medicamentos diseñados para controlar el asma.

Sin embargo, por lo menos dos de los miembros del comité de expertos dicen que Serevent debe ser retirado del mercado. La FDA dijo que consideraría la posibilidad de la seguridad de todos los medicamentos denominados beta agonistas de acción prolongada en una reunión futura.

Glaxo, por su parte, presentó datos para refutar los informes negativos. Según el vicepresidente del área de desarrollo clínico respiratorio, los datos no mostraron mayor riesgo.

La agencia europea del medicamento (EMA) considera que al ser el salmeterol “un medicamento autorizado en procedimiento de reconocimiento mutuo, la petición de datos adicionales de farmacovigilancia sobre la seguridad del producto a largo plazo es competencia de los Estados miembro”. No obstante, la legislación actual no obliga a la industria a aportar estudios adicionales para determinados fármacos, según la agencia.

Por último, el comité de la FDA ha informado que tiene planeado revisar próximamente la seguridad de otros antiasmáticos infantiles basados en un tratamiento similar, como Foradil, fabricado por Novartis.

Sildenafil, tadalafil y vardenafil: Cambios en el etiquetado para advertir del riesgo de sordera. EE.UU.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA Announces Revisions to Labels for Cialis, Levitra and Viagra . Potential risk of sudden hearing loss with ED drugs to be displayed more prominently. October 18, 2007, disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01730.html>; FDA. Information for Healthcare Professionals. Sildenafil (marketed as Viagra and Revatio) Vardenafil (marketed as Levitra) Tadalafil (marketed as Cialis). November 14, 2007, disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/ED_HCP.htm

La FDA de EE.UU. ha aprobado cambios de etiquetado para los medicamentos indicados para la disfunción eréctil, incluyendo a sildenafil (Viagra), tadalafil (Cialis) y vardenafil (Levitra), para informar apropiadamente del riesgo potencial de pérdida súbita de la audición y para orientar a los consumidores sobre la conducta a tomar si experimentan problemas repentinos de audición.

Además, la FDA tiene previsto exigir los mismos cambios en el etiquetado del fármaco Revatio (sildenafil), también miembro de esta clase de medicamentos conocidos como inhibidores de la

fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Revatio se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (HP). HP es un trastorno médico grave en el que la presión arterial alta continua en las arterias pulmonares, debilita el músculo cardíaco y, a menudo, lleva a la insuficiencia cardíaca derecha y a la muerte.

La FDA solicitó la revisión del etiquetado a los fabricantes de estos fármacos después de que un número muy pequeño de pacientes que tomaban inhibidores de la PDE5 notificaran la pérdida repentina de la audición, a veces acompañada de zumbidos en los oídos y mareos.

En el número de abril del 2007 de la revista Journal of Laryngology & Otology se publicó un reporte de un caso de pérdida súbita de la audición en un hombre que tomaba Viagra, lo que condujo a la FDA a realizar una búsqueda de casos similares en el Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA. La FDA encontró un total de 29 informes postcomercialización de pérdida súbita de la audición, con y sin zumbidos en los oídos, vértigo o mareos. En la mayoría de los casos, la pérdida de la audición involucró solo un oído.

La pérdida de la audición fue parcial en algunos casos y completa en otros. En aproximadamente un tercio de los casos, el evento fue transitorio. En el resto, la pérdida de audición era permanente al momento de la notificación o bien no se describió la evolución final.

Aunque no se demostró una relación causal, la fuerte relación entre el uso de estos fármacos y la pérdida súbita de la audición exige que se modifique el etiquetado de estos productos. “Debido a que algún nivel de pérdida de audición suele asociarse al proceso de envejecimiento, los pacientes que toman estos medicamentos pueden no mencionar el problema a su médico”, señaló Janet Woodcock, de la FDA.

Los pacientes que toman Cialis, Levitra o Viagra y que experimentan pérdida súbita de la audición deben dejar de tomar el medicamento inmediatamente y buscar atención médica.

Quienes utilicen sildenafil (Revatio) para la hipertensión pulmonar deben seguir tomando su medicación, dado el riesgo de muerte que la enfermedad implica, pero deben ponerse en contacto con el profesional de salud para evaluar su caso.

Vareniclina (Champix): Cambios en el etiquetado para advertir de ideación y comportamiento suicida. Europa y España

Editado por Boletín Fármacos de: Emilio Vargas Castrillón (Subdirector General de Medicamentos de Uso Humano), *Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre Vareniclina (Champix®) revisión de la información de seguridad en Europa*, Ref: 2008/01, 9 de enero de 2008.

Vareniclina (Champix) es un nuevo medicamento de uso bajo prescripción médica, indicado en adultos para dejar de fumar. Fue autorizado en septiembre de 2006 mediante un procedimiento de registro centralizado europeo y se encuentra comercializado en España desde enero de 2007.

Posteriormente a su comercialización en Europa, se han notificado casos de síntomas depresivos que incluían ideación/comportamiento suicida, en pacientes que recibían tratamiento con vareniclina.

Dado que el hecho de dejar de fumar se puede asociar con síntomas depresivos y estos pueden incluir la ideación o intento de suicidio, es difícil saber si esta sintomatología puede deberse al medicamento, a la situación de dejar de fumar o a ambos factores. Por este motivo, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo una amplia revisión de la seguridad de vareniclina.

El pasado 14 de diciembre la EMA hizo públicas las conclusiones del CHMP en relación con este asunto. El CHMP considera que debe actualizarse la información del producto (ficha técnica y prospecto) con objeto de advertir a los profesionales sanitarios y los pacientes que se ha notificado la aparición de sintomatología depresiva en pacientes que estaban intentando dejar de fumar con vareniclina, y que esta sintomatología puede incluir ideación suicida o intento de suicidio.

Puede consultarse la nota pública y el documento de preguntas y respuestas de la EMA en su página web (<http://www.emea.europa.eu/>)

Tomando como base las conclusiones del CHMP, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- Champix (vareniclina) debe utilizarse exclusivamente bajo prescripción médica.
- Debe tenerse especial precaución en pacientes con alteraciones psiquiátricas subyacentes. También existe la posibilidad de que cualquier paciente desarrolle síntomas depresivos y debe informarse a los pacientes en tratamiento a este respecto.
- En el caso de que en un paciente en tratamiento con Champix aparezcan ideación o comportamiento suicida, debe suspenderse el tratamiento inmediatamente.

Esta nueva información se incorporará próximamente a la información del producto de Champix (ficha técnica y prospecto) que puede consultarse a través de la página web de la AEMPS (<http://www.agemed.es>)

Los síntomas depresivos también se han notificado en relación con otros medicamentos para dejar de fumar que no son sustitutos de la nicotina, como bupropion (comercializado como Zyntabac y otros nombres comerciales), los profesionales sanitarios deben advertir sobre ello a los pacientes. Puede consultarse la ficha técnica y el prospecto de bupropion en la página web de la AEMPS (<http://www.agemed.es>)

La AEMPS seguirá informando a los profesionales sanitarios en el caso de que se adopten nuevas medidas o nueva información así lo aconsejen.

Finalmente se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de consultar la ficha técnica autorizada antes de prescribir un medicamento y de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de farmacovigilancia correspondiente.

Nota de los editores:

- Ver “Vareniclina (Chantix): Notificaciones de ideación y comportamiento suicida. EE.UU.” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(5).

Reacciones adversas e interacciones

Ácido zoledrónico: Asociación de su uso con insuficiencia renal

Traducido por Boletín Fármacos de: Renal impairment with zoledronic acid, *Aust Adv Drug Reactions Bull* Oct 2007;26(5):18-19.

El riesgo de deterioro de la función renal asociado con bifosfonatos intravenosos administrados a una velocidad de infusión rápida es bien conocido. ADRAC ha recibido pocas notificaciones de insuficiencia o deterioro de la función renal asociados al uso de pamidronato y los bifosfonatos orales risedronato y alendronato, pero sí hay un número significativo de notificaciones el ácido zoledrónico (31, de un total de 268 notificaciones, para este fármaco). Si bien el deterioro de la función renal con ácido zoledrónico (Zometa) generalmente fue agudo, en muchos casos no pareció relacionarse con una velocidad de infusión rápida.

Las 31 notificaciones asociadas al uso de ácido zoledrónico, relatan tanto insuficiencia renal (16) como deterioro de la función renal (15). Fue el único fármaco sospechoso en 20 de los 31 informes. En tres de las notificaciones se describió nefritis intersticial. Las edades oscilaron entre los 44 y los 88 años (media 63 años). El tiempo de inicio, en alrededor de dos tercios de los informes, fue entre 1 y 3 meses luego de comenzado el tratamiento con ácido zoledrónico. En la mayor parte de los casos no se supo o no se especificó la información sobre la evolución.

El ácido zoledrónico se estaba utilizando para varias indicaciones, siendo el mieloma múltiple (13 casos) la patología más frecuente, y luego cáncer de mama (5), cáncer de próstata (4), plasmacitoma, melanoma maligno, la osteoporosis, metástasis óseas y osteomielitis (1 caso cada uno). En sólo 4 de las notificaciones no se especificaba el motivo de su uso.

La sección *Precauciones* de la información del producto Zometa, incluye amplia información sobre la necesidad de realizar un seguimiento de la función renal y su uso en pacientes con antecedentes de insuficiencia renal. También proporciona información detallada sobre los factores de riesgo para eventos adversos renales que incluyen deshidratación, deterioro de la función renal preexistente, varios ciclos de tratamiento con bifosfonatos, como también el uso de otros fármacos nefrotóxicos, o la utilización de un tiempo de infusión menor a los 15 minutos. La ocurrencia de deterioro de la función renal e insuficiencia renal, se menciona en el apartado de *Reacciones adversas* como frecuentes (1-10%) y poco frecuentes (0,1-1%), respectivamente.

En varios casos, la aparición retrasada de la toxicidad renal sugiere que la deficiencia no guarda relación con la velocidad de infusión, aunque las condiciones en las que se utiliza el ácido zoledrónico pueden predisponer a la insuficiencia renal. En muchas de las notificaciones se describen pacientes con antecedentes de insuficiencia renal, y el uso de ácido zoledrónico en el mieloma múltiple también es un factor de confusión.

ADRAC recuerda a los prescriptores de bifosfonatos que deben prestar mucha atención a los factores de riesgo de insuficiencia renal y que se atengan estrictamente a las instrucciones de utilización.

Referencia:

- Zometa product information. Novartis Pharmaceuticals Australia Pty Ltd (versión con fecha de febrero, 2006)

Bifosfonatos: Asociación con dolor musculoesquelético grave. EE.UU.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA MedWatch. Information on Bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). Jan 7, 2008; Wang Shilrey S, Osteoporosis drugs can cause bone-crushing pain, *The Wall Street Journal*, 7 de enero de 2008.

La FDA informó de la posibilidad de dolor óseo, articular y/o muscular grave y algunas veces incapacitante en los pacientes que toman bifosfonatos. Aunque el dolor musculoesquelético grave se incluye en la información para la prescripción en todos los productos con bifosfonatos, los profesionales de salud pueden no asociar el consumo de bifosfonatos y dolor musculoesquelético grave lo que puede retrasar el diagnóstico, prolongar el dolor y la necesidad de utilizar analgésicos.

El dolor musculoesquelético grave puede ocurrir en un periodo de días, meses, o años después de iniciar el tratamiento con bifosfonatos. Algunos pacientes han comunicado un alivio completo de los síntomas después de suspender el tratamiento con bifosfonatos, mientras que otros han comunicado resolución lenta o incompleta.

Los factores de riesgo y la incidencia del dolor musculoesquelético grave asociados a bifosfonatos son desconocidos.

Este dolor musculoesquelético grave contrasta con la respuesta de fase aguda caracterizada por fiebre, escalofríos, dolor óseo, mialgias y artralgias, que a veces acompaña a la administración inicial de bifosfonatos intravenosos y que puede ocurrir con la exposición inicial a las formas orales de administración semanal o mensual. Los síntomas relacionados con la respuesta de fase aguda tienden a resolverse en algunos días con el uso continuo del medicamento.

Los medicamentos contra la osteoporosis de este grupo incluyen Fosamax (alendronato, Merck), Actonel (risedronato, Procter & Gamble) y Zometa (zoledrónico, Novartis).

En los pacientes que presentan estos síntomas, los profesionales de la salud deben considerar si el uso de bisfosfonatos puede ser la causa del dolor musculoesquelético grave y evaluar la interrupción temporal o permanente del medicamento.

ISRS pueden tener interacciones peligrosas con otros fármacos

Traducido por Boletín Fármacos de: SSRIs Can Have Dangerous Interactions with Other Drugs, *Worst Pills Best Pills Newsletter*, enero de 2008.

Millones de americanos toman cada año inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) para el tratamiento de la depresión, el síndrome obsesivo compulsivo y otras enfermedades psiquiátricas.

Sólo en 2006, se vendieron 70 millones de recetas de ISRS en EE.UU. Dos de estos fármacos estuvieron entre los 10 fármacos más recetados de ese año: Lexapro [escitalopram] (5^o) y Zoloft [sertralina] (10^o).

En EE.UU. se comercializan seis ISRS: escitalopram (Lexapro), citalopram (Celexa), fluoxetina (Prozac), fluvoxamina (Luvox), paroxetina (Paxil) y sertralina (Zoloft). A menudo estos fármacos se toman con otros medicamentos, por lo que es importante reconocer las interacciones farmacológicas potencialmente peligrosas.

¿Todos los ISRS interaccionan de la misma forma con otros medicamentos?

No. Los diferentes ISRS tienen interacciones cinéticas distintas que se producen cuando un fármaco hace que el nivel de otro fármaco en sangre sea anormalmente alto o bajo.

El ISRS que tiene mayor probabilidad de producir una interacción farmacológica cinética es la fluvoxamina porque inhibe varias de las enzimas metabolizadoras de importantes fármacos, como CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4. La mayoría de los medicamentos se degradan por una o más de estas enzimas, por lo que es virtualmente imposible que una persona que tome

fluvoxamina no experimente interacciones farmacológicas cuando toma también otros medicamentos, lo cual resulta en un nivel anormalmente alto en sangre de estos fármacos.

La única enzima metabolizadora de fármacos sobre la cual fluvoxamina parece que tiene poco efecto es CYP2D6, pero otros ISRS como fluoxetina y paroxetina inhiben de forma clara las funciones de esa enzima.

Los otros tres ISRS sólo tienen efectos suaves o ningún efecto sobre las enzimas metabolizadoras de fármacos y es menos probable que produzcan interacciones cinéticas.

El Cuadro 1 muestra las enzimas afectadas por cada ISRS y el diferente grado de interacciones cinéticas de estos fármacos. Los ISRS que tienen menos probabilidad de producir una interacción cinética son citalopram, escitalopram y sertralina porque tienen un efecto débil sobre únicamente una enzima de las que metabolizan los fármacos. Sin embargo, estos fármacos no son necesariamente los ISRS de elección, especialmente si el paciente no toma ningún otro fármaco o el ISRS específico no interacciona con los fármacos que toma el paciente.

Tabla 1. Riesgo de interacciones cinéticas con ISRS

ISRS	Enzima inhibida por ISRS	Riesgo de interacción cinética general
Citalopram (Celexa)	CYP2D6 (débil)	Bajo
Escitalopram (Lexapro)*	CYP2D6 (débil)	Bajo
Fluoxetina (Prozac)	CYP2D6, CYP2C19, CYP3A4 (débil)	Medio-alto
Fluvoxamina (Fluvox)	CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4	Alto
Paroxetina (Paxil)	CYP2D6	Medio
Sertralina (Zoloft)	CYP2D6 (débil)	Bajo

* Fármaco con la recomendación de “No utilizar” en *Worst Pills, Best Pills*

¿El efecto de los ISRS produce otro tipo de interacciones farmacológicas?

Sí. El efecto deseado de los ISRS es el aumento del nivel de serotonina en el cerebro. Por desgracia, esta acción puede resultar en un exceso de serotonina en cualquier parte del organismo, especialmente si el ISRS se utiliza junto con otros fármacos que también pueden aumentar los niveles de serotonina (estas interacciones se engloban en la categoría de “Interacciones farmacológicas” descritas en el número de noviembre de 2007 de *Worst Pills, Best Pills News*).

Todos los ISRS tienen efectos similares sobre los niveles de serotonina, pero sus interacciones relacionadas con las serotonina varían. Algunas de las interacciones farmacológicas relacionadas con la serotonina de los ISRS conllevan un riesgo para la vida, mientras que otras son menos peligrosas (ver Cuadro 2, que enumera tanto las interacciones cinéticas como las relacionadas con la serotonina).

El peligro principal del aumento de los niveles de serotonina es un efecto secundario llamado “síndrome serotoninérgico”, un síndrome raro pero grave que se produce cuando el fármaco interacciona de forma que se crea demasiada serotonina en el organismo. En su forma leve, este síndrome puede ser simplemente una molestia. En los casos graves, pueden producirse crisis comiciales, coma y fallecimiento. Entre los síntomas del síndrome serotoninérgico grave se incluyen espasmos musculares, rigidez muscular, temblores, reflejos sobreactivos, fiebre, sudoración, escalofríos, confusión y agitación.

¿Hay algún antidepresivo disponible que produzca menos interacciones farmacológicas que los ISRS?

Sí. En conjunto, los antiguos antidepresivos tricíclicos como amoxapina (Asendin), desipramina (Norpramin), doxepina (Sinequan), imipramina (Tofranil), nortriptilina (Aventyl), protriptilina (Vivactil) y trimipramina (Surmontil) tienen menos interacciones farmacológicas que los ISRS. A diferencia de los ISRS, generalmente los antidepresivos tricíclicos no inhiben las enzimas metabolizadoras de fármacos.

Sin embargo, algunos antidepresivos tricíclicos tienen más efectos secundarios que los ISRS. Un ejemplo lo constituye amitriptilina (Elavil), desde hace mucho tiempo con la recomendación de “No utilizar” en *Worst Pills, Best Pills*, que produce más efectos secundarios dañinos que cualquier otro fármaco en su familia.

Lo que puede hacer

Los pacientes que necesiten antidepresivos ISRS y estén en tratamiento con otros fármacos deben proporcionar a su facultativo y/o farmacéutico una lista completa de los fármacos que toma para evitar las interacciones farmacológicas dañinas.

Los pacientes que toman ISRS deben comentar a su médico si han desarrollado algún síntoma del síndrome serotoninérgico. Esto es especialmente importante si los pacientes desarrollan varios síntomas del síndrome serotoninérgico.

Cuadro 2. Fármacos con interacciones documentadas con ISRS

Fármacos	Efecto secundarios al utilizarse con ISRS [a]
Alprazolam (Xanax) [b]	Aumento del riesgo de toxicidad por alprazolam con fluoxetina y fluvoxamina
Aripiprazol (Abilify) [c]	Aumento del riesgo de toxicidad por aripiprazol con fluoxetina y paroxetina
Atomoxetina (Strattera)	Aumento del riesgo de toxicidad por atomoxetina con fluoxetina y paroxetina
Bupiriona (Buspar)	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Cafeína	Aumento del efecto de cafeína con fluvoxamina
Carbamazepina (Tegretol)	Aumento del riesgo de toxicidad por carbamazepina con fluoxetina y posiblemente paroxetina
Clomipramina (Anafranil)	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Clozapina (Clozaril)[d]	Aumento del riesgo de la toxicidad por clozapina con fluoxetina o fluvoxamina
Codeína	Posible descenso del efecto analgésico de codeína, especialmente con fluoxetina y paroxetina
Desipramina (Norpramin)	Aumento del riesgo de toxicidad por desipramina con fluoxetina y paroxetina
Dextrometorfano (Delsym)*	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico, especialmente con fluoxetina o paroxetina
Diazepam (Valium)*	Aumento del riesgo de la toxicidad por diazepam con fluoxetina y fluvoxamina
Ergotamina	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico, especialmente con fluvoxamina
Imipramina (Tofranil)	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Itraconazol (Sporanox)[e]	Posible aumento del riesgo de toxicidad por fluoxetina
Linezolid (Zyvox)	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Litio (Lithobid)	Posible riesgo de toxicidad por litio o de síndrome serotoninérgico
Meperidina (Demerol)	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Metadona (Methodose)	Aumento del riesgo de toxicidad por metadona con fluvoxamina
Metoclopramida (Reglan)	Posible aumento del riesgo de toxicidad por metoclopramida con fluoxetina
Mexiletina (Mexitil)	Aumento del riesgo de toxicidad por mexiletina con fluvoxamina
Mirtazapina (Remeron)	Posible aumento del riesgo de toxicidad por mirtazapina o de síndrome serotoninérgico
AINEs (ver lista a continuación)[f]	Aumento del riesgo de hemorragia gastrointestinal
Olanzapina (Zyprexa)	Posible aumento del riesgo de toxicidad por olanzapina con fluoxetina y fluvoxamina
Fenelzina (Nardil)	Riesgo de síndrome serotoninérgico fatal: EVITAR COMBINACIÓN
Fenitoína (Dilantin)	Aumento del riesgo de la toxicidad por fenitoína con fluoxetina o fluvoxamina.
Propafenona (Rhythmol)	Aumento del riesgo de toxicidad por propafenona con fluoxetina o paroxetina.
Quinidina (Quinidex)	Posible aumento del riesgo de toxicidad por quinidina con fluvoxamina
Ramelteon (Rozerem) ^g	Aumento marcado de los niveles de ramelteon con fluvoxamina: EVITAR COMBINACIÓN
Rasagilina (Azilect)	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Sibutramina (Meridia)*	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Tacrina (Cognex) ^h	Aumento del riesgo de toxicidad por tacrina con fluvoxamina
Teofilina	Aumento del riesgo de toxicidad por teofilina con fluvoxamina: EVITAR COMBINACIÓN
Tioridazina (Mellaril)*	Riesgo grave de arritmias cardíacas con fluoxetina, fluvoxamina o paroxetina: EVITAR COMBINACIÓN
Tizanidina (Zanaflex)	Aumento del riesgo de toxicidad por tizanidina con fluvoxamina: EVITAR COMBINACIÓN
Tramadol (Ultram)*	Posible aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico
Triptanos (ver lista a continuación)[h]	Aumento del riesgo de síndrome serotoninérgico, pero muchas personas han tomado ISRS y triptanos sin desarrollar síntomas de síndrome serotoninérgico
Tranilcipromina (Parnate)	Riesgo de síndrome serotoninérgico fatal: EVITAR COMBINACIÓN
Trazodona (Desyrel)	Aumento del riesgo de toxicidad por trazodona con fluoxetina o paroxetina.
Warfarina (Coumadin)	Posible aumento del riesgo de hemorragia

* Recomendación “No utilice” en *Worst Pills, Best Pills*.

a. Las interacciones basadas en informes de casos o interacciones aisladas mal documentadas no se incluyen en la tabla.

b. Recomendación “No utilice” (excepto para trastorno del pánico) en *Worst Pills, Best Pills*.

c. Recomendación “No utilice” hasta 2010 en *Worst Pills, Best Pills*.

d. Último fármaco de elección en *Worst Pills, Best Pills*.

e. Recomendación “No utilice” (excepto para infecciones fúngicas graves) en *Worst Pills, Best Pills*

f. Entre los AINEs se incluyen diclofenaco (Voltaren), diflunisal (Dolobid), etodolaco (Lodine), fenoprofeno (Nalfon),

flurbiprofeno (Ansaid), ibuprofeno (Motrin, Advil), indometacina (Indocin), ketoprofeno (Orudis), ketorolaco (Toradol), meclofenamato (Meclomen), meloxicam (Mobic), nabumetona (Relafen), naproxeno (Aleve), oxaprozina (Daypro), piroxicam (Feldene), sulindac (Clinoril), tolmetin (Tolectin).
 g. Recomendación “No utilice” hasta 2012 en *Worst Pills, Best Pills*.
 h. Entre los triptanos se incluyen almotriptán (Axert), eletriptán (Relpax), frovatriptán (Frova), naratriptán (Amerge), rizatriptán (Maxalt), sumatriptán (Imitrex), zolmitriptán (Zomig).

Rimonabant: Su uso se asocia con depresión y ansiedad

Reinberg S, *HealthDay News*, 15 de noviembre de 2007

Las personas que toman el medicamento para perder peso rimonabant se enfrentan a riesgos de depresión y ansiedad graves, según informan investigadores daneses. Los expertos advierten que no se debe recetar el fármaco a los pacientes que ya están deprimidos

El hallazgo confirma una recomendación realizada por un panel de la FDA de rechazar la utilización del fármaco para los que quieren adelgazar debido a la preocupación de que el medicamento puede provocar un aumento de los pensamientos suicidas entre algunos usuarios. Anteriormente, la FDA había rechazado la posibilidad de que el fármaco se utilizase como apoyo para ayudar a dejar de fumar.

“Hasta este momento, ha habido controversia sobre los índices y gravedad de los efectos adversos psiquiátricos con rimonabant”, anotó el Dr. Philip Mitchell, director de la Facultad de psiquiatría de la Universidad de Nueva Gales del Sur de Sídney, Australia, y coautor de un editorial que acompaña el estudio.

Esta es la primera revisión que examina los índices de síntomas psiquiátricos graves con rimonabant (Acomplia), y según Mitchell los síntomas suficientemente graves para que los pacientes discontinúen el tratamiento.

Los hallazgos aparecen en la edición del 17 de noviembre de *The Lancet*.

En el metanálisis, el Dr. Arne Astrup, del departamento de nutrición humana de la Universidad de Copenhague, recolectó datos sobre más de 4.100 pacientes inscritos en cuatro ensayos clínicos. Los ensayos comparaban el rimonabant (20 mg diarios) con un placebo.

Los investigadores encontraron que las personas que tomaban rimonabant sí perdían peso (unas 15 libras, casi 7 kilos), en comparación con los que recibían el placebo.

Sin embargo, los que tomaban rimonabant también eran cuarenta por ciento más propensos a tener una reacción adversa que aquellos que no lo tomaban. De hecho, los que tomaban rimonabant eran 2,5 veces más propensos a dejar de tomar el medicamento debido a depresión y tres veces más propensos a dejar de tomarlo debido a ansiedad, en comparación con las personas que tomaban el placebo.

“Nuestros hallazgos sugieren que veinte miligramos diarios de rimonabant aumentan el riesgo de eventos

psiquiátricos como trastornos de ánimo deprimido y ansiedad, a pesar de que un estado de ánimo deprimido era un criterio de exclusión en estos ensayos”, señaló el equipo de Astrup. “Junto con el hallazgo reciente de la FDA de un aumento en el riesgo de suicidio durante el tratamiento con rimonabant, recomendamos un aumento en la vigilancia de los médicos a estas reacciones psicóticas potencialmente graves”.

Mitchell anotó que la depresión es común en las personas que tienen sobrepeso y son obesas, y que es algo que los médicos tienen que tener en cuenta cuando recetan medicamentos para perder peso.

“Este aumento en el riesgo de depresión y ansiedad es un importante tema a tener en cuenta cuando se evalúa la seguridad del tratamiento de la obesidad, pues los pacientes obesos ya están en mayor riesgo de depresión incluso antes del tratamiento”, señaló Mitchell.

En cuanto al rimonabant, Mitchell considera que los médicos deben considerar medicamentos alternativos para perder peso para las personas que están deprimidas. “Si alguien usa rimonabant, se debe monitorear de cerca de los pacientes por si aparecen síntomas depresivos y/o pensamientos suicidas”, añadió.

En junio, el fabricante de rimonabant, Sanofi-Aventis, aseguró en una declaración que a pesar de la decisión de la FDA, el laboratorio “tiene confianza en el balance riesgo-beneficio de los 20 mg de rimonabant cuando se utilizan en la población apropiada”.

Otro experto dijo que se necesitan más datos sobre la seguridad del rimonabant.

“El rimonabant es potencialmente beneficioso para algunos pacientes, pero realmente necesitamos datos a largo plazo que demuestren reducciones en las comorbilidades importantes relacionadas con la obesidad, como ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, apnea del sueño y/o mortalidad, para estar completamente seguros”, apuntó el Dr. Raj Padwal, profesor asistente de medicina general interna en la Universidad de Alberta en Edmonton, Canadá.

Padwal añadió que el fármaco tiene que evitarse en cualquiera que tenga un trastorno del estado de ánimo. “Debido a que muchas personas que tienen problemas de peso sufren de depresión, muchos de ellos no pueden utilizarlo. En los individuos restantes en los que se usa el fármaco, tanto el médico como el paciente deben ser conscientes del riesgo de un trastorno del ánimo y monitorizar en consecuencia”, aconsejó.

En un estudio relacionado que aparece en la edición del 16 de noviembre de la *British Medical Journal*, el equipo de Padwal encontró que los que utilizan de forma continuada medicamentos para perder peso como orlistat (Xenical), sibutramina (Meridia) y rimonabant experimentaban pérdidas de peso sólo modestas, de menos de cinco kilos (once libras) lo que representaba menos del cinco por ciento de su peso corporal total.

El equipo de Padwal también notó que el Reino Unido, el National Institute for Clinical Excellence recomienda dejar de usar los medicamentos para perder peso si no se ha perdido el cinco por ciento del peso corporal total después de tres meses.

En un comentario sobre el estudio de Padwal, el Dr. Gareth Williams, decano de la Facultad de medicina y odontología en la Universidad de Bristol en el Reino Unido, escribió en un editorial acompañante que “vender medicamentos contra la obesidad sin receta perpetuará el mito de que la obesidad puede solucionarse tragándose una pastilla y podría socavar aún más los esfuerzos por promover una vida sana, que es el único escape a largo plazo para la obesidad”.

Nota de los editores:

- Los artículos a los que hace referencia la nota son: Christensen R et al., Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials, *Lancet* 2007;370:1706-13; y Rucker D et al., Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis *BMJ* 2007;335:1194-9.

Rosiglitazona (Avandia): Otro estudio identifica riesgos cardíacos

Traducido por Boletín Fármacos de: Stephanie Saul, Another study finds Heart risks in a diabetes drug, *The New York Times*, 12 de diciembre de 2007.

Un análisis independiente de miles de personas mayores que tienen diabetes documentó que los tratados con Avandia tenían un riesgo más elevado de sufrir un ataque de corazón y de morir.

Este hallazgo se publicó en diciembre en la revista de la Asociación Médica Americana [a] y podría reavivar el debate sobre si Avandia, un tratamiento controversial para la diabetes tipo 2, debería permanecer en el mercado. Estudios anteriores establecieron vínculos semejantes entre Avandia y los riesgos para el corazón.

Este estudio que se acaba de publicar concluye que los diabéticos tratados con Avandia tienen, comparado con los que utilizan otros antidiabéticos orales, un riesgo el 60% superior de sufrir una insuficiencia cardíaca, el 40% superior de sufrir un ataque cardíaco y el 30% superior de morir.

El autor principal del estudio, la Dra. Lorraine L Lipscombe del Instituto de Ciencias de Evaluación

Clínica de Toronto, un organismo no gubernamental que evalúa tratamientos, dijo “nuestro estudio sugiere que al menos entre la población de alto riesgo, el daño es superior a los beneficios.”

El estudio incluyó a 159.000 personas de 65 años y más que habían recibido tratamiento para la diabetes tipo 2 a través del sistema gubernamental de salud de Ontario y analizó la utilización de medicamentos y su impacto en la salud. De estos pacientes, 2.268 habían recibido tratamiento con Avandia.

La Dra. Lipscombe dijo que los resultados sugieren que por cada 100 personas que reciban tratamiento con Avandia durante un periodo de cuatro años habrá cinco muertes, cuatro ataques cardíacos, y tres episodios de insuficiencia cardíaca adicionales.

Por tratarse de un estudio observacional retrospectivo – que utiliza historias clínicas de pacientes reales – los hallazgos tienen menos fuerza que si se tratase de un ensayo clínico controlado con placebo donde se hace una selección muy cuidadosa de los participantes para que los dos grupos sean comparables. Pero las conclusiones del estudio son parecidas a las que el año pasado obtuvieron el Dr. Steven E. Nissen y sus colegas de Cleveland Clinic.

Las ventas de este medicamento, que eran de US\$3.400 millones a nivel mundial, se han reducido mucho desde que el Dr. Nissen publicó su artículo en el *New England Journal of Medicine*. El metanálisis que realizó el Dr. Nissen sugirió que los pacientes tratados con Avandia tenían un aumento del riesgo de sufrir un ataque cardíaco del 42%. Este análisis generó controversia con GlaxoSmithKline, el productor del medicamento, que insistía en que el Dr. Nissen había exagerado los riesgos del mismo.

La FDA realizó una revisión en noviembre y concluyó que la evidencia contra el medicamento era inconclusa; y si bien permitió que se siguiera comercializando el producto, exigió a la compañía que pusiera una advertencia de caja negra en la etiqueta.

El Dr. Nissen dijo que los resultados del nuevo estudio podrían animar a la FDA a tomar medidas diferentes, y dijo “A medida que se acumula evidencia de que Avandia tiene este problema y que puede tener consecuencias muy serias, como el ataque cardíaco y la muerte, se pone mucha presión sobre la FDA para que haga más”.

La FDA emitió un comunicado el martes que entre otras cosas decía “Este estudio nuevo no cambia las recomendaciones de la FDA”. “La información que la FDA solicitó que se incluyera en el reciente cambio al etiquetado sigue siendo válida – la información es inconclusa y hemos añadido una advertencia de caja negra en la etiqueta alertando a los profesionales y a los pacientes sobre este riesgo potencial para que tengan en cuenta esta información al prescribir a un paciente determinado”.

GlaxoSmithKline dijo que el análisis no era válido porque los pacientes que en el estado de Ontario reciben Avandia suelen ser los que no han respondido a otros tratamientos. Tienden a ser pacientes más enfermos con un riesgo más elevado de presentar problemas cardiovasculares. La declaración de Glaxo decía “en el análisis de los datos y las conclusiones del estudio no se ha corregido esta diferencia.”

Las autoridades canadienses han permitido que se siga haciendo propaganda del medicamento, pero han prohibido que se utilice Avandia en algunos pacientes.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia al siguiente artículo: Lipscombe LL et al., Thiazolidinediones and Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Diabetes, *JAMA* 2007;298 2634-2643. Se puede ver una traducción del resumen en el apartado Revista de revistas de esta misma Sección Advierten.

Tiazolidindionas y disminución de la densidad mineral ósea

Traducido por Boletín Fármacos de: Thiazolidinediones and reduced bone density. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2007;26(5):18.

Las tiazolidinonas incluyen a rosiglitazona (Avandia y Avandamet) y pioglitazona (Actos). Estos medicamentos actúan aumentando la sensibilidad a la insulina y se prescriben ampliamente para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo II. Evidencias recientes indican que las tiazolidindionas se asocian con un mayor riesgo de fracturas periféricas en mujeres posmenopáusicas.

El estudio ADOPT [1] fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos que siguió la progresión de 4.360 pacientes recientemente diagnosticados con diabetes mellitus, durante una mediana de 4 años. La incidencia de fracturas en mujeres que tomaban rosiglitazona fue 9,3% (2,7 pacientes por 100 años-paciente), en comparación con 5,1% (1,5 pacientes por 100 años paciente) de las que recibieron metformina y 3,5% (1,3 por 100 años paciente) de las que recibieron glibenclamida. La mayor parte de las fracturas en estas pacientes se localizaron en húmero, mano o pie. La incidencia de fracturas de cadera o de columna vertebral en mujeres y la incidencia de fracturas en hombres fueron similares en los 3 grupos de tratamiento.

Una revisión, llevada a cabo por el Eli Lilly para evaluar el riesgo de fractura en pacientes tratados con pioglitazona durante al menos 3,5 años, también encontró una mayor incidencia de fracturas entre las que tomaban pioglitazona que en aquellas que habían recibido otro fármaco. No se encontró un aumento del riesgo de fractura en hombres.

Los fabricantes de rosiglitazona [2] y pioglitazona [3] actualizaron los documentos de información sobre estos medicamentos, y difundieron cartas a los profesionales de la salud describiendo esta información.

El mecanismo por el cual aumenta el riesgo de fractura se evaluó en un estudio de 14 semanas, que incluyó 50 mujeres postmenopáusicas en buen estado de salud en Nueva Zelanda [4]. Este estudio mostró reducciones en los marcadores de formación ósea en las mujeres que toman rosiglitazona, 8 mg/día, comparado con las mujeres que tomaban placebo. Estos cambios se hicieron evidentes después de 4 semanas y persistieron durante todo el estudio. También se observaron pequeñas reducciones de la densidad ósea de la cadera y la columna lumbar en las mujeres que toman rosiglitazona.

La significación clínica de estos hallazgos recientes aún no ha sido determinada. Sin embargo, el riesgo de fractura debe considerarse para todos los pacientes, especialmente en las mujeres, que están tomando o que están considerando comenzar tratamiento con tiazolidindionas. Para estos pacientes, como para todos los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se debe prestar atención a la evaluación y el mantenimiento de la salud ósea de acuerdo a los estándares actuales.

Referencias:

1. Kahn S et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *NEJM* 2006;355:2427-43.
2. GlaxoSmithKline Australia Pty Ltd: Avandia, Avandamet.
3. Eli Lilly Australia: Actos.
4. Grey A et al. The peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma agonist rosiglitazone decreases bone formation and bone mineral density in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrin Metab* 2007;92:1305-1310.

Venlafaxina (Effexor): Ancianos pueden tener niveles bajos de sodio en sangre con este antidepresivo

Traducido por Boletín Fármacos de: Older Adults May Have Low Blood Sodium Levels When Using the Antidepressant Venlafaxine (Effexor), *Worst Pills Best Pills Newsletter*, agosto de 2007.

Este efecto secundario también se produce con otros fármacos de la familia de los antidepresivos ISRS como fluoxetina (Prozac) o paroxetina (Paxil).

No interrumpa el tratamiento con venlafaxina sin consultar con su médico.

Los pacientes ancianos deben someterse a exámenes periódicos para comprobar su nivel de sodio en sangre si reciben tratamiento con el antidepresivo venlafaxina (Effexor), según recomienda una publicación médica australiana de prestigio.

En un artículo de mayo de 2007, investigadores australianos describieron su estudio de 58 pacientes de

más de 65 años que acudieron de forma consecutiva a una consulta médica. El estudio pretendía determinar la frecuencia de niveles bajos de sodio (hiponatremia) en pacientes tratados con venlafaxina. De los 58 pacientes analizados, 10 (17,2%) desarrollaron hiponatremia. De estos 10 pacientes, cinco se excluyeron y no se les dio seguimiento durante los seis meses del estudio por presentar problemas de salud graves, por la presencia de otros efectos secundarios atribuibles a los antidepresivos o por atrición del paciente.

Normalmente, los niveles bajos de sodio sérico se desarrollan en los primeros días de tratamiento con venlafaxina. Los niveles de sodio de los pacientes pueden volver a la normalidad si se restringe la ingesta de líquidos diaria. Los pacientes que experimentaron este efecto secundario y que posteriormente restringieron la ingesta de líquidos no tuvieron problemas durante los seis meses de seguimiento tras su diagnóstico de hiponatremia y pudieron continuar su tratamiento, bajo monitoreo médico, durante este tiempo.

Los autores del estudio concluyeron que: debe controlarse el nivel de electrolitos (compuestos químicos en la sangre, entre los que se encuentra el sodio) 3-5 días después del comienzo del tratamiento con venlafaxina en los pacientes de más de 65 años. En caso de hiponatremia, ésta puede manejarse con una restricción modesta de

líquidos sin interrumpir el tratamiento farmacológico, el seguimiento clínico continuado del sujeto y el control bioquímico.

Los síntomas comunes de hiponatremia incluyen pérdida de apetito, náuseas, vómitos, cefalea, inquietud, fatiga, irritabilidad, estado mental anormal (coma, alucinaciones, confusión y descenso de la consciencia), convulsiones, debilidad muscular y espasmos musculares o calambres. Otros antidepresivos pertenecientes a la familia de los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, como fluoxetina (Prozac) y paroxetina (Paxil), también pueden producir un nivel bajo de sodio y estos mismos síntomas.

Lo que puede hacer

- Los pacientes de más de 65 años que toman o que piensan tomar venlafaxina deben solicitar a su médico que compruebe su nivel de sodio en sangre 3-5 días después del comienzo del tratamiento.
- Los pacientes que toman venlafaxina y experimentan los síntomas de nivel bajo de sodio sérico mencionados anteriormente deben ponerse en contacto con su médico lo antes posible.
- Los pacientes no deben interrumpir el tratamiento con venlafaxina sin consultar previamente con su médico.

Sabía que...

Un nivel bajo de sodio puede ser peligroso. Las concentraciones de sodio son iguales en la sangre y en el fluido entre las células (nivel de sodio extracelular) y mucho menor en el interior de las células. Pero si el nivel de sodio extracelular desciende, el agua se introduce dentro de las células para aumentar el nivel de sodio extracelular, lo que provoca que las células se hinchen. La mayoría de las células del organismo pueden adaptarse a esta modificación de volumen, sin embargo esto no sucede con las células cerebrales puesto que se encuentran confinadas en el cráneo. Por eso, la mayoría de los síntomas relacionados con un nivel bajo de sodio se producen a consecuencia del edema cerebral.

Warfarina (Coumadin): Interacciones farmacológicas
 Traducido por Boletín Fármacos de: Drug Interactions: Warfarin (Coumadin), *Worst Pills, Best Pills Newsletter*, diciembre de 2007.

Actualmente los fármacos que se venden con receta se convierten en populares después de que las compañías farmacéuticas inundan a los profesionales de la salud y al público en general con publicidad (especialmente en televisión). Pero después de la promoción inicial, algunos de estos fármacos son condenados a la extinción debido a la toxicidad, que algunas veces surge de forma inesperada y otras veces era conocida por aquellos con intereses personales y la ocultaron o minimizaron. Otros fármacos languidecen con el tiempo y otros son desplazados por fármacos más novedosos, que a la vez son más efectivos y/o menos tóxicos.

Pero en ocasiones un fármaco mantiene su posición y continúa utilizándose durante décadas; la warfarina (Coumadin) es un ejemplo. Apareció en el mercado estadounidense en 1954 y el año pasado se entregaron 24 millones de recetas de este fármaco en las farmacias de EE.UU.

¿Para qué se utiliza la warfarina?

La warfarina se utiliza como anticoagulante para reducir la posibilidad de formación de coágulos en individuos de alto riesgo. Si se forma un coágulo de sangre, éste puede desprenderse del interior del vaso en el que se formó y desplazarse por todo el organismo, lo cual puede provocar a veces el bloqueo de la circulación sanguínea dentro de un órgano vital como los pulmones o el cerebro.

¿Quiénes toman warfarina?

Normalmente el fármaco se emplea en pacientes en los que se pueden formar coágulos de sangre en sus piernas (trombosis venosa profunda). Si estos coágulos se desplazan hasta los pulmones, pueden producir lo que se conoce como embolismo pulmonar, que a menudo tiene consecuencias fatales.

La warfarina también se utiliza en pacientes con arritmias como fibrilación auricular, que puede provocar la creación de coágulos en el corazón que luego viajan al cerebro, lo que puede producir un accidente cerebrovascular o ACV.

Además, el fármaco se utiliza para prevenir un segundo ataque cardíaco en algunos pacientes que ya han tenido uno anteriormente, para prevenir la formación de coágulos en pacientes con válvulas cardíacas artificiales y para el tratamiento de varios problemas de coagulación.

¿Qué efectos secundarios tiene el uso de warfarina?

Aunque el fármaco ha salvado muchas vidas, su gran inconveniente es que, al reducir la coagulación sanguínea, incrementa el riesgo de hemorragias. A menudo las hemorragias son fáciles de detectar, ya sea en la orina, las heces o la piel, y sirven como un indicador precoz de que el paciente debe someterse a un examen para comprobar la excesiva “dilución” de su sangre.

Sin embargo, a veces la hemorragia es grave o pone en riesgo la vida pero es difícil de detectar, como cuando hay una hemorragia estomacal o cerebral, especialmente cuando las hemorragias son más pequeñas y no producen síntomas. Tenga en cuenta que las hemorragias graves son poco comunes y mientras no se reduzca en exceso la coagulación, el beneficio de warfarina para las

indicaciones bien establecidas a menudo supera los riesgos.

¿Cómo puede minimizarse el riesgo de hemorragia?

Aunque el riesgo de hemorragia en pacientes que reciben tratamiento con warfarina no puede reducirse completamente, incluso con un control óptimo, es menos probable que los pacientes que toman el fármaco sufran hemorragias si siguen con atención las instrucciones de dosificación y se someten a controles periódicos del nivel de inhibición de la coagulación exactamente cuando se lo aconsejan.

Sin embargo, minimizar el riesgo de hemorragias inducidas por warfarina también requiere que los pacientes presten especial atención a las interacciones farmacológicas porque algunos de estos pueden aumentar el Índice Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) hasta un rango demasiado alto que puede incrementar de forma innecesaria el riesgo de hemorragia. Otras interacciones pueden reducir el INR por debajo del rango deseado, con el consiguiente riesgo de formación de coágulos.

Sabía que ...

El Índice Normalizado Internacional (INR) es una prueba que se realiza en una muestra de sangre del paciente para determinar el grado de “dilución”. El valor normal en personas que no toman warfarina oscila entre 0,8 y 1,2. Un valor superior indica sangre más líquida, por lo que esta cifra aumenta al utilizar warfarina, y la probabilidad de que se formen coágulos peligrosos disminuye.

Para la mayoría de los pacientes que toman warfarina, el rango de INR deseable se sitúa entre 2 y 3. Su dosis del fármaco se ajustará hasta que su INR se encuentre en ese rango. Un INR más alto puede aumentar el riesgo de hemorragia y un índice menor puede desproteger a los pacientes del riesgo de formación de coágulos.

El primer paso para evitar interacciones inadecuadas entre warfarina y otros fármacos consiste en nunca comenzar, interrumpir o modificar la dosis de ningún medicamento prescrito, no prescrito o alternativo sin informar al facultativo que controla su tratamiento con warfarina. Muchos pacientes toman fármacos prescritos por diferentes profesionales sanitarios: médicos de cabecera, especialistas, dentistas, enfermeras, auxiliares médicos, entre otros. La única forma de que un paciente esté seguro de que la persona que controla su terapia con warfarina conozca todos sus medicamentos (prescritos o no) es que el paciente le proporcione una lista actualizada de todos estos fármacos y/o suplementos dietéticos.

¿La hemorragia es el único riesgo peligroso de la warfarina?

No. Algunos fármacos interfieren con los efectos diluyentes de la warfarina en sangre al reducir el INR, por lo que puede aumentar el riesgo de formarse un coágulo. Esto es tan peligroso como las interacciones que aumentan el riesgo de hemorragia.

¿Los medicamentos sin receta interactúan con warfarina?

Claro. De hecho, uno de las interacciones farmacológicas graves más comunes con warfarina se produce en pacientes bajo tratamiento con warfarina que toman analgésicos sin receta como aspirina, ibuprofeno (Advil, Medipren, Motrin, Nuprin) o naproxeno (Aleve, Anaprox, Naprosyn). La combinación de warfarina con estos analgésicos incrementa el riesgo de hemorragia estomacal grave. Aunque a veces los médicos prescriben warfarina y aspirina para aumentar el efecto diluyente de la sangre, sólo debe realizarse tras consideraciones cuidadosas del equilibrio riesgo-beneficio, dado el claro aumento del riesgo de hemorragia.

El mensaje es no tomar ningún medicamento sin receta, especialmente los analgésicos, y sin consultar previamente con el facultativo que controla su terapia con warfarina.

¿Las medicinas “alternativas” pueden interactuar con warfarina?

Sí. Algunos medicamentos complementarios y alternativos (CAM, por sus siglas en inglés) han demostrado su capacidad de interactuar con warfarina. Algunos suplementos dietéticos (como el ginkgo) pueden aumentar el riesgo de hemorragia, mientras que otros

suplementos dietéticos (como la hierba de San Juan) pueden inhibir el efecto diluyente de la sangre de warfarina e incrementar el riesgo de coágulos (ver el Cuadro 1 para ejemplos de suplementos dietéticos que pueden interactuar con warfarina).

Tenga en cuenta que generalmente los suplementos dietéticos no están estandarizados, por lo que marcas diferentes pueden interactuar de forma diferente porque es posible que la cantidad de ingrediente activo (y en algunos casos ingredientes “inactivos”) no sea la misma. Además, incluso el contenido de diferentes lotes de la misma marca puede diferir sustancialmente.

En resumen, rara vez se permite, si es que alguna vez se hace, el consumo de suplementos dietéticos en pacientes en tratamiento con warfarina (se puede decir lo mismo de pacientes que no toman warfarina, pero esa es otra historia).

¿Qué medicamentos prescritos interactúan con warfarina?

Desgraciadamente, la lista de medicamentos prescritos que interactúan con warfarina es muy larga (ver Cuadros 2 y 3). Parte del problema reside en que los medicamentos pueden interactuar de varias formas con este fármaco. El efecto más común tiene lugar cuando otro medicamento disminuye la eliminación de warfarina del organismo (ver Cuadro 2). A menos que se realice un análisis de sangre y se ajuste la dosis de warfarina de forma acorde, la warfarina se acumulará, la coagulación se reducirá al mínimo y pueden producirse hemorragias. Un buen ejemplo es el antibiótico de uso común que responde al poco manejable nombre de trimetoprim-sulfametoxazol (Bactrim, Cotrim, Septra), el cual puede aumentar drásticamente los efectos diluyentes de la sangre de la warfarina y el consiguiente riesgo de hemorragia.

Otros medicamentos pueden tener el efecto opuesto y acelerar el mecanismo de eliminación de warfarina en el organismo. Esto significa que la warfarina se destruirá demasiado rápidamente, por lo que se reducirán los niveles de warfarina, el INR del paciente descenderá por debajo del rango deseado y el paciente tendrá un mayor riesgo de tener un coágulo grave. En el Cuadro 3 se muestran ejemplos de fármacos con este efecto.

La coagulación correcta implica tanto la producción de sustancias químicas llamadas factores de coagulación (este es el proceso que la warfarina inhibe) y la actividad de pequeñas partículas suspendidas en la sangre llamadas plaquetas. Algunos medicamentos pueden interferir en la función de las plaquetas. Normalmente las plaquetas ayudan a prevenir la hemorragia al pegarse entre ellas y tapar pequeñas roturas de los vasos sanguíneos. Cuando la sangre de un paciente ya está diluida por la warfarina, el trabajo de las plaquetas se hace incluso más importante. Un estudio reciente confirmó que los medicamentos antiagregantes plaquetarios como la aspirina o los AINEs producían un incremento sustancial de hemorragias estomacales graves en personas bajo tratamiento con warfarina.

Asimismo, algunos fármacos también pueden afectar la capacidad del hígado para fabricar factores de coagulación. Estos fármacos pueden confundirse con la warfarina en el hígado para suprimir la producción de estos factores de coagulación de gran importancia. Si la sangre se diluye demasiado, el paciente puede sangrar. Es probable que la terapia de sustitución con hormonas tiroideas actúe de esta manera. La interacción tiroides-warfarina es una de las más comunes de todas las interacciones farmacológicas y es importante señalar que el riesgo de esta interacción se produce principalmente cuando comienza, interrumpe o se modifica la dosis de la terapia de sustitución. Es poco probable que una persona que toma una dosis estable de warfarina y de terapia de sustitución de hormonas tiroideas sufra esta interacción.

Lo que puede hacer

Asegúrese de que la persona que controla su tratamiento con warfarina conozca todos los fármacos que toma, incluidos todos los fármacos con o sin receta y los suplementos dietéticos.

Tenga en cuenta que los fármacos nombrados en los Cuadros 1, 2 y 3 representan la mayoría de las interacciones farmacológicas establecidas e importantes con warfarina. Pero debido a la naturaleza cambiante del conocimiento médico, con frecuencia se descubren nuevas interacciones farmacológicas con warfarina. Consulte con su facultativo si tiene alguna duda sobre las interacciones de warfarina con cualquier otro medicamento.

Cuadro 1. Suplementos dietéticos seleccionados que pueden interactuar con warfarina

Posible aumento del riesgo de hemorragia	Posible aumento del riesgo de coágulos
Boldo Chitosán Danshen Dong Quai Alholva o fenogreco Tanaceto Ginkgo Biloba Quilinggao	Coenzima Q10 Ginseng Té verde Hierba de San Juan

Cuadro 2. Medicamentos seleccionados con o sin receta que pueden aumentar el riesgo de hemorragia con warfarina

Nombre genérico	Ejemplos de nombre comerciales
Acetaminofén o paracetamol (especialmente a altas dosis)	Tylenol
Alcohol (gran cantidad)	
Amiodarona	Cordarone, Pacerone
Aspirina	Easprin, Ecotrin, Empirin, Genuine Bayer Aspirin
Capecitabina	Xeloda
Celecoxib	Celebrex
Cimetidina	Tagamet
Cloranfenicol	Chloromycetin
Claritromicina	Biaxin
Danazol	Danocrine
Diclofenaco	Voltaren
Diflunisal	Dolobid
Disulfiram	Antabuse
Eritromicina	Ees, Erythrocin
Etodolaco	Lodine
Etopósido	Toposar, Vepesid
Fenofibrato	Tricor
Fenoprofeno	Nalfon
Fluconazol	Diflucan
Fluorouracilo	Carac, Efudex, Fluoroplex
Fluoxetina	Prozac, Serafem
Flurbiprofeno	Ansaid
Fluvoxamina	Luvox
Fluvastatina	Lescol, Lescol XI
Gemfibrozilo	Lopid
Ibuprofeno	Motrin, Advil, Medipren, Nuprin
Imatinib	Gleevec
Indometacina	Indocin
Isoniazida	Inh
Ketoprofeno	Orudis
Ketorolaco	Toradol
Leflunomida	Arava
Levotiroxina	Levo-T, Levoxyl, Novothyrox, Synthroid, Thyro-Tabs, Unitroid
Liotironina	Cytomel
Liotrix	Thyrolar
Lovastatina	Mevacor
Meclofenamato	Meclomen
Meloxicam	Mobic
Metronidazol	Flagyl
Miconazol	Monistat, Monistat-Derm
Nabumetona	Relafen
Naproxeno	Aleve, Anaprox, Naprosyn
Oxandrolona	Oxandrin
Oxaprozina	Daypro
Oximetolona	Anadrol
Paroxetina	Paxil, Pexeva
Piroxicam	Feldene
Propafenona	Rythmol
Rosuvastatina	Crestor
Simvastatina	Zocor
Sulfpirazona	Anturane
Sulindac	Clinoril
Tamoxifen	Nolvadex
Hormona tiroidea	Armour Thyroid
Tolmetin	Tolectin
Trimetoprim-sulfametoxazol	Bactrim, Cotrim, Septra

Voriconazol	Vfend
Zafirlukast	Accolate
Zileutón	Zyflo

Cuadro 3. Medicamentos seleccionados con o sin receta que pueden aumentar el riesgo de coágulos con warfarina

Nombre genérico	Ejemplos de nombre comerciales
Aminoglutetimida	Cytadren
Aprepitant	Emend
Azatioprina	Imuran
Carbamazepina	Carbatrol, Tegretol
Colestiramina	Locholest, Questran, Questran Light
Colestipol	Colestid
Dicloxacilina	Dycill, Dynapen
Griseofulvina	
Mercaptopurina	Purinethol
Nafcilina	Nallpen, Unipen
Nevirapina	Viramune
Oxcarbazepina	Trileptal
Fenobarbital	Luminal, Solfoton
Fenitoína	Dilantin
Primidona	Mysoline
Ribavirina	Copegus, Peginterferon, Rebetol, Ribasphere, Virazole
Rifabutina	Mycobutin
Rifampicina	Rifadin, Rimactane

Interacciones dañinas entre el tabaco y los fármacos prescritos

Traducido por Boletín Fármacos de: Harmful Interactions Between Smoking and Prescription Drugs, *Worst Pills Best Pills Newsletter*, noviembre de 2007.

Las compañías tabacaleras han negado durante años que los cigarrillos fueran peligrosos. Hoy en día, los paquetes de cigarrillos deben llevar una advertencia sobre los peligros conocidos de su consumo, como cáncer de pulmón, enfisema pulmonar y enfermedades cardíacas. En EE.UU. los cigarrillos tienen advertencias pequeñas y discretas que a menudo son ignoradas por el fumador. Pero hay algo que las etiquetas de advertencia de los cigarrillos nunca mencionan: *fumar puede afectar el mecanismo de acción de varios medicamentos*, que en algunos casos puede tener resultados adversos, peligrosos y significativos. Los fumadores deberían saber que hay una serie de medicamentos que pueden no funcionar tan bien como sería deseable a causa del consumo de cigarrillos.

¿Cómo interactúa el tabaco con los medicamentos?

Además de infundir un número de sustancias cancerosas (carcinógenas) en el organismo, el humo del tabaco

contiene otras sustancias químicas que estimulan ciertas enzimas en el hígado, enzimas que descomponen los fármacos para facilitar su eliminación del cuerpo. En otras palabras, fumar hace que los fármacos se eliminen o metabolicen más rápido de lo normal. Esto puede sonar como algo bueno, pero la sobreactividad enzimática puede reducir los niveles sanguíneos de los medicamentos hasta el punto de que no actúen.

Este es un ejemplo de un cambio metabólico llamado inducción enzimática. Las sustancias químicas que se introducen en el organismo al fumar hacen que ciertas enzimas pisen el acelerador, por lo que las enzimas “se tragan” otros medicamentos demasiado rápido. El consumo de tabaco estimula estas enzimas “tragadoras” y una medicación crónica que funcionaba bien (fármaco X) deja de funcionar debido a que se elimina mucho más rápido que antes. A veces este tipo de interacción puede evitarse al aumentar la dosis del fármaco X, pero otras veces la estimulación de la enzima es tal que el fármaco X deja de funcionar completamente. Este tipo de interacción farmacológica normalmente se produce de forma gradual durante una semana o dos e incluso más tiempo en algunos casos.

Medicamentos afectados por el tabaco	
Cafeína	Ramelteon (Rozerem)
Clozapina (Clozaril)	Rasagilina (Azilect)
Flutamida (Eulexin)	Ropinirol (Requip)
Frovatriptán (Frova)	Tacrina (Cognex)
Melatonina	Teofilina
Mexiletina (Mexitil)	Tizanidina (Zanaflex)
Mirtazapina (Remeron)	Triamtereno (Dyrenium)
Olanzapina (Zyprexa)	Zolmitriptán (Zomig)

¿Qué enzima afecta el tabaco?

La enzima metabolizadora que el tabaco afecta principalmente es el citocromo P-450 1A2, pero la llamaremos por su apodo, “CYP1A2”. Esta enzima está implicada en el metabolismo de un número creciente de medicamentos, por lo que las interacciones entre el tabaco y los fármacos han aumentado en los últimos años. El cuadro que acompaña este artículo enumera algunos medicamentos y sustancias que metaboliza el CYP1A2.

Todos los fármacos mencionados anteriormente se ven afectados por el efecto de enzimas “tragadoras” que induce el tabaco. Sus niveles en el organismo pueden ser muy bajos porque se metabolizan más rápido de lo previsto.

¿Todos los productos con nicotina tienen las mismas interacciones con los medicamentos?

No. Los productos con nicotina como parches, chicles e inhaladores, dado que no contienen ninguno de los otros productos químicos presentes en el tabaco, no producen las mismas interacciones farmacológicas con la enzima CYP1A2 y otras enzimas que el propio hecho de fumar. Esto es importante porque pueden producirse varias interacciones farmacológicas cuando se deja de fumar y se comienza con un producto con nicotina, o bien cuando se deja el producto con nicotina y se vuelve a fumar.

¿Cuáles son los efectos negativos de las interacciones entre el tabaco y los fármacos?

El efecto principal no deseado de las interacciones entre el tabaco y los fármacos es la falta de efectividad de los medicamentos mencionados en el cuadro. Por ejemplo, se sabe desde hace décadas que los pacientes que fuman necesitan dosis considerablemente mayores de teofilina para alcanzar los mismos niveles en sangre que los no fumadores. Por supuesto, teofilina se usa para el asma y otras enfermedades pulmonares, por lo que fumar es una idea particularmente mala para estos pacientes.

Fumar también puede afectar otros medicamentos. Por ejemplo, un número de pacientes con esquizofrenia que recibían tratamiento con clozapina (Clorazil) u olanzapina (Zyprexa) han desarrollado un empeoramiento importante de su esquizofrenia tras dejar los productos con nicotina (como inhaladores o parches) y han vuelto a fumar. De nuevo, el tabaco reduce los niveles sanguíneos de clozapina u olanzapina, por lo que la esquizofrenia empeora.

También hay evidencias recientes que sugieren que los fumadores pueden experimentar una disminución del efecto de un fármaco oncológico, el irinotecán. En un estudio, los fumadores tenían niveles sanguíneos inferiores de irinotecán y un efecto menor sobre el recuento de glóbulos blancos que los no fumadores. Estos hallazgos son congruentes con el descenso del efecto anticanceroso de irinotecán en los fumadores;

estudios adicionales deben ayudar a esclarecer la importancia clínica de estos hallazgos.

También sería previsible que el efecto de los fármacos que metaboliza CYP1A2 se vea reducido por el tabaco. Por tanto, debe vigilarse la presencia de interacciones en fumadores como el descenso del efecto antidepressivo de mirtazapina (Remeron); el descenso del efecto antiparkinsoniano de rasagilina (Azilect) o ropinirol (Requip); el descenso del efecto de ramelteon (Rozerem) sobre el insomnio; el descenso de la relajación muscular de tizanidina (Zanaflex); y posiblemente la alteración de los efectos sobre la migraña de frovatriptán (Frova) y zolmitriptán (Zomig).

¿Dejar de fumar afecta a los medicamentos?

Sí, y por este motivo es importante que todos sus médicos y otros facultativos sepan que va a dejar de fumar, especialmente si toma alguno de los medicamentos mencionados anteriormente. Sin usted es fumador y se han modificado las dosis del fármaco para que actúen de forma adecuada, la retirada de las sustancias químicas que aceleran la eliminación de los fármacos (dejar de fumar) cambiará el modo de eliminación del fármaco y los niveles de fármaco aumentarán en su organismo. Por ejemplo, se han notificado casos de toxicidad severa de clozapina u olanzapina con crisis comiciales y otro tipo de toxicidad neurológica en pacientes que han dejado de fumar porque los niveles sanguíneos del fármaco han aumentado al interrumpirse la sobreactividad de las enzimas inducidas por el tabaco. Esto puede prevenirse simplemente mediante el seguimiento y la reducción escalonada de la dosis de clozapina (u otro fármaco), según sea necesario.

Pero los efectos adversos pueden prevenirse fácilmente tomando las precauciones apropiadas, ¡así que no use esta excusa para no dejar de fumar! Dejar de fumar reduce de forma significativa el riesgo de enfermedades con riesgo para la vida como el cáncer de pulmón o los ataques cardíacos. También, al dejar de fumar, CYP1A2 vuelve a su actividad normal, por lo que se puede reducir la dosis del medicamento que CYP1A2 metabolizará, lo que supone un ahorro económico y menos problemas.

Fumar puede alterar las acciones de muchos otros medicamentos y en algunos casos los efectos pueden ser graves. Los fumadores deberían saber que hay una serie de medicamentos que pueden no funcionar tan bien como sería deseable. Puede que necesiten una dosis mayor o incluso un fármaco alternativo. Hay un aumento del riesgo cuando una persona deja un producto con nicotina y vuelve a fumar o viceversa. Si toma medicamentos, notifique a su facultativo si comienza a fumar, deja de fumar (con fuerza de voluntad o con la ayuda de tratamientos para dejar de fumar) o cambia sustancialmente el número de cigarrillos diarios que fuma.

Precauciones

Agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, darbepoyetina): Un estudio de la clínica Mayo vincula estos medicamentos con el riesgo de leucemia

Traducido por Boletín Fármacos de: Mayo clinic study links anemia drugs to leukemia risk, *Bloomberg News, The New York Times*, 11 de diciembre de 2007.

Según un estudio de 30 años de historias clínicas, los medicamentos contra la anemia de Amgen y Johnson & Johnson pueden aumentar el riesgo de los pacientes con enfermedades de la médula ósea de desarrollar leucemia.

Los investigadores de la clínica Mayo revisaron las historias clínicas de 311 pacientes con mielofibrosis primaria que habían sido diagnosticados entre 1976 y 2006. La utilización de los medicamentos Aranesp y Epogen de Amgen y Procrit de Johnson & Johnson se asoció al desarrollo de leucemia en 27 pacientes. Este estudio se presentó en una reunión de la Sociedad Americana de Hematología que tuvo lugar en diciembre en Atlanta.

Estudios anteriores habían vinculado a los medicamentos contra la anemia a los ataques cardíacos, tromboembolismos e incluso la muerte cuando se utilizan en dosis elevadas. Las advertencias de la agencia reguladora ocasionaron que, durante el tercer trimestre, las ventas de Aranesp en EE.UU. disminuyeran en un 36%. Aranesp es el producto de mayores ventas de Amgen, y en el 2006 tuvo ventas valoradas en US\$4.120 millones.

El estudio también documentó un riesgo más elevado de anemia entre los pacientes tratados con danazol, una forma modificada de la testosterona. El riesgo también fue más elevado entre los pacientes con una cuenta elevada de células de leucemia inmaduras y un número bajo de plaquetas en sangre. Según los investigadores, los pacientes que siguieron otra pauta de tratamiento, como la talidomida o el interferón-alfa, no presentaron un riesgo elevado.

Los pacientes con mielofibrosis se sienten cansados y algunas veces toman medicamentos contra la anemia para estimular el crecimiento de las células rojas que llevan oxígeno.

El Dr. Ayalew Tefferi, hematólogo de la clínica Mayo e investigador principal, dijo que estos hallazgos tienen que confirmarse en un ensayo clínico que responda a las preguntas sobre el riesgo de los medicamentos contra la anemia. “No podemos aceptar estos resultados como verdades absolutas pero tampoco podemos ignorarlos” dijo el Dr. Tefferi “hay que evaluar cuidadosamente el uso de medicamentos contra la anemia en pacientes con mielofibrosis”.

Analgésicos: Su consumo excesivo puede producir cefaleas

Traducido por Boletín Fármacos de: Peter Jaret, A Hidden Cause of Headache Pain, *New York Times* (EE.UU.), 30 de agosto de 2007.

A veces, la cura es peor que la enfermedad. A veces, la cura es la enfermedad. Se cree que una de cada cuatro cefaleas crónicas se produce como resultado del consumo excesivo de analgésicos comunes. Tanto los analgésicos sin receta como los fármacos prescritos producen cefaleas debido a un consumo excesivo. Entre los signos de problemas por abuso de analgésicos se incluye la aparición de cefaleas 15 o más días al mes, y que se han agravado con el consumo regular de analgésicos.

El 4% de los estadounidenses sufren cefaleas a diario y los científicos han culpado a situaciones tan diversas como los trastornos de mandíbula no diagnosticados, la susceptibilidad genética y estrés. Pero de acuerdo con investigaciones recientes, un número considerable y creciente de cefaleas se producen a consecuencia de la gran cantidad de medicamentos que se consumen para aliviarlas, y el problema es mucho más común de lo que pensaban los científicos.

La mitad de las migrañas crónicas y un 25% de todas las cefaleas son en realidad episodios de rebote desencadenados por el consumo excesivo de analgésicos comunes. Tanto los fármacos prescritos como los obtenidos sin receta pueden ser los culpables.

Los pacientes comienzan a tomar demasiadas pastillas para tratar una migraña o una simple cefalea producida por la tensión. Cuando se interrumpe la medicación, se produce la consiguiente cefalea, similar a una resaca. Los pacientes acuden de nuevo al botiquín y antes de que se den cuenta se encuentran en un círculo vicioso de cefaleas y sobremedicación.

En cualquier momento, más de tres millones de estadounidenses sufren de cefaleas causadas por ellos mismos, de acuerdo con el Dr. Stephen D. Silberstein, profesor de neurología y director del Centro de Estudios de Cefaleas de la Universidad Thomas Jefferson de Filadelfia. “Si las cefaleas de un paciente son cada vez peores o más frecuentes, el problema casi siempre es el abuso de medicación”, dijo el Dr. Silberstein.

La Sociedad Internacional para la Cefalea publicó el año pasado nuevos criterios para ayudar a los médicos a reconocer y tratar las cefaleas producidas por el abuso de analgésicos. Entre los signos se incluyen las cefaleas que se producen 15 días o más al mes, que van acompañadas del consumo excesivo de analgésicos durante tres o más meses. El consumo excesivo se define como la ingesta de analgésicos durante 15 días o más al mes.

“El consumo excesivo tiene menos que ver con la cantidad de pastillas para aliviar una simple cefalea que

con la frecuencia con la que se toman”, dijo el Dr. Robert Kunkel, un especialista en cefaleas del Centro Clínico para Cefaleas de Cleveland. “Si tienes más de dos cefaleas semanales y tomas analgésicos para combatir las, estas en peligro”.

El único modo de saber si una medicación contribuye a las cefaleas es dejar de tomarla. Por desgracia, un paciente dependiente de fármacos tiene que esperar hasta dos meses para notar una mejoría.

Las personas que padecen de migrañas son especialmente susceptibles a experimentar episodios de rebote. Muchos médicos comienzan la deshabitación de estos pacientes a los analgésicos mediante la prescripción de fármacos que ayuden a prevenir los ataques, y posteriormente con la reducción gradual de las dosis de analgésicos para tratar los episodios agudos.

Se han aprobado varios fármacos para prevenir las migrañas; entre ellos el topiramato (Topamax), que algunos estudios sugieren que puede reducir la frecuencia de los ataques durante 14 meses. Además, ensayos recientes sugieren que Botox inyectado en el cuero cabelludo puede prevenir o reducir la frecuencia de migrañas y de cefaleas por tensión. (Aunque no ha sido aprobado por la FDA para esta indicación, cada vez más clínicas para el tratamiento de la cefalea ofrecen tratamiento con la toxina botulínica. Cuando funciona, lo cual no siempre ocurre, puede proporcionar alivio hasta durante tres meses).

Normalmente se pueden prevenir las cefaleas por tensión mediante técnicas de reducción del estrés y evitando ciertos desencadenantes. Mediante la prevención, los pacientes necesitarían recurrir menos a los analgésicos, por lo que se reduciría el riesgo de rebote.

Casi cualquier tipo de analgésico puede producir efecto rebote si se utiliza en exceso. Según los estudios, entre los medicamentos sin receta, aquellos con cafeína, como Excedrin (acetaminofen+ aspirina +cafeína), son los que tienen más posibilidades de producir el efecto rebote. Entre los medicamentos con receta, el efecto rebote se asocia con más frecuencia a los triptanos, dijo el Dr. Silberstein.

Pero en términos de rebote y dependencia, los fármacos más problemáticos son aquellos que contienen butalbital, un barbitúrico. Dos medicamentos, Fioricet (bultabital+ acetaminofen +cafeína) y Fiorinal (aspirina+butalbital +cafeína), se han prohibido en Alemania debido a la frecuencia de cefaleas relacionadas con la ingesta de este medicamento. Sin embargo, estos medicamentos se siguen prescribiendo en EE.UU.

Ahora que las investigaciones han comenzado a centrarse en documentar la frecuencia de las cefaleas por el consumo excesivo de analgésicos, cada vez son más los que quieren identificar los signos del problema. “Créame, muchos pacientes no quieren ni oír hablar de que tienen que dejar de tomar sus analgésicos para

aliviar su dolencia”, dijo el Dr. Kunkel. “Pero para este tipo de cefaleas, realmente ésta es la única solución”.

Según los investigadores, una vez que los pacientes están deshabitados al medicamento, la mayoría mejoran de forma significativa a los tres meses. También aprenden la lección y evitan abusar de los analgésicos. En un estudio, el 87% siguió manifestando una mejora significativa dos años después de interrumpir el consumo excesivo de analgésicos. Muchos pacientes con cefalea han estado pidiendo por la llegada de una cura milagrosa. Ya existe la cura, pero puede que no sea lo que ellos esperan.

Antipsicóticos (risperidona y haloperidol): No disminuyen el comportamiento agresivo de personas con problemas de desarrollo intelectual

Traducido por Boletín Fármacos de: Benedict Carey, Drugs offer no benefit in curbing aggression, study finds, *The New York Times*, 4 de enero de 2008.

Según el informe de unos investigadores, los medicamentos que se utilizan con mayor frecuencia para controlar los ataques de agresión de las personas con problemas de desarrollo intelectual no son más efectivos que el placebo, e incluso pueden ser perjudiciales.

Este hallazgo que se publicó el viernes, es un desafío a las pautas de tratamiento que se utilizan en clínicas de salud mental y en hogares de ancianos, tanto en EE.UU. como alrededor del mundo.

Recientemente, muchos médicos han empezado a utilizar antipsicóticos, que se desarrollaron para tratar la esquizofrenia, como tranquilizantes para controlar el comportamiento agresivo de los niños con trastornos de atención, estudiantes universitarios con depresión, personas mayores con Alzheimer, y personas con problemas de inteligencia.

Este estudio monitoreó durante más de un mes a 86 adultos con coeficiente intelectual bajo que residían en albergues comunitarios en Inglaterra, Gales y Australia. Se encontró una reducción del 79% en el comportamiento agresivo de los que tomaron pastillas sin valor terapéutico, y una reducción del 65% o menor entre los pacientes tratados con antipsicóticos.

Los investigadores se concentraron en dos medicamentos, Risperdal (risperidona) de Janssen, y otro medicamento más viejo Haldol (haloperidol), pero dijeron que los hallazgos podían aplicarse a otros medicamentos parecidos. Estos medicamentos representan ventas anuales superiores a los US\$10.000 millones, y la investigación sugiere que al menos la mitad de las recetas son de medicamentos para tratar la agresión o el nerviosismo, y que han sido aprobados para esta indicación.

Los autores dijeron que estos resultados probablemente ocasionarían que aumentasen las solicitudes al gobierno

británico para que se revisen las pautas de tratamiento de estos pacientes, y quizás promuevan la realización de un estudio sobre como tratar el comportamiento agresivo de estos pacientes que tienen una amplia variedad de diagnósticos.

Otros expertos dijeron que estos resultados avivarían las discusiones sobre el uso creciente de antipsicóticos. Los defensores de los pacientes y algunos psiquiatras dicen que se abusa de este tipo de medicamentos.

Los resultados de estudios previos sobre el impacto de estos medicamentos en las explosiones agresivas han sido mixtos, algunos han demostrado pocos beneficios y otros un efecto sedante importante. Estos medicamentos tienen efectos secundarios graves, incluyendo aumento rápido de peso y temblor, y los médicos cuentan con pocos datos de evidencia válida que les sirva para basar las pautas de tratamiento.

Johnny L Matson, profesor de psicología en Louisiana State University en Baton Rouge y co-autor de una editorial en el número de la revista Lancet en donde se publica el estudio, dijo “estos resultados son muy significativos, los han documentado psiquiatras muy conocidos” y son un reto para la práctica habitual.

Si bien se desconoce si este estudio alterará los patrones de prescripción, el mensaje para los médicos debería ser “piénsalo dos veces antes de recetar, utiliza dosis bajas y monitorea los efectos adversos” añadió el Dr. Matson y siguió diciendo “o simplemente no lo hagas. Sabemos que los tratamientos para modificar el comportamiento funcionan muy bien en muchos pacientes”.

Otros expertos no estuvieron de acuerdo, dijeron que el estudio contradecía investigaciones o su propia experiencia. Janssen, un subsidiario de Johnson & Johnson, dijo que solo promueve el Risperdal para usos aprobados, que en este país incluye el tratamiento de la irritabilidad asociada al autismo infantil.

En el estudio, el Dr. Meter J. Tyrer, profesor de psiquiatría de Imperial College de Londres, lideró un grupo de investigadores que asignaron a 86 personas entre 18 y 65 años a tres grupos: uno que recibió Risperdal; otro que recibió otro antipsicótico, la forma genérica de Haldol; y un grupo que recibió un placebo. Los cuidadores monitorearon el comportamiento de los participantes. Muchos con coeficientes de inteligencia muy bajos se enfadaban rápidamente y atacaban a otros, frustrados golpeaban sus cabezas y puños contra la pared, o cuando estaban molestos no paraban de hacer comentarios obscenos.

Al mes, los participantes en los tres grupos se habían tranquilizado, perdían menos la calma y cuando la perdían ocasionaban menos destrozos. A pesar de esto, los que más mejoraron fueron los que estaban en el grupo placebo, mucho más que los que recibieron medicamentos.

En una entrevista, el Dr. Tyrer dijo que no había razón para pensar que los otros antipsicóticos que se utilizan para tratar la agresión, como Zyprexa (olanzapina) de Eli Lilly o Seroquel (quetiapina) de AstraZeneca, serían más efectivos. Participar en el estudio, con toda la atención que esto supuso, fue suficiente para que hubiera cambios de comportamiento, dijo.

“Normalmente estos pacientes tienen poca compañía” dijo el Dr. Tyrer “están abandonados y tendemos a no hacerles caso, esta atención extra tuvo un efecto mucho más importante en ellos que en otras personas con niveles de inteligencia normales”.

Los autores del estudio, que incluyó a investigadores de la Universidad de Wales y Birmingham en Inglaterra y de la Universidad de Queensland en Brisbane Australia, escribieron que sus resultados “no deben interpretarse como indicación de que los antipsicóticos no deben utilizarse nunca en el tratamiento de los trastornos del comportamiento”; y concluyeron que la prescripción rutinaria de antipsicóticos “no debe considerarse como la forma adecuada de tratar a los pacientes”.

Levocetirizina (Xyzal): Un antihistamínico no tan novedoso

Traducido por Boletín Fármacos de: Xyzal: A Not-So-New Antihistamina, *Worst Pills Best Pills Newsletter*, agosto de 2007.

El antihistamínico levocetirizina (Xyzal), aprobado recientemente para el tratamiento de la urticaria y los síntomas de la fiebre del heno, no es ningún fármaco revolucionario y, de hecho, ha estado disponible durante más de 50 años. Incluso es posible que lo haya tomado con anterioridad.

Con el fin de aprovecharse del muy lucrativo mercado de los antihistamínicos, Sanofi-Aventis, con sede en Bridgewater, Nueva Jersey, sólo ha re-inventado un antiguo antihistamínico y lo ha llamado Xyzal para poder recibir la patente del fármaco. (Las patentes conceden a los inventores del fármaco los derechos exclusivos de venta del fármaco durante un cierto periodo de tiempo).

La FDA aprobó el “nuevo” fármaco el 25 de mayo de 2007. Pero no había evidencias de que el fármaco tratase la urticaria o la fiebre del heno mejor que los otros antihistamínicos ya disponibles en el mercado. Y su precio es muy superior al de otros fármacos similares.

De hecho, la historia de Xyzal es un buen ejemplo de cómo las compañías farmacéuticas buscan beneficiarse del mercado y no tanto contribuir a la salud pública.

El precursor de Xyzal es hidroxizina (Atarax, Vistaril), que fue aprobado en 1956 para tratar la fiebre del heno. Atarax fue promocionado como calmante del picor; Vistaril, debido a las propiedades sedantes de hidroxizina, se promocionó como tranquilizante. (Los

antihistamínicos aún se venden como hipnóticos sin receta).

Tras décadas en el mercado, Atarax y Vistaril perdieron la protección de la patente, lo que permitió que otras compañías pudieran fabricar el mismo fármaco.

Sanofi-Aventis no es la primera compañía farmacéutica que saca provecho de la expiración de la patente de hidroxizina. Otras compañías han aprovechado la pérdida de la protección de la patente, como Pfizer en 1995, con el fármaco cetirizina (Zyrtec). Muchos de sus usuarios desconocen que Zyrtec es sólo un fármaco resultante del proceso del metabolismo de Atarax o Vistaril, por lo que no supone un gran avance (excepto para los beneficios de la compañía).

La empresa de Sanofi-Aventis es la adaptación más reciente de Atarax y Vistaril en un fármaco “nuevo”. Así, las moléculas que componen Zyrtec tienen dos formas: una forma a la izquierda (levógira) y otra a la derecha (dextrógira), imagen especular una de la otra. Esto es semejante a los dedos en la mano derecha e izquierda: cada mano tiene el mismo número y tipo de dedos, pero las manos no son idénticas - son imágenes especulares. Todo lo que ha hecho Sanofi-Aventis es separar la forma levógira (Xyzal) de la dextrógira – sin ninguna evidencia de que esto mejore la seguridad o la

efectividad en comparación con la forma combinada (Zyrtec).

“Reconfigurar un fármaco que ya se encontraba en el mercado desde hace años es un plan de negocios. No supone en absoluto un avance para la salud pública”, dijo el Dr. Sidney Wolfe, director del Grupo de investigación para la salud de Public Citizen.

El fármaco también tiene los mismos efectos secundarios que otros antihistamínicos, como problemas de memoria a corto plazo, visión borrosa y estreñimiento (consultar tabla para una lista completa de los efectos secundarios mentales y físicos).

Los ancianos son especialmente sensibles a los efectos secundarios dañinos de este fármaco y no deben usar fármacos de esta familia a menos que sea absolutamente necesario. En su lugar, los pacientes deben tomar clorfeniramina (Alermine, Chlor-trimeton) o difenhidramina (Benadryl, Dytan y Dytan-D en suspensión, Sominex fórmula). Las formas genéricas de ambos fármacos están disponibles a la venta.

Lo que puede hacer

No hay ningún motivo médico por el cual deba tomar levocetirizina (Xyzal) en vez de cualquier otro antihistamínico con o sin receta que se encuentre disponible en el mercado.

Efectos secundarios de Xyzal, especialmente en ancianos	
Efectos secundarios mentales	Efectos secundarios físicos
Confusión	Sequedad bucal
Delirios	Estreñimiento
Problemas de memoria a corto plazo	Dificultad para orinar (especialmente para varones con próstata engrosada)
Desorientación	Visión borrosa
Atención afectada	Menor sudoración con aumento de la temperatura corporal
Disfunción sexual	Empeoramiento del glaucoma

Nimesulida: Informe para ANMAT por similitud fonética y ortográfica y por cuestionamientos farmacotécnicos, Argentina

Editado por Boletín Fármacos de: un mensaje enviado por Laura Bugna, del Programa Provincial de Farmacovigilancia Santa Fé, que en su Boletín de Seguridad N° 07/07, Nimesulida ¿Uso racional? refieren a parte de un Informe enviado por la Dirección de Bioquímica y Farmacia de la Provincia de Santa Fe al Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT, el 25 de octubre de 2007.

El principio activo nimesulida se encuentra bajo Vigilancia Controlada en Argentina por Disposición N° 4087/2003, por los graves eventos adversos que ha llevado al retiro del producto en muchos países, recientemente Irlanda.

El hecho que nos preocupa desde ya unos años es que este principio activo -bajo Vigilancia controlada y

retirado en muchos países-, comparta el mismo nombre comercial que otros principios activos, convirtiéndolos en medicamentos LASA (sigla en inglés que caracteriza a los medicamentos con similitud fonética y ortográfica).

- Aldoron (Nimesulida)
- Flogovital (Ac. Niflumico)
- Virobron (Nimesulida)
- Aldoron NF (Diclofenac)
- Flogovital NF (Nimesulida)
- Virobron NF (Diclofenac)
- Mio Aldoron (Nimesulida+Orfenadrina)
- Mio Virobron (Nimesulida+Orfenadrina)
- Mio Aldoron NF (Diclofenac+Piridinol)
- Mio Virobron NF (Diclofenac+Piridinol)

Esta situación es promotora de errores por distintas causas:

- Prescripción ambigua

- Interpretación incorrecta de la prescripción médica
- Confusión en los nombres de los medicamentos (similitud fonética y ortográfica)
- Etiquetado y envasado de apariencia similar

Cabe destacar también que las presentaciones que se encuentran en el mercado farmacéutico son en su gran mayoría de 200 mg y de 20 comprimidos (hasta 30 comprimidos por envase). Sin embargo, por Disposición N° 4087/2003 se resuelve que la dosis no puede superar los 100 mg, 2 veces al día, por periodos no superiores a 7 días. Creemos por lo tanto que las presentaciones son irracionales (casi 3 tratamientos por envase). Por otra parte, el hecho de que los comprimidos de 200 mg sean ranurados también resulta facilitador de errores; y el hecho de que sean comprimidos ranurados y recubiertos es farmacotécnicamente inadmisibles, ya que al fraccionar el comprimido pierde toda protección. Estas situaciones mencionadas también son generadoras de errores:

- Dosis incorrecta (superior)
- Duración de tratamiento incorrecta (superior)

Todas estas circunstancias facilitan la aparición de errores en todos los pasos del sistema de utilización de los medicamentos (selección, prescripción, transcripción, dispensación, administración y seguimiento), lo cual representa un gran problema, que se agudiza por tratarse de un medicamento muy cuestionado en su eficacia y sobre todo en su seguridad.

Warfarina, insulina y digoxina: Provocan la mayoría de las visitas de los adultos mayores por efectos adversos a la sala de emergencias

Resumido por Boletín Fármacos de: Dotinga R, *HealthDay News*, 4 de diciembre 2007.

Un estudio reciente [a] halló que los efectos secundarios de apenas tres medicamentos son responsables por un tercio de las visitas a la sala de emergencia de los adultos mayores que presentaron reacciones adversas a los medicamentos.

Los investigadores hallaron que en 2004 y 2005, la warfarina, la insulina y la digoxina causaron cerca de 58.000 visitas a la sala de emergencia al año de pacientes de 65 años y más.

El principal problema es que resulta difícil determinar la dosis correcta para cada medicamento, según el Dr. Daniel Budnitz, investigador principal del estudio y jefe médico de los U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

“Es todo un reto”, dijo, “toma algo de trabajo entre médico y paciente lograr la dosis justa”.

Budnitz y sus colegas decidieron realizar el estudio para determinar el peligro que representa para los ciudadanos mayores una lista larga de medicamentos considerados

como “potencialmente inapropiados” para usar en adultos mayores, denominada lista de Beers [b].

Los investigadores examinaron varias encuestas sobre visitas a salas de emergencia realizadas entre 2004 y 2005.

En la lista de los criterios de Beers hay 41 medicamentos considerados inapropiados para los adultos mayores. Pero representan apenas el 3,6% de un total de cerca de 177.000 visitas anuales a las salas de emergencia.

La warfarina, la insulina y la digoxina presentaron muchos más problemas que los medicamentos de la lista de Beers. (La digoxina también está en la lista de medicamentos potencialmente inapropiados para los adultos mayores, pero sólo aparece en la lista como problema potencial si se toma en ciertas situaciones).

Los tres medicamentos son bien conocidos, se usan comúnmente y pueden crear problemas en algunos casos.

La warfarina, es un anticoagulante que con frecuencia se receta para pacientes cardíacos, pero que puede causar sangrado excesivo. La insulina trata la diabetes, aunque a veces puede hacer que los niveles glucémicos bajen a niveles peligrosos. La digoxina, un medicamento usado por mucho tiempo, puede causar varios problemas, desde náuseas hasta arritmias.

En algunos casos, según anotaron los autores del estudio, no hay buenas alternativas para estos tres medicamentos, aunque algunos médicos consideran que la digoxina ha dejado de ser útil.

Los médicos pueden monitorear los niveles de los tres medicamentos con pruebas de sangre, aseguró Budnitz. Ahora existen pruebas de sangre sencillas en las que basta pincharse un dedo para probar los niveles de glucemia y para pacientes que toman warfarina hay pruebas similares para medir la capacidad de coagulación, dijo.

Los resultados del estudio son “un recordatorio de que médicos y pacientes necesitan esforzarse para hacer el mejor trabajo posible para el manejo de esos medicamentos”, aseguró Budnitz. “La respuesta no es quitarles los medicamentos”.

El Dr. Knight Steel, jefe de geriatría del Centro Médico de la Universidad de Hackensack en Nueva Jersey, aseguró que los resultados del estudio realmente no son sorprendentes. Por mucho tiempo, los médicos han conocido los riesgos de los tres medicamentos en cuestión, dijo, y agregó que la investigación no ofrece información nueva.

Nota de los editores:

- Hace referencia al siguiente artículo: Budnitz DS et al., Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults, *Ann Intern Med* 2007;147(11):755-65. Se puede

consultar la traducción del resumen en el apartado Revista de revistas de esta misma Sección.

b. Los *criterios de Beers* son una lista consensuada de medicamentos identificados como potencialmente inadecuados para ser usados en pacientes de edad avanzada. Fue introducida en 1991 [1], como una herramienta para que los investigadores pudieran evaluar la calidad de prescripción en las residencias geriátricas. Se actualizó en 1997 [2] y 2003 [3], para ser aplicada a todos los pacientes mayores de 65 años y para incluir nuevos medicamentos considerados ineficaces o asociados a riesgos innecesariamente elevados, y para calificar la gravedad de los acontecimientos adversos. Los criterios de Beers identifican 48 medicamentos o clases de medicamentos que deben evitarse en los adultos mayores y 20 enfermedades o condiciones y los medicamentos que deben evitarse en esas condiciones. Se dividen en 2 grandes listados:

I. “*Siempre potencialmente inadecuado*”: 41 medicamentos o clases de medicamentos que deben evitarse en personas mayores de 65 años. Dos subgrupos:

I. a. *Gravedad alta*: aceite mineral, amiodarona, amitriptilina, anfetaminas (excepto metilfenidato), anorexígenos, anticolinérgicos y antihistamínicos, antiespasmódicos gastrointestinales, barbitúricos (excepto fenobarbital), benzodiacepinas de vida media larga, clorpropamida, disopramida, doxepina, guanadrel, guanetidina, indometacina, ketorolac, meperidina, meprobamato, mesoridacina, metildopa, metiltestosterona, nitrofurantoína, orfenadrina, pentazocina, relajantes musculares y antiespasmódicos, tioridacina, ticlopidina, trimetobenzamida.

I. b. *Gravedad baja*: cimetidina, clonidina, ciclandelato, dipiridamol, doxazosina, ergotamínicos, estrógenos orales, ácido etacrínico, isoxsuprina, propoxifeno.

II. “*Potencialmente inadecuada en determinadas circunstancias*”: 7 medicamentos o clases de medicamentos potencialmente inapropiados cuando se utiliza en determinadas dosis, frecuencias o duraciones y que no deben usarse en personas con condiciones médicas específicas conocidas. Dos subgrupos:

II. a. *Gravedad baja*: fluoxetina (diaria), AINE de vida media larga, benzodiacepinas de vida media corta, laxantes estimulantes.

II. b. *Gravedad Alta*: digoxina (>0,125 mg/d excepto en arritmias), sulfato ferroso (>325 mg/d), reserpina (>0,25 mg/d).

Referencias:

1. Beers MH et al., Explicit criteria for determining inappropriate medication use in nursing home residents, *Arch Intern Med* 1991;151:1531-6.
2. Beers MH, Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly, *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.

3. Fick DM et al., Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults, *Arch Intern Med* 2003;163:2716-24.

Nuevos cuestionamientos entorno al tratamiento del colesterol

Traducido por Boletín Fármacos de: Berenson A, New questions on treating cholesterol, *The New York Times*, 17 de enero de 2008.

Durante décadas, uno de los principios más importantes en cardiología ha sido que disminuir los niveles de colesterol siempre es beneficioso. Este principio lo han aceptado los médicos y lo han utilizado las compañías farmacéuticas para conseguir la aprobación rápida de medicamentos nuevos para la reducción del colesterol.

Ahora algunos cardiólogos reconocidos dicen que los resultados de dos ensayos clínicos cuestionan la validez de esta teoría y el valor de dos hipocolesterolemiantes que se han utilizado ampliamente: Zetia (ezetimibe) y Vytorin (ezetimibe + simvastatina). Según ellos, otros hipocolesterolemiantes, incluyendo uno que Merck espera empezar a vender este año, también podrían tener que someterse a exámenes más minuciosos.

El Dr. Eric J Topol, cardiólogo y director de Scripps Translational Science Institute en La Jolla (California) dijo “la idea de que usted va a reducir los niveles de LDL y la gente se va a sentir mejor es demasiado simplista, verdaderamente demasiado simplista.” Las LDL o lipoproteínas de baja densidad son las que se conocen como colesterol malo, para diferenciarlas de las lipoproteínas de alta densidad o HDL (o colesterol bueno).

Los intereses son enormes tanto para los pacientes como para la industria farmacéutica. Decenas de millones de personas toman hipocolesterolemiantes diariamente, y son la categoría de medicamentos de mayor venta en el mundo, llegando a tener un valor de ventas anuales de US\$40.000 millones y siendo Lipitor (atorvastatina) el medicamento de mayor venta.

A pesar del uso que se hace de estos medicamentos, la enfermedad cardíaca sigue siendo la que ocasiona más muertes en EE.UU. y en los países industrializados, y mucha gente tiene niveles de colesterol superiores a los que recomiendan los médicos. Consecuentemente, las compañías farmacéuticas invierten miles de millones de dólares investigando nuevos medicamentos para reducir el colesterol que puedan utilizarse concomitantemente con los medicamentos existentes. Si los cuestionamientos nuevos se traducen en aprobaciones más lentas, será un nuevo obstáculo para la industria.

Como la conexión entre el exceso de LDL y la enfermedad cardiovascular está ampliamente aceptada, la FDA no ha exigido que antes de aprobar un medicamento se presenten pruebas de cómo los

medicamentos que reducen el colesterol también reducen los ataques cardíacos.

Las compañías no han tenido que realizar ensayos clínicos donde se demuestre la eficacia clínica de los medicamentos; estos estudios son caros, involucran a miles de pacientes y tienen que monitorear si se reduce el número de ataques al corazón. Hasta ahora ha sido suficiente probar que el medicamento disminuye las LDL para obtener el permiso de comercialización; y solo después de haber obtenido el permiso, la compañía farmacéutica empieza a hacer estudios sobre el impacto clínico del medicamento. Hasta que los resultados de estos estudios no estén disponibles, algo que puede tardar años, los médicos y los pacientes tienen que aceptar los beneficios de los medicamentos básicamente haciendo un acto de fe.

El Dr. Allen J Taylor, jefe de cardiología de Walter Reed Army Medical Center, dijo “hay un abismo entre el momento en que la FDA autoriza la comercialización y el ensayo basado en el impacto clínico.” A pesar de esto, el proceso escalonado ha funcionado bien para varios medicamentos hipocolesterolémiantes, incluyendo el Lipitor (atorvastatina) y el Zocor (simvastatina), que son los medicamentos que conocemos como estatinas. En estos casos, los ensayos post-comercialización confirmaron que los medicamentos reducen los ataques de corazón y los tromboembolismos cerebrales, confirmando la conexión entre el colesterol y la enfermedad cardíaca.

En general, los médicos creen que lo importante es la disminución de los niveles de colesterol, y no el mecanismo que se utilice para reducirlo. Esta sigue siendo la premisa del Dr. Scott M Grundy, profesor de medicina de la Universidad de Texas Southwestern Medical Center, que presidió el panel que en 2001 definió las guías nacionales para el tratamiento del colesterol.

El Dr. Grundy dijo esta semana “la disminución de los niveles de colesterol, atrasa el desarrollo de aterosclerosis y reduce el riesgo de sufrir un ataque de corazón”. Cuando hay aterosclerosis, se acumula placa en las arterias, eventualmente se forman coágulos y otros problemas que generan ataques de corazón y tromboembolismos.

Durante los últimos 13 meses, el fracaso de dos ensayos clínicos importantes ha llevado a que se cuestione esta hipótesis. Primero Pfizer paró el desarrollo de torcetrapib en diciembre 2006, un ensayo que involucró a 15.000 pacientes y demostró que el medicamento causa ataques de corazón y tromboembolismos. El ensayo también mostró que torcetrapib disminuía las LDL mientras aumentaba la HDL (o buen colesterol).

Según el Dr. Taylor, el fracaso de torcetrapib demuestra que la simple disminución del colesterol puede no beneficiar a los pacientes.

El lunes, Merck y Shering-Plough anunciaron que Vytorin, que es una combinación de Zetia (ezetimibe) y Zocor (simvastatina), no había reducido el crecimiento de la placa arterial en un ensayo de 720 pacientes. De hecho, los pacientes tratados con Vytorin tenían mayor crecimiento de la placa que los que solo recibieron tratamiento con Zocor. Este ensayo que se llama Enhance, también demostró que los pacientes tratados con Vytorin tenían niveles de LDL por debajo de los que recibieron tratamiento solo con Zocor. Por segunda vez en solo un poco más de un año, un ensayo clínico demostraba que la reducción de la LDL no se traducía en beneficios clínicos que se pudieran documentar.

El ensayo Enhance no es un ensayo para demostrar el impacto clínico de Zetia o Vytorin en la disminución de los ataques de corazón; pero el crecimiento de la placa de grasa se asocia a los ataques de corazón y a tromboembolismos.

Al no tener información sobre ensayos que midan la eficacia clínica de Zetia y Vytorin, nadie puede estar seguro de si los medicamentos ayudan o dañan a los pacientes. Merck y Schering no empezaron un ensayo sobre el impacto clínico de estos medicamentos hasta el 2006, casi cuatro años después de que la FDA aprobase Zetia. Este ensayo no estará disponible hasta el 2011.

El Dr. Robert M. Califa, vicepresidente de investigación clínica de la Universidad de Duke, y co-investigador principal del ensayo con Zetia, dijo que las compañías deberían haber empezado los ensayos clínicos más rápidamente. “Los ensayos sobre el impacto clínico deberían empezarse cuando las compañías saben que van a obtener el permiso de comercialización” dijo.

El martes, la Asociación Americana de Cardiología solicitó que se terminase el ensayo con Zetia lo antes posible.

Merck ha solicitado a la FDA que apruebe su medicamento Cordaptive, que aumenta las HDL y reduce las LDL, sin esperar a tener los resultados de un ensayo que documentaría su eficacia desde el punto de vista clínico. Merck ya ha iniciado este ensayo pero la información no estará disponible hasta el 2013.

Merck ya ha presentado la solicitud de comercialización de Cordaptive y ha dicho que espera tener una respuesta de la FDA antes de julio. Los médicos, pacientes y la industria farmacéutica observarán si los reguladores están dispuestos a seguir aceptando la teoría de que tener niveles bajos de colesterol es siempre positivo.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver “Ezetimibe: Cardiólogos cuestionan el atraso en la publicación de la información sobre hipocolesterolémiantes” en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Denegación de comercialización

Bevacizumab (Avastin): Un comité asesor de la FDA rechaza aprobarlo para cáncer de mama

Traducido por Boletín Fármacos de: Andrew Pollack, Advisory panel rejects new use for cancer drug, *The New York Times*, 6 de diciembre 2007.

Un comité asesor del gobierno federal dijo ayer que Avastin, un medicamento que produce Genentech, no debería aprobarse para el tratamiento del cáncer de mama.

En una votación de 5-4 el comité decidió que la capacidad de Avastin de atrasar la progresión del cáncer no compensaba los efectos tóxicos del tratamiento, sobre todo porque la sobrevivencia de las mujeres tratadas con Avastin no es superior a la de las mujeres que no reciben este tratamiento.

Natalie Compagni Portis, la representante de los pacientes en el comité, quien votó contra su aprobación, dijo: “Aceptar la realidad de que el cáncer metastático no es curable es muy doloroso”, y añadió “no creo que esto signifique que debemos animar a las pacientes a que tomen medicamentos cuando no hay información que indique que pueden ser útiles.”

Avastin se ha comercializado para el tratamiento del cáncer de colon y de pulmón. La FDA deberá decidir si lo aprueba para el cáncer de mama, pero suele seguir las recomendaciones de los comités asesores.

Esta votación significó un revés para Genentech, una compañía que rara vez los recibe y que está considerada como una de las empresas de biotecnología más exitosas a nivel mundial. El valor de sus acciones se redujo en un 8% el miércoles, cerrando a US\$66,64.

A pesar de que los empleados de la FDA habían realizado comentarios críticos sobre el medicamento, los analistas de Wall Street pensaban que el comité, constituido principalmente por oncólogos, votaría a favor de su aprobación.

Los analistas esperaban que al aprobarse para el tratamiento del cáncer de mama las ventas aumentarían en US\$1.000 millones anuales. Las acciones de Genentech han ido perdiendo valor durante los dos últimos años porque parecería que se ha ido frenando el rapidísimo crecimiento que había experimentado con anterioridad.

Avastin es uno de los medicamentos de grandes ventas en el mundo. En EE.UU. durante los primeros nueve meses del 2007 su valor de ventas ascendió a US\$1.700 millones.

Roche, dueño mayoritario de Genentech, comercializa el medicamento en el extranjero. En Europa se aprobó el uso de Avastin para el tratamiento de cáncer de mama utilizando los datos del mismo ensayo clínico que

analizó el comité de la FDA para recomendar que no se apruebe.

Las discusiones del comité, que se reunió en Gaithersburg (Maryland), reflejan la complejidad de las cuestiones que rodean a los medicamentos contra el cáncer, la magnitud de los beneficios que el medicamento debe demostrar antes de recibir el permiso de comercialización.

Avastin estaba siendo evaluado para su utilización en el tratamiento inicial de las mujeres que experimentan una recurrencia del cáncer o metástasis. En el ensayo clínico principal, las mujeres que recibieron tratamiento con Avastin y paclitaxel tardaron 11,3 meses en que empeorasen sus tumores, mientras que las que recibieron solo paclitaxel tardaron 5,8 meses. Por otra parte, las mujeres tratadas con Avastin no tuvieron una supervivencia más larga y experimentaron más efectos secundarios, incluyendo cinco o seis muertes, de un total de 363 pacientes, que se atribuyeron al medicamento.

La gran pregunta que se discutió en el comité fue si el retraso en el empeoramiento del tumor – lo que se conoce como sobrevivencia sin empeoramiento – era significativo para los pacientes, o si se debería demostrar que el medicamento alarga la sobrevivencia.

Algunos de los oncólogos dijeron que un retraso de 5,5 meses en la progresión de la enfermedad es significativo porque puede atrasar la aparición de síntomas y disminuir la ansiedad de los pacientes. También dijeron que el periodo de sobrevivencia sin empeoramiento es un objetivo más práctico para utilizar en los ensayos clínicos de medicamentos contra el cáncer de mama. Medir el efecto del medicamento sobre la sobrevivencia es complicado porque cuando se termina el ensayo clínico las mujeres pueden tomar otros medicamentos.

El Dr. Gary H Lyman, un oncólogo del centro médico de la Universidad de Duke que voto a favor de su aprobación, dijo “muchos de mis pacientes después del primer tratamiento reciben cinco, seis, o siete tratamientos adicionales... uno tiene que preguntarse si no se están enmascarando las diferencias en sobrevivencia”.

Otros dijeron que es difícil medir la sobrevivencia sin empeoramiento. Los radiólogos que examinaron las radiografías para ver si el cáncer había empeorado discreparon en una tercera parte de los casos.

La Dra. Maha Hussain, presidenta del comité, dijo “no han demostrado que estas mujeres tengan mejor calidad de vida, y no están viviendo más”. La Dra. Hussain, especialista en cáncer de próstata en la Universidad de Michigan, dijo que “las pacientes están muy nerviosas cuando su enfermedad empeora, y no hay forma de medirlo”, y añadió que las mujeres con cáncer de mama tienen muchos más medicamentos entre los que pueden escoger. Ella votó en contra de Avastin.

La Dra. Susan Desmond-Hellmann, presidenta de Genentech para el desarrollo de productos, dijo que la compañía solicitará una aprobación condicional de la FDA, con la promesa de que Genentech presentará datos de sobrevivencia cuando se terminen los ensayos clínicos que se están realizando.

Lovastatina: Consultores de la FDA recomiendan que no se apruebe su venta sin receta (OTC)

Traducido por Boletín Fármacos de: FDA Advisors Recommend Against Approving OTC Statin, *Noticias del TAN Sheet*, 19 de diciembre 2007 y *Associated Press, The New York Times*, 14 de diciembre 2007.

El comité de la FDA que aconseja sobre medicamentos sin prescripción y medicamentos para endocrinología y metabolismo recomendó en votación 10-2 con una abstención que la FDA no apruebe la venta sin receta de la estatina Mevacor (lovastatina) de Merck. Según Merck, la venta sin receta de pastillas de Mevacor en dosis bajas podría llevar a que muchos con niveles moderados de colesterol tomasen una pastilla que podría prevenir su primer ataque de corazón.

También votaron 11-2 a favor de que el estudio realizado por Merck sobre la conducta de los consumidores NO demuestra que los consumidores puedan seleccionar apropiadamente el uso de lovastatina de 20 mg. El Dr. William Shrank de la Universidad de Harvard dijo “Los pacientes no pudieron discernir si el medicamento era adecuado para ellos”. En el estudio, casi 1.500 consumidores potenciales querían comprar el medicamento a pesar de no ser buenos candidatos. Una cuarta parte de las personas que querían comprarlo no tenían un riesgo elevado de sufrir un problema cardiaco, lo que quiere decir que sufrirían efectos secundarios innecesariamente.

Lo que es peor, 30% de los que tienen un riesgo elevado – personas con problemas de corazón, diabetes o que hayan sobrevivido un tromboembolismo- querían Mevacor; estas personas deberían estar bajo el control de

un médico. Merck respondió diciendo que muchas de estas personas no están bajo tratamiento médico y que un poco de tratamiento sería mejor que nada.

Más del 30% de los pacientes que ya están tomando estatinas de venta con receta dijeron que querían las estatinas que no precisan receta. La mitad dijeron que dejarían de tomar la estatina más potente y empezarían a tomar las dosis bajas de Mevacor. Para los asesores de la FDA esto significa que personas que están siendo protegidas dejarían de estarlo. “Esto no está bien” dijo el Dr. Kenneth Burman de Washington Hospital Center, “no están siendo monitoreados, no están recibiendo otros medicamentos, y no están recibiendo servicios de consejería”, agregó.

El director de Centro para Consumidores Médicos de Nueva York le dijo a Merck “lo que ustedes no dejan de decirnos es que es bueno tomar estatinas, es bueno tomar estatinas” ¿no creen que existe el riesgo de que muchos se autodiagnostiquen y tomen una dosis inferior a la necesaria?

En votación 12-2 dicho comité se expresó en contra de que se aceptara que los datos presentados por Merck demuestran que los consumidores entienden las advertencias de las etiquetas relativas al dolor muscular. Sin embargo, el comité votó 9-3 con una abstención que dichos datos SI demuestran que el consumidor entiende las advertencias concernientes al embarazo y la automedicación apropiada por mujeres que pudiesen quedar embarazadas.

El panel también discutió la tercera solicitud de Merck, la de cambiar a lovastatina 20 mg para reducir el colesterol en la prevención primaria de los ataques cardiacos, especialmente para mujeres de más de 55 años y hombres de más de 45 años con niveles altos de colesterol y factores de riesgo para enfermedad cardiaca.

La FDA no tiene obligación de seguir las recomendaciones de sus asesores pero suele hacerlo. Ya se ha manifestado en contra de la venta sin receta de Mevacor un par de veces, en el 2000 y en el 2005.

Generales

Un consorcio internacional estudiará los efectos secundarios de los medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: *Consumer.es*, 28 de septiembre de 2007

Multinacionales farmacéuticas han formado un consorcio internacional para desarrollar herramientas que les permitan determinar qué pacientes tienen riesgo de desarrollar efectos secundarios a los medicamentos partir de su perfil genético. Este tipo de reacciones ha crecido un 150% en los últimos nueve años.

El denominado Consorcio Internacional de los Efectos Adversos Severos busca aumentar la seguridad de los

fármacos y acabar así con los “graves” efectos secundarios que algunos tratamientos manifiestan en determinados grupos de pacientes, según dijo Arthur Holden, director ejecutivo de este organismo.

Para lograrlo, los investigadores utilizarán información genética. Al respecto, Janet Woodcock, subcomisionada y directora médica de la FDA, señaló que esta información es la base para tratar de encontrar el medicamento idóneo para cada paciente, lo que se conoce como tratamientos “a la carta”.

El Consorcio es “la primera piedra de un futuro en el que las compañías farmacéuticas compartirán sus datos entre

ellas para crear una gran base en la que almacenarán toda esta información”, apuntó Woodcock.

En primer lugar, los responsables de esta iniciativa empezarán estudiando los daños hepáticos y el síndrome

de Steven-Johnson (una reacción inflamatoria de toda la piel), dos de los principales efectos secundarios de los medicamentos. Ya han recogido unos 3.000 historiales clínicos de pacientes que han sufrido alguna de estas patologías para encontrar los factores comunes en ellos.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Uso Seguro de Medicamentos y Productos Sanitarios

La Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios de la Comunidad de Madrid ha puesto a disposición de los profesionales sanitarios esta página: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142394788605&language=es&pagename=PortalSalud%2FPágina%2FSanitariosContenidoFinal&vest=1156329914024>

Esta nueva página integra las actividades de farmacovigilancia, con la gestión de errores de medicación y la vigilancia de productos sanitarios, buscando un enfoque global de la seguridad de la farmacoterapia. Desde esta página se puede:

- notificar on-line tanto las sospechas de RAM, como los errores de medicación y los incidentes con productos sanitarios
- consultar documentos de apoyo sobre errores de medicación y RAM.
- obtener información de retorno para los profesionales.
- disponer de forma gratuita de material docente.
- recibir información de una selección de noticias de interés en seguridad.
- acceder a las estadísticas de las notificaciones recibidas, a tiempo real y “a la carta”.

La notificación de errores de medicación en la Comunidad de Madrid, abarca el ámbito de la atención primaria, a través de la Red de Farmacias Centinela (RFC) y los profesionales de los Centros de Atención Primaria, y la atención especializada a través de los profesionales que prestan sus servicios en los hospitales madrileños.

Para más información:

<http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142394788605&language=es&pagename=PortalSalud%2FPágina%2FSanitariosContenidoFinal&vest=1156329914024>

XVIII Reunión internacional de asma, alergia e inmunología

Fecha: 22 al 24 de mayo de 2008

Lugar: Buenos Aires, Argentina

Principales invitados extranjeros designados por:

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (USA) and American College of Allergy, Allergy and Immunology (USA). Tópicos:

- Rinosinusitis - Asma: encuadre basado en el seguimiento de casos clínicos. Se abarcarán los

nuevos aspectos fisiopatológicos, clínicos y actuales conceptos preventivos y terapéuticos.

- Dermatitis alérgicas y que pueden parecerlo. Del caso clínico, a los diagnósticos diferenciales, fisiopatología y terapéutica.
- Anafilaxia: Casos clínicos, discusión de los aspectos fisiopatológicos y terapéuticos.
- Inmunoterapias: ¿Cada vez más específica del especialista? Discusión.
- Alergia a los medicamentos: seguimiento de pacientes, con sus diagnósticos y recomendaciones.
- Alimentos y alergias gastrointestinales: Lo inmunológico, lo alérgico, y la intolerancia.
- Presentación en los ateneos participativos: ¿Tienen algún caso clínico para presentar, algún estudio en marcha o realizado? Están invitados a exponerlos.

Para más información: iaai@datamarkets.com.ar // mitin-iaai@datamarkets.com.ar

IV Jornada Nacional de Farmacovigilancia

Fecha: del 24 y al 27 de junio de 2008

Lugar: La Habana, Cuba.

Organiza: Sociedad Cubana de Farmacología y Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

Los resúmenes se recibirán hasta el 30 de marzo de 2008.

Las temáticas principales serán:

- Farmacovigilancia pasiva (sistemas de notificación espontánea, notificación por pacientes)
- Farmacovigilancia activa (genéricos nacionales, productos importados)
- La farmacovigilancia desde el hospital.
- Poblaciones especiales y farmacovigilancia.
- Farmacovigilancia de productos especiales (vacunas, biológicos, medicina natural y tradicional, citostáticos, hemoderivados).
- Vigilancia postcomercialización
- Farmacoeconomía y farmacovigilancia
- Farmacovigilancia desde la industria.
- Información y educación en farmacovigilancia.

Para más información contactar con:

giset@mcdf.sld.cu
frank@mcdf.sld.cu
jenny@mcdf.sld.cu
carmen@mcdf.sld.cu

Revista de revistas

Las notificaciones de efectos adversos a la FDA, crecen más del doble entre 1998 y 2005

Editado por Boletín Fármacos

La revista Archives of Internal Medicine publicó un análisis de la evolución del programa de notificación de reacciones adversas (RAM) en EE.UU., entre 1998 y 2005 [1]. El estudio muestra la evolución del número de notificaciones de eventos adversos y de eventos adversos graves durante este periodo.

La FDA ha gestionado un sistema de notificación voluntaria de efectos adversos (Adverse Event Reporting System) desde 1998. El sistema recoge todas las notificaciones remitidas tanto a la FDA como a las compañías farmacéuticas. Moore y cols. analizaron todos los acontecimientos adversos graves y errores de medicación ocurridos en EE.UU. y notificados a la FDA entre 1998 y 2005.

Entre 1998 y 2005, las notificaciones de efectos adversos graves casi se triplicaron (aumentaron 2,6 veces) de 34.966 a 89.842; al igual que las reacciones adversas con desenlace mortal que aumentaron 2,7 veces, de 5.519 a 15.107. Las notificaciones de efectos adversos graves aumentaron 4 veces más rápidamente que el número total de prescripciones para pacientes ambulatorios en EE.UU. durante ese periodo, en el cual se pasó de 2.700 millones de prescripciones en 1998 a 3.800 millones en 2005 [1,2].

Tomando un subgrupo de fármacos con 500 o más notificaciones al año, sumaron un total de 203.957 de los citados documentos en el periodo estudiado, es decir, el 43,6% de todas las advertencias sobre efectos secundarios estudiadas [2]. En 1999 los fármacos posteriormente retirados del mercado por razones de toxicidad fueron responsables de un 26% de los acontecimientos notificados; esta proporción disminuyó a menos de 1% en 2005 [1].

Para 13 nuevos productos biotecnológicos, el número de acontecimientos graves notificados aumentó en 15,8 veces, de 580 notificaciones en 1998 a 9.181 en 2005. Este incremento se produjo a expensas de un número relativamente reducido de fármacos: 298 de los 1.489 fármacos identificados (20%) causaron 407.394 de los 467.809 acontecimientos notificados (87%).

Según el estudio, entre los medicamentos más frecuentemente asociados con los llamados acontecimientos fatales se encuentran los fármacos para el dolor (oxicodona, fentanilo, morfina, paracetamol, metadona, rofecoxib), los modificadores del sistema inmune (infiximab, interferón, etanercept, paclitaxel) y los antipsicóticos (clozapina, risperidona, olanzapina).

Los fármacos causantes de muerte con mayor frecuencia en esta serie fueron los siguientes [3]:

1. Oxicodona: 5.548
2. Fentanilo: 3.545

3. Clozapina: 3.277
4. Morfina: 1.616
5. Paracetamol: 1.393
6. Metadona: 1.258
7. Infiximab: 1.228
8. Interferón β : 1.178
9. Risperidona: 1.093
10. Etanercept: 1.034
11. Paclitaxel: 1.033
12. Paracetamol + hidrocodona: 1.032
13. Olanzapina: 1.005
14. Rofecoxib: 932
15. Paroxetina: 850

Los principales causantes de efectos indeseados graves o incapacidad fueron los siguientes [3]:

1. Estrógenos: 11.514
2. Insulina: 9.597
3. Infiximab: 8.754
4. Interferón β : 8.320
5. Paroxetina: 8.095
6. Rofecoxib: 7.766
7. Warfarina: 6.250
8. Atorvastatina: 6.022
9. Etanercept: 5.586
10. Celecoxib: 4.822
11. Fentermina: 4.607
12. Clozapina: 4.388
13. Interferón alfa: 4.162
14. Simvastatina: 3.885

Los autores concluyen que estos resultados muestran un marcado aumento de las notificaciones de muertes y lesiones graves asociadas al tratamiento con medicamentos durante el periodo de estudio. Los resultados remarcan la importancia de este problema de salud pública e ilustran la necesidad de mejorar los sistemas para la gestión de los riesgos asociados al uso de medicamentos de venta bajo receta [1].

El estudio señala algunos factores que pueden ayudar a explicar este aumento. El primero de ellos alude a un uso más agresivo de los medicamentos en el segmento de población de más de 65 años, cuyo peso relativo crece respecto al conjunto de la población. El segundo factor sería el uso creciente de fármacos provenientes de la biotecnología. Y el tercero, es un uso inadecuado de medicamentos clásicos, como insulina o paracetamol [4].

Algunos medios señalan que el incremento en estos valores no solo puede darse porque existen medicamentos menos seguros, sino porque aumenta la notificación, etc. Para otros, estos resultados ponen de manifiesto que los sistemas de control de la FDA son insuficientes y deben corregirse [4].

Referencias:

1. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998-2005. *Arch Intern Med*

- 2007;167:1752-9, disponible en: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/short/167/16/1752>
- Los efectos adversos enviados a la FDA crecen más del doble entre 1998 y 2005. DM. Nueva York 11/09/2007
 - Resumen en castellano reproducido de la base bibliográfica SIETES. Ref n° ID 81063, disponible en: <http://www.icf.uab.es/WebsetesDB/marked.asp?refid=81063>
 - FDA y el aumento de los eventos adversos de fármacos Tovar MA, *El Global* N°: 353, 23 de septiembre de 2007.

Tiazolidindionas: Resultados cardiovasculares en pacientes diabéticos de edad avanzada

Traducido por Boletín Fármacos de: Lipscombe LL et al., Thiazolidinediones and Cardiovascular Outcomes in Older Patients With Diabetes, *JAMA* 2007;298 2634-2643.

Antecedentes: Las tiazolidindionas (TZDs), utilizadas para el tratamiento de la diabetes tipo 2, se asocian a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva y posiblemente de infarto de miocardio. Sin embargo, la asociación entre el uso de TZDs y los eventos adversos cardiovasculares no ha sido adecuadamente evaluada a nivel poblacional.

Objetivo: Explorar la asociación entre tratamiento con TZDs e insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y mortalidad, en comparación con otros fármacos hipoglucemiantes.

Diseño, ámbito y pacientes: Estudio anidado de casos y controles en un estudio retrospectivo de cohortes, utilizando información de bases de datos del sistema de atención médica de Ontario. Se incluyeron pacientes diabéticos de 65 años o mayores, tratados por lo menos con un hipoglucemiante oral, entre 2002 y 2005 (n=159.026), con seguimiento hasta el 31 de marzo de 2006.

Variables del estudio: La variable principal fue una visita al servicio de urgencias o internación en hospital, debida a insuficiencia cardíaca congestiva. Las variables secundarias fueron las visitas o internaciones por infarto de miocardio y la mortalidad por todas las causas. Se compararon los riesgos de estos eventos entre los pacientes tratados con TZDs (rosiglitazona y pioglitazona) y los tratados con otros hipoglucemiantes, luego de emparejar y ajustar por factores pronósticos.

Resultados: Durante el seguimiento, de duración mediana de 3,8 años, 12.491 pacientes (7,9%) hicieron una visita al hospital por insuficiencia cardíaca congestiva, 12.578 (7,9%) por infarto de miocardio, y 30.265 (19%) fallecieron. El tratamiento actual con monoterapia con TZDs se asoció a un incremento significativo del riesgo de insuficiencia cardíaca [78 casos; RR ajustado = 1,60 (IC95%, 1,21-2,10); p<0,001],

infarto de miocardio [102 casos; RR=1,29 (IC95%, 1,02-1,62); p=0,03] y muerte [102 casos; RR=1,29 (IC95%, 1,02-1,62); p=0,02], comparado con otros tratamientos con hipoglucemiantes solos o combinados (3.478 casos de insuficiencia cardíaca, 3.695 de infarto de miocardio y 5.529 muertes). El aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y muerte, pareció limitarse solo al uso de rosiglitazona.

Conclusiones: En este estudio de base poblacional en pacientes diabéticos ancianos, el tratamiento con TZD, principalmente con rosiglitazona, se asoció a un aumento del riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio y de la mortalidad, en comparación con el tratamiento con otros hipoglucemiantes orales.

Utilización de fármacos que motiva consultas en los servicios de urgencias por eventos adversos en adultos mayores

Traducido por Boletín Fármacos de: Budnitz DS et al., Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults, *Ann Intern Med* 2007;147(11):755-65.

Antecedentes: Los criterios de Beers pueden identificar el uso inapropiado de medicamentos en personas de edad avanzada. Se desconoce el número de efectos adversos y el riesgo de estos medicamentos.

Objetivo: Estimar el número y el riesgo de utilizar los servicios de urgencias por eventos adversos a medicamentos incluidos en los criterios de Beers, en comparación con otros medicamentos.

Diseño: Monitoreo de los eventos adversos a los medicamentos y una encuesta de corte transversal de pacientes ambulatorios que acuden a la atención médica que tiene una muestra representativa a nivel nacional.

Ámbito y fuentes de datos: Base de datos nacional electrónica de lesiones del Sistema Cooperativo de Vigilancia de Acontecimientos Adversos por Medicamentos, 2004 y 2005; Encuesta Nacional de Atención Médica Ambulatoria de 2004, y la Encuesta Nacional de Atención Ambulatoria Hospitalaria, 2004.

Participantes: Pacientes de 65 años de edad o mayores, que buscan atención en servicios de emergencias o centros ambulatorios.

Medidas: Se estimaron los números y los riesgos de visita al servicio de urgencias debido a acontecimientos adversos por medicamentos incluidos en los criterios de Beers, y por otros medicamentos.

Resultados: En los pacientes norteamericanos de 65 años de edad o mayores, se estima que anualmente se efectuaron 177.504 visitas a servicios de urgencias (IC95%, 100.155-254.854) por acontecimientos adversos causados por medicamentos. Se calculó que un 3,6% (IC95%, 2,8%-4,5%) de estas visitas fueron debidas a

acontecimientos inducidos por medicamentos de la categoría “siempre potencialmente inapropiados”, según los criterios de Beers y un 33% (IC95%, 27,8%-27,8%) de las visitas fueron debidas a acontecimientos adversos por tres medicamentos [warfarina (17,3%), insulina (13,0%) y digoxina (3,2%)]. Teniendo en cuenta la frecuencia de prescripción ambulatoria, el riesgo de visita a servicio de urgencias por alguno de estos tres medicamentos fue 35 veces (IC95%, 9,6-61) mayor que el asociado a medicamentos considerados siempre potencialmente inapropiados, es decir cuyo uso debería evitarse en esta población.

Limitaciones: Los acontecimientos adversos fueron sólo identificados en servicios de urgencias.

Conclusión: En comparación con otros medicamentos, los medicamentos incluidos en los criterios de Brees, causaron un bajo número de visitas a servicios de urgencias y poco riesgo de acontecimientos adversos. Las medidas de rendimiento y las intervenciones focalizadas sobre warfarina, insulina y digoxina podrían prevenir más visitas por eventos adversos a los servicios de urgencias.

Ética y Derecho

Investigaciones

Investigación clínica en países en desarrollo

Emilio Pol Yanguas

Doctor en Farmacia, Especialista en Farmacia Hospitalaria, Master en Medicina Humanitaria

Resumen

Las compañías farmacéuticas ven al mundo en desarrollo como un territorio “virgen” con millones de potenciales sujetos de ensayo. Muchos de los medicamentos ensayados en ellos están destinados a tratar problemas que afectan prioritariamente al mundo industrializado, y las mejoras asistenciales asociadas son transitorias. Es barato realizar ensayos clínicos en países en desarrollo, debido a la ausencia de controles reguladores, la rapidez en el reclutamiento y las bajas tasas de abandono entre las personas reclutadas. Se han detectado problemas en relación al patrón de cuidados mínimos, el consentimiento informado y la continuidad del tratamiento una vez finalizados los ensayos clínicos.

Palabras clave: Ensayos clínicos, Países en desarrollo, Bioética.

No hay nada inherentemente malo en que una compañía farmacéutica tenga beneficios, es más, el beneficio puede ser deseable ya que es capaz de llevar a las personas y a los pueblos más allá de los niveles de subsistencia hasta las amenidades de la vida, el confort y la cultura, hacia nuevos conocimientos y hacia nuevas posibilidades. La industria farmacéutica es inmensamente rentable, manteniendo actualmente una tasa de retorno de la inversión que es superior al doble del resto de las empresas de su entorno. Pero estos beneficios se hacen dejando que muchas personas, prioritariamente residentes en los países pobres, no tengan acceso a los medicamentos que necesitan [1].

Hay una evidencia de que estas compañías ven al mundo en desarrollo como un territorio “virgen” con millones de potenciales sujetos de ensayo. Por ejemplo, en mayo del 2000, WatchCentre, un servicio de listado de ensayos clínicos, publicó un artículo titulado “La fiebre latinoamericana”, en el cual dice que “el continente puede ofrecer una oportunidad única para alcanzar números mucho mayores de sujetos de estudio”. En 1994, la compañía Eli-Lilly enroló 590 sujetos de ensayo en África, Oriente Medio y Europa Central y del Este. En el 2001 la misma compañía esperaba enrolar 7309 sujetos. Es barato realizar ensayos clínicos en países con menos recursos, los cuales frecuentemente tienen pocos controles reguladores de modo que la industria consigue beneficios (ahorra costes). Pero el sujeto de estudio raramente lo hace.

Muchos de los medicamentos ensayados en los países en desarrollo están destinados a tratar problemas que afectan prioritariamente a los países industrializados, pero que no son prioritarios en los países en desarrollo [2]. En 2006 más de la mitad de los ensayos clínicos realizados por los grandes laboratorios farmacéuticos han tenido lugar en países de bajos ingresos. Menos del 5% de los ciudadanos de los países ricos están dispuestos a participar en ensayos clínicos de medicamentos que podrían beneficiarles. Las poblaciones de los países en desarrollo no solamente sufren enfermedades tropicales. Según la OMS, el 80% de las muertes provocadas por trastornos crónicos no contagiosos, como diabetes o hipertensión se registran en los países en desarrollo. La rapidez en el reclutamiento de sujetos es una ventaja fundamental en el proceso de ensayo de un medicamento. Quintiles, una de las llamadas “empresas de investigación por contrato”, pudo reclutar en Sudáfrica 3.000 pacientes en nueve días para ensayar una vacuna experimental. Para otra prueba la misma empresa reunió 1.388 niños en 12 días. Para semejante reclutamiento en la Unión Europea se precisan meses o años. Otro problema es la tasa de abandonos de los sujetos participantes una vez iniciado el ensayo, que si es muy elevada puede cuestionar el resultado. En los países desarrollados es frecuente encontrar tasa de abandonos superiores al 40%. Sin embargo, los ensayos clínicos realizados por ejemplo en la India suelen conservar el 95% de los participantes [3].

No siempre los primeros ensayos en humanos de una nueva molécula con posibilidades terapéuticas se realizan en países industrializados. Un ejemplo es la ziprasidona, el antipsicótico de Pfizer cuyas primeras experiencias clínicas se llevaron a cabo en países de Europa del Este y Sudáfrica [4-5]. La forma inyectable de olanzapina, el antipsicótico de Eli-Lilly, también se ha ensayado por primera vez en humanos en países no desarrollados. Estos dos ejemplos son significativos si se tiene en cuenta que pertenecen a un grupo farmacológico conocido como antipsicóticos atípicos, cuya ventaja con los antipsicóticos clásicos en términos de eficacia y seguridad global es discutida [6], pero cuyo coste es 50-100 veces superior. Aunque los ensayos clínicos en los países pobres están asociados con mejoras locales en el cuidado de la salud mientras están en marcha, las mejoras raramente se mantienen después de finalizar el ensayo, cuando las compañías retiran a los pacientes el tratamiento y el seguimiento. En teoría los nuevos medicamentos deberían estar disponibles para la

población, pero los elevados precios, la falta de subsidios para estos medicamentos y la falta de interés de la industria una vez finalizada la investigación, prohíbe a la gran mayoría su empleo más allá del periodo del ensayo clínico [7].

Muchos ensayos clínicos, en si mismos, muestran un desprecio a la naturaleza humana de los sujetos de investigación. Solo cumplían con el imperativo ético de suministrar al grupo control el mejor tratamiento disponible 12 (16%) de un total de 73 ensayos clínicos randomizados sobre infección por VIH, tuberculosis o malaria, realizados en el África Sub-Sahariana entre de 1998 y 2003 [8].

Durante la epidemia de meningitis de 1996 en Nigeria, en la que se infectaron unas 150.000 personas de las cuales 15.000 murieron, la empresa Pfizer realizaron un ensayo con una nueva quinolona, trovafloxazino en 200 pacientes, sin solicitar la aprobación previa por ningún comité ético de investigación clínica, ni solicitar el consentimiento informado a los sujetos del estudio [9].

En Argentina, durante el ensayo del fármaco cardioactivo cariporide saltó el escándalo; entre 1997 y 1988 murieron 13 de 137 sujetos del estudio. Durante la investigación de las causas se detectó que el 80% de las firmas de consentimiento informado eran falsas. La cifra de ensayos clínicos con medicamentos se había multiplicado por 5 en el último año y se esperaba que volviera a multiplicarse por 10 en el año próximo. Las autoridades sanitarias argentinas reconocieron que ellos no podían supervisar adecuadamente, por falta de personal, todos los ensayos clínicos en marcha. Incluso los propios organismos reguladores de la actividad farmacéutica en los países en desarrollo pueden promover una actividad en investigación clínica más allá de su capacidad de control, ya que para ellos supone una importante fuente de financiación. Este interés de la industria farmacéutica por las personas de los países en desarrollo puede estar originado por el deseo de escapar de las ajustadas legislaciones que regulan la investigación biomédica en los países ricos [10].

Una persona no debe participar en una investigación clínica sin dar su consentimiento tras haber sido adecuadamente informado del propósito de la misma, así como de los riesgos y beneficios que conlleva, tanto para ella como individuo como para la sociedad de que procede. Cuando se examinó la validez del consentimiento informado entre participantes de un ensayo clínico en México, se encontró que la pobreza, el bajo nivel educativo de los participantes y la complejidad de la información proporcionada podrían comprometerla. Por ejemplo, el 49% de los participantes confesaron no comprender la información proporcionada, y el 60% manifestó que decidió participar en el ensayo porque el tratamiento era gratuito [11].

En opinión del Grupo Europeo sobre Ética en Ciencia y Nuevas Tecnologías [12] solo deben efectuarse ensayos clínicos en países con sistemas de cuidados de salud

inadecuados, solo si se da alguna de las siguientes condiciones:

- El ensayo clínico trata sobre un problema de salud específico del país hospedador, por ejemplo una enfermedad tropical.
- Si trata sobre una enfermedad que también existe en los países desarrollados pero con una alta incidencia específica en los países en desarrollo.
- Si el ensayo pretende desarrollar tratamientos de interés específico para el país hospedador, por ejemplo menos costosos, o más practicables.

Ninguno de los casos comentados anteriormente tendría cabida en ninguna de estas tres categorías.

El Nuffield Council on Bioethics ha publicado el informe “The ethics of research related to healthcare in developing countries” [13]. En él se hacen recomendaciones sobre aspectos claves de la investigación en países en desarrollo. En particular se dirige al problema de los diferentes patrones de cuidados en diferentes lugares, la aplicabilidad y disponibilidad de los beneficios de la investigación y la relación entre países patrocinadores y países donde se realiza la investigación.

Sobre el patrón de cuidados mínimos a aplicar en la investigación en países en desarrollo el informe afirma: “Dondequiera que sea apropiado, a los participantes en el grupo control se les debe ofrecer un patrón universal de cuidados para la enfermedad estudiada. Cuando eso no sea aplicable, el patrón mínimo de cuidados que se debe ofrecer al grupo control será la mejor intervención disponible para la enfermedad en el sistema público de salud del país.

Sobre el problema del acceso al tratamiento después de la investigación, dice: “Los investigadores deben hacer un esfuerzo por asegurar, antes de iniciar el ensayo, el acceso post-ensayo a la intervención más efectiva para todos los participantes en el ensayo, y la ausencia de tal garantía debe ser justificada ante el comité ético de investigación”.

Para las investigaciones que se lleven a cabo en países en desarrollo y que estén patrocinadas por alguien de un país diferente, recomienda que “los proyectos con patrocinadores externos deben ser sometidos a revisión ética independiente en el país del patrocinador, además de en el país donde se realizan la investigación”.

Para ayudar a asegurar que la investigación realizada en países en desarrollo sea coherente con las necesidades locales, dice: “Todos los países deben establecer un conjunto de prioridades de investigación en cuidados de salud” y “cuando la investigación costeada por patrocinadores sea propuesta con aspectos que no sean coherentes con las prioridades de investigación del país, los proponentes de la investigación deben ser requeridos para justificar la elección del tema de investigación al correspondiente comité ético tanto en el país hospedador como en el patrocinador”.

En *The New England Journal of Medicine* se han publicado varios artículos sobre el problema del patrón mínimos de cuidados [14-15]. Este problema surge de uno de los más controvertidos y preceptivos principios de la declaración de Helsinki [16], el principio 29, que dice: “Los beneficios, riesgos, costes y efectividad de un nuevo método debe ser evaluado mediante confrontación con el actual mejor método profiláctico, diagnóstico y terapéutico”. Lurie y Wolfe [15] han sido muy críticos con 15 estudios realizados en Costa de Marfil, Uganda, Tanzania, Sudáfrica, Malawi, Tailandia, Etiopía, Burkina Faso, Zimbabue, Kenia, y la República Dominicana. Estos estudios se interesaban por la efectividad de la zidovudina en la prevención de transmisión del VIH durante el embarazo, y administraban fármaco o placebo de forma randomizada, pero el fármaco ya había mostrado ser más efectivo que placebo en países desarrollados. Angell [17] insiste que el patrón que debe aplicarse en las investigaciones realizadas en países en desarrollo debe ser el mismo que se aplicaría en el mundo desarrollado, señala que habría sido inaceptable en los países desarrollados randomizar zidovudina frente a placebo.

Otros opinan que, mientras que sería deseable que siempre se aplicara el mismo patrón de cuidados mínimos a lo largo del mundo, puede haber excepciones a esta regla. Una adhesión estricta a este principio, pararía una cantidad significativa de importantes investigaciones. En tales casos se ha tratado de relativizar el patrón de cuidados al que está usualmente disponible en los países en desarrollo frente al disponible en UE o EE.UU. Según ellos, un tratamiento control inferior al óptimo puede ser aceptable siempre que sea científicamente válido, aporte suficiente beneficio social y el cociente de riesgo individual sea favorable [18-19].

En la investigación sobre la transmisión perinatal del VIH en Costa de Marfil, se justifica el uso de placebo, argumentando que el tratamiento patrón que sería aplicable en los países occidentales no era aplicable allí, dado que precisa de una infraestructura médica significativa e inexistente en el país, para asesoramiento voluntario y pruebas de detección de VIH en el embarazo temprano. Pero la realidad es que la mayoría de las mujeres en el país no solicitan cuidados prenatales y, si buscan cuidados de salud, lo hacen recién después de iniciado el trabajo del parto. No obstante hay varias objeciones a este planteamiento, ¿se ha hecho lo posible por hacer practicable la mejor opción posible? y sobre todo ¿se ha formulado la pregunta correcta? Se podría haber planteado ofrecer a las mujeres del estudio un seguimiento prenatal más estrecho, incorporando búsqueda activa de embarazadas seropositivas. Además la pregunta correcta que debía haberse abordado no es si un tratamiento abreviado con zidovudina es mejor que placebo, sino si el tratamiento abreviado retiene una parte significativa de la eficacia del régimen ACRT-076; esto requiere una comparación cara a cara entre el tratamiento patrón y el tratamiento abreviado [15]. Aceptar el uso de placebo en el brazo control del ensayo clínico, cuando hay alternativas de eficacia probada, es

aceptar el doble rasero en función de la riqueza de un país.

En relación con la continuación post-ensayo con el mejor tratamiento, la declaración de Helsinki [16] dice que “a la conclusión del estudio a cada sujeto participante en el estudio se le debe garantizar el acceso al mejor método profiláctico, diagnóstico o terapéutico identificado en el estudio”. En los países en desarrollo generalmente no hay alternativas terapéuticas que ofrecer al mejor tratamiento investigado una vez finalizado el ensayo. Cuando se trata de intervenciones que requieren un corto seguimiento, por ejemplo la administración de vacunas o tratamientos cortos, curativos, no suele haber problemas en garantizar el acceso al tratamiento a los componentes del grupo placebo. El problema surge cuando se trata de enfermedades crónicas que requieren un suministro continuo y prolongado del tratamiento. Se argumenta que asumir al pie de la letra este principio ético impediría la realización de valiosas investigaciones en países en desarrollo. Esto es una renuncia a priori, aunque sea con el consentimiento del comité, de un imperativo ético. La razón para esta renuncia es la negativa a asumir un coste adicional en el desarrollo de los medicamentos. Pero en cualquier caso, hay que reconocer que en la continuación de los cuidados se requiere la intervención del sistema local de salud, y por tanto decisiones de política de salud del país en el que se ha llevado a cabo la investigación y que los comités de ética clínica difícilmente pueden modificar unilateralmente las políticas de aprobación y suministro de medicamentos del país [20].

Cuando se evalúa la investigación farmacéutica en países en desarrollo se han de considerar tres aspectos: la relevancia de la investigación en relación con las prioridades del país hospedador, su validez científica y su aceptabilidad ética. La recomendación de una revisión doble e independiente, por parte de un comité ético en el país patrocinador y por otro en el país donde se realiza el ensayo, es muy importante. En ausencia de alguna de ambas revisiones, no se puede garantizar ni la adecuación a las prioridades de investigación, ni la aceptabilidad para los criterios morales del país hospedador de la investigación. En los países industrializados hay una opinión uniforme de que el método científico es una aproximación válida a la verdad y a la mejor medicina. En otras culturas existen otras tradiciones médicas, y la percepción de una aproximación científica a la investigación médica puede no tener una valoración equivalente, ello puede tener importantes consecuencias durante la evaluación ética de los ensayos clínicos llevados a cabo en su seno. Lo mismo puede decirse de cuando los ensayos clínicos afectan a grupos minoritarios o vulnerables del mundo industrializado. En una aproximación paternalista o imperialista, el patrocinador de la investigación tiende a imponer sus propios valores sobre los del país hospedador.

Por el contrario, cuando se respetan a ultranza los valores del país hospedador, se puede llegar a un relativismo moral y a la falta de respeto a valores considerados

fundamentales en Europa, es decir volveríamos al doble rasero. Las diferencias culturales pueden tener una influencia significativa sobre la validez del ensayo. La forma en que se informa a los pacientes y el procedimiento para la obtención del consentimiento informado puede variar de acuerdo con la situación específica del país donde tiene lugar ensayo, por ejemplo, el nivel de alfabetización, de comprensión científica, o la organización de la comunidad. Estos aspectos afectan de manera significativa a la participación en los ensayos clínicos, pero incluso a la obtención de cuidados básicos de salud, a mujeres y niños, por ejemplo en algunas comunidades musulmanas integristas. Además están las diferencias culturales en la visión de los derechos a la privacidad de los datos personales, lo que puede tener repercusiones sobre la aceptabilidad de ciertos aspectos de la recogida de datos [12].

La solución para estos problemas pasa por un trabajo en estrecha colaboración entre los científicos y promotores de los ensayos clínicos, en los países desarrollados e investigadores y socios locales cuidadosamente identificados. Estos socios locales deben incluir investigadores, organizaciones gubernamentales, líderes comunitarios, y representantes de las personas que pudieran ser posibles sujetos de los estudios. Esta colaboración debe comenzar lo antes posible, ya desde las fases iniciales de planificación de las investigaciones. Promover esta colaboración debe ser una tarea fundamental de la cooperación internacional al desarrollo, y debe realizarse de tal modo que se contribuya a construir una capacitación local para investigación clínica y su revisión ética [21]. Por otra parte, las autoridades reguladoras de los países desarrollados deben desestimar ensayos clínicos que no provean una clara y convincente documentación de la salvaguarda y protección de los derechos de todos los sujetos, de cualquier país [22]. Iniciativas como las que han conducido a la creación del boletín electrónico PLoS Clinical Trials [23] de la biblioteca Pública de Ciencias (PLOS) ayudarán a mejorar la transparencia de los ensayos clínicos.

Correspondencia a: emilio@polyanguas.net

Referencias

1. Chipaux JP. África, víctima de la Big Pharma. *Le Monde Diplomatique*, ed española, junio 2005.
2. MacDonal R, Yamey G. "The cost to global health of drug company profits". *West J Med*, 2001, 174:302-3.
3. Shan S. Los experimentos clínicos realizados con los pobres del Planeta. *Le Monde Diplomatique*, ed española, julio 2007.
4. Arató M, O'Connor R, Meltzer H, Bradbury J. Ziprasidone efficacy in the prevention of relapse and in the long-term treatment of negative symptoms of chronic schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 1997, 7(S2): S214.
5. Brook S. A pilot study of intramuscular ziprasidone in the short-term treatment of patients with acute exacerbation of schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2000, 15:521-524.
6. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, Bebbington P. "Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta-regression analysis. *BMJ* 2000, 321:1371-6.
7. Ayonrinde O, Gureje O, Lawal R. "Psychiatric research in Nigeria: bridging tradition and modernisation. *British Journal Psychiatry*, 2004; 184: 536-8.
8. Kent MD, Mwamburi DM, Bennish ML, Kupelnick B, Ioannidis JPA Clinical trials in Sub-Saharan Africa and established standards of care. A systematic review of HIV, tuberculosis, and malaria trials. *JAMA* 2004; 292:237-42.
9. Aronson J, Dying for drugs, *BMJ*, 2003; 326:990.
10. Borger J. Volunteers or victims? Concern grows over control of drug trials. *The Guardian*, 14 February 2001.
11. Verástegui EL. Consenting of the vulnerable: the informed consent procedure in advanced cancer patients in Mexico. *BMC Medical Ethics* 2006; 7:13-24.
12. O'Donnell P. EU ethics and Africa trials. *Applied Clinical Trials* 2003, March, 32-35.
13. <http://www.nuffieldbioethics.org> acceso junio 2004
14. Angell M. The ethics of clinical research in the Third World. *NEJM* 1997;337:847-849.
15. Lurie P, Wolfe SM. Unethical trials of interventions to reduce perinatal transmission of the human immunodeficiency virus in developing countries. *NEJM* 1997;337:853-856.
16. World Medical Association Declaration of Helsinki Edinburgh 2000 52nd WMA General Assembly, Edinburgh, Scotland, octubre 2000.
17. Angell M. Investigators' responsibilities for human subjects in developing countries". *NEJM* 2000;342: 967-9.
18. Lie RK, Emmanuel E, Grady C, Wendler D. The Standard of care debate: the Declaration of Helsinki versus the international consensus opinion. *J Med Ethics* 2004;30:190-3.
19. Schüklenk. The Standard of care debate: against the myth of an "international consensus opinion". *J Med Ethics* 2004;30:194-7.
20. McMillan JR, Conlon C. The ethics of research related to health care in developing countries. *J Med Ethics* 2004;30:204-6.
21. Lo B, Bayer R. Establishing ethical trials for treatment and prevention of AIDS in developing countries. *BMJ* 2003;327:337-9.
22. Markman M. Assuring the ethical conduct of clinical cancer trials in the Developing World. *Cancer* 2005;106:1-2.
23. PLoS Clinical Trials: www.plosclinicaltrials.org

América Latina

Argentina: Un fallo judicial dictaminó que una empresa de medicina prepaga no podía sustituir un fármaco

Editado por Boletín Fármacos de: Franco Varise, Obligan a cubrir el remedio más caro, *La Nación* (Argentina), 2 de noviembre de 2007.

Un fallo judicial en favor de un chico de 8 años en tratamiento por problemas de crecimiento determinó que sólo los pacientes, y no las obras sociales o empresas de medicina prepaga, pueden optar por un medicamento genérico de menor precio que la marca comercial recetada por el médico.

La resolución de fondo del juzgado civil n° 37 surgió ante una acción de amparo presentada por los padres de un chico, en 2006, al que se le prescribió una de las variantes de hormona de crecimiento, un medicamento costoso y de uso diario. Su medicina prepaga, Swiss Medical, le ofreció entonces pagarle una de menor valor y con diferentes modalidad de uso.

El juez civil argumentó en el fallo de primera instancia que sólo el paciente puede “sustituir el medicamento recetado para acceder al mismo, no las obras sociales o empresas de medicina prepaga para ahorrar costos”.

El titular de Swiss Medical, Claudio Belocopitt, explicó que desde que el juez hizo lugar al amparo, el año pasado, el paciente siguió recibiendo la medicación que solicitaba su médico, al tiempo que aclaró que en ningún momento el tratamiento había quedado interrumpido.

“Lo único que hicimos fue aplicar la ley de medicamentos genéricos por la cual se autoriza a utilizar la misma droga con la misma eficiencia, según los organismos de control, pero de otra marcas”. “No hubo ninguna picardía, siempre hicimos lo que teníamos que hacer y nadie quedó sin medicamentos... me parece difícil el fallo, porque sostiene que es el propio médico el que elige el medicamento, cuando la ley busca, precisamente, que no existan arreglos entre los profesionales y los laboratorios para comercializar determinada marca”.

En ciertos casos, las enfermedades derivadas en problemas de crecimiento requieren, tanto en chicos como en adultos, de la aplicación de hormonas de crecimiento por varios años y en forma ininterrumpida. Una dosis, por ejemplo, de una de las marcas de este medicamento que existen en el mercado cuesta 60,50 pesos [casi US\$20] y, por lo general, los pacientes deben realizarse aplicaciones subcutáneas cinco veces a la semana y, en algunos casos, hasta dos veces por día.

Ciento por ciento

Por eso, este tipo de tratamiento crónico cuenta con un ciento por ciento de cobertura en el Programa Médico Obligatorio (PMO), que deben cumplir tanto los centros de salud pública como las obras sociales y empresas de medicina prepaga.

Según la causa que tramitó el juzgado civil, una médica de la cartilla de la empresa de medicina prepaga prescribió una marca determinada de hormona de crecimiento, pero la prestadora del servicio sugirió una variante distinta y más económica que la recetada por la profesional.

La marca del medicamento recetada, según consta en la resolución del juez, permitía al paciente, entre otras cosas, “la aplicación de una inyección diaria sin necesidad de una segunda” y que la alternativa que entregó la prepaga no lo garantizaba.

En este sentido, el juez consideró que el chico venía aplicándose la marca de la hormona recetada y tomó en cuenta que las constancias médicas advierten que “si el paciente abandona el tratamiento o lo hace en forma parcial, el efecto del tratamiento puede ser nulo”.

Sin embargo, más allá de este caso en particular, el fallo de fondo del juez sienta precedentes en cuanto a la interpretación de la ley de medicamentos genéricos. La sanción de la ley, según el magistrado, apunta a proteger el derecho de los usuarios y busca prevenir “la formación de monopolios o conductas especulativas que distorsionen el mercado farmacéutico y dificulten su acceso”.

El juez ordenó a Swiss Medical que brinde al niño la cobertura total del tratamiento según la medicación indicada por su médica hasta su curación definitiva y mientras dure su afiliación a ese sistema prepago.

Bolivia: Salud multa a tres laboratorios por publicitar adelgazantes

Resumido por Boletín Fármacos de: *La Prensa* (Bolivia), 16 de agosto de 2007.

“Nueve millones de personas tratadas en el mundo. Efectiva pérdida de peso. Científicamente comprobado. Su efecto perdura en el tiempo. Inhibe el apetito con una sola cápsula diaria”. Esta publicidad corresponde al adelgazante Saton de laboratorios Farmabal, y está prohibida por la Unidad de Medicamentos y Tecnología en Salud del Ministerio del ramo; sin embargo, se la puede leer en algunos medios de comunicación y ver en varias farmacias.

La jefa de esa unidad, Olga Fujita, informó que se sancionó a tres empresas (Farmabal, IFA y Bagó), con 10.000 bolivianos a cada una por promover a través de ese tipo de publicidad la compra libre de adelgazantes que sólo pueden venderse con una receta prescrita por los médicos.

Los productos sancionados son: Sato, Obessil y Compulxine, respectivamente, que contienen sibutramina, y que deberían utilizarse luego de un estudio médico de los pacientes, pues tienen

contraindicaciones. Entre las principales están: anorexia nerviosa, arritmia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad coronaria, insuficiencia hepática severa, insuficiencia renal severa, infarto e hipertensión no controlada.

Es decir que si una empresa los promociona mediante los medios de comunicación e induce, de esa manera, a su compra sin destacar las contraindicaciones, incurre en faltas a la ética, determinadas en el reglamento Normas Éticas para la Promoción de Medicamentos.

Las tres empresas fueron sancionadas entre junio y julio con 10.000 bolivianos previstos en las normas, pero la publicidad no fue retirada de las farmacias ni de los medios de comunicación, de modo que Fujita anunció que la Comisión Farmacológica Nacional hará un nuevo análisis para volver a multarlas, esta vez con 20.000 bolivianos. En caso de reincidencia serán denunciadas ante el Ministerio Público por atentado contra la salud pública. Los tres productos están siendo publicitados en afiches con figuras delgadas de modelos femeninas.

Fujita aclaró que no está prohibida la venta de estos productos, siempre y cuando cumplan los requisitos de registro sanitario y fecha de vencimiento si no que se restringe su promoción y su comercialización sin prescripción médica. Explicó que fueron sancionados los laboratorios porque se los puede detectar; empero, no se hizo lo mismo con las farmacias que hubieran vendido el producto sin receta pues eso requiere una denuncia y un seguimiento exhaustivo, lo que a su vez demanda personal con el que no cuenta esa unidad. De modo que demandó el apoyo de los servicios departamentales de salud (Sedes) que se constituyen en la parte operativa en materia de salud.

Nota de los editores:

- Ver “Se prohíbe en Italia la venta de productos con sibutramina” en la Sección Medicamentos Cuestionados, del Boletín FÁrmacos 2002;5(2); y “Sibutramina: Cuatro años de experiencia. Australia” en la Sección Advierten del Boletín FÁrmacos 2006;9(3).

Chile, ¿tierra de conejillos de Indias?

Resumido y editado por Boletín FÁrmacos de: Carla Alonso, *La Nación* (Chile), 11 de noviembre de 2007

La prueba y aprobación de nuevos medicamentos en personas tiene a las empresas frotándose las manos. Quieren instalarse en suelo criollo para operar en Brasil y Argentina. Aquí se realizan 160 ensayos clínicos al año y la cifra podría duplicarse con la firma de un acuerdo entre la CORFO [Corporación de Fomento de la Producción], el Ministerio de Salud y la comunidad [the commonwealth] de Massachusetts. ¿Qué experimentos son éticos y seguros?

En torno a los ensayos clínicos la prueba y aprobación de nuevos medicamentos en seres humanos se han

construido varios mitos y leyendas. La más recurrente es que los pacientes que participan voluntariamente en uno se convierten en conejillos de Indias de las farmacéuticas. Pero lo que pocos saben es que este pujante mercado deja en Chile nada menos que US\$25 millones al año. Gracias a un acuerdo de cooperación entre Chile representado por el Ministerio de Salud, la CORFO y la comunidad de Massachusetts firmado en Boston, a fines de octubre esta cifra podría al menos duplicarse en los próximos años.

Las empresas que se especializan en ensayos clínicos (llamadas CRO) y las farmacéuticas responsables del desarrollo de los ensayos clínicos de sus medicamentos sacan cuentas alegres pensando en los dividendos de este prometedor negocio. Porque no sólo aumentará su presencia en suelo criollo, sino que Chile se transformaría en una plataforma de coordinación de ensayos clínicos a nivel regional.

Chile podría exportar experimentos a Brasil y Argentina donde esta industria es más potente y en un futuro hasta realizar transferencia tecnológica, según cuenta Mario Castillo, gerente de Inversión y Desarrollo de CORFO y entusiasta de la idea de convertir a Chile en un laboratorio sudamericano. “Chile tiene una población pequeña, pero puede ser una plataforma de ensayos clínicos para la región. Aquí existen 14 empresas dedicadas a los ensayos clínicos, que realizan estudios en más de 300 unidades de investigación en el país”.

Visiones encontradas

Pero este virtual oasis de los conejillos de Indias no es cuento nuevo. Según el Instituto de Salud Pública (ISP), en Chile se realizan 160 ensayos clínicos al año, mientras que la Cámara de la Industria Farmacéutica registró 149 en 2006. El número de investigadores clínicos alcanzó 1.247 el año pasado, mientras que los pacientes que participaron en los ensayos llegaron a 7.673. Ingrid Heitmann, directora del ISP quien también viajó a Boston para posicionar a Chile como la principal plaza de América Latina en ensayos clínicos, cuenta que en nuestro país los ensayos clínicos se dan principalmente en oncología, cardiología e infectología. “Desde hace muchos años se hacen estudios clínicos porque el sistema de salud es muy creíble. La vacuna antitífica oral se testeó en Chile en 1968. También tenemos bastantes investigaciones en VIH. Hubo muchos pacientes con sida cuando no estaba el tratamiento disponible. Varios tuvieron acceso a él y se mantuvieron vivos gracias a los estudios clínicos”, sentencia.

Sergio Zorrilla, doctor en Salud Pública y académico de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Santiago (Usach), trabajó durante meses en la elaboración del reglamento sobre los comités de ética de la investigación, junto a expertos de las universidades de Chile, Católica y Valparaíso. Desde su perspectiva, el acuerdo de CORFO es “banal, vulgar, chabacano y comercial porque equivale a ir a ofrecer un país a las industrias más agresivas, de una manera casi indecorosa”.

Miguel O Ryan, director del Programa de Microbiología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, es menos aprensivo que su colega. O Ryan integra, junto al Dr. Pablo Caviedes, el Centro de Investigaciones Clínicas y Farmacológicas (Cicef) de la Universidad de Chile. Este último fue parte de la comisión chilena que viajó a Boston a promover las oportunidades que ofrece el país para nuevos negocios en ensayos clínicos. “Queremos aumentar nuestra participación dadas las ventajas comparativas que tenemos como país, como sus instituciones y la calidad de la investigación”, cuenta O Ryan, quien trabaja en investigaciones clínicas hace 18 años y encabeza el estudio latinoamericano de la vacuna rotavirus. “Enrolamos 63.000 niños en 11 países de Latinoamérica, incluyendo más de tres mil en Chile”.

Respecto a las aprensiones que desata este negocio en la población, este médico pediatra apela a la normativa y explica que cuando se hacen estudios con nuevos productos en la población, debe existir un beneficio y el riesgo tiene que estar medido y conocido. O Ryan aclara que en Chile “no se podrían desarrollar nuevas drogas para enfermedades que no son prevalentes ni relevantes”, lo que podría ser un riesgo para la población en relación a su beneficio.

Desafíos y dólares

Sobre la promoción de los ensayos en el país, la directora del ISP aclara que “nos están buscando de afuera, no es que nosotros vayamos diciendo vengan para acá a hacer lo que quieran con nuestra gente. La idea es que las centrales de los CRO, en vez de estar en Argentina o Brasil, pueden estar en Chile. Los estudios saldrían desde acá para hacerse en otros países. Eso significa ingresos en dólares o euros al país, lo que es de interés para la CORFO. Nosotros debemos ser capaces de responder, sanitariamente, a un desafío de este tipo”.

La directora del ISP despeja las dudas de los “conservadores”, y dice que la seguridad de los ensayos se ha ido regulando cada vez más. De hecho, el ISP debe revisar todos los estudios previos para autorizar la aprobación del nuevo medicamento. Este año, de forma inédita, Hacienda le autorizó 250 millones de pesos para hacer seguimientos de los estudios clínicos. “Tendremos inspectores que irán a los hospitales y verán que los pacientes no hayan sido presionados para formar parte de un ensayo clínico, que pueden salirse cuando lo deseen. En este momento tenemos un inspector y el año que viene tendremos tres”, cuenta la directora del ISP.

José Manuel Cousiño, vicepresidente de la Cámara de la Industria Farmacéutica de Chile: “No queremos hacer ensayos clínicos al lote”

– ¿La inversión de US\$25 millones contempla a las farmacéuticas y las empresas especializadas en ensayos clínicos (CRO)?

– Las CROs son empresas que gerencian los estudios clínicos para algunas compañías nuestras. El financiamiento viene de las mismas corporaciones. En 2005 se invirtieron por parte de nuestras corporaciones

US\$16,2 millones. El 2006, US\$22,2 millones y se proyecta para el 2007 una inversión de US\$24,5 millones.

– ¿Por qué las farmacéuticas se quieren instalar en Chile si el mercado es incipiente?

– Chile tiene un plantel de investigadores clínicos extraordinariamente buenos. Pero necesitamos una regulación adecuada y en eso se está trabajando, preparando los comités de Evaluación Ética Científica. Por otro lado, el Ministerio de Salud está trabajando en un nuevo reglamento para perfeccionar la normativa. Como vocero de la cámara me interesa la ética de la investigación, eso significa seguridad para el paciente y para nosotros mismos. No queremos hacer ensayos clínicos al lote, sino que muy bien controlados, y para eso necesitamos un reglamento bien hecho. No es llegar e invitar a invertir en Chile. No es llegar y hacer cualquier investigación. Queremos investigaciones seguras, donde el paciente ocupe el primer lugar.

– ¿En qué áreas podrán trabajar las empresas que lleguen al país?

– Pueden trabajar en todas. En Chile hay excelente cardiología, oncología, reumatología y dermatología.

– ¿Qué opina sobre la mesa de trabajo del Ministerio de Salud que está elaborando el reglamento?

– Nos preocupa la demora en sacar el reglamento. Llevan cinco meses trabajando y lo único que sabemos es que los Comités de Evaluación Ética Científica van a tener un carácter regional. No son entes oficiales, sino personas que revisarán los protocolos de los trabajos clínicos desde el punto de vista ético y científico. Deben considerar el principio de beneficencia [que el paciente se vea beneficiado], descartar todo perjuicio al mismo, que exista consentimiento informado [que el paciente esté de acuerdo en participar voluntariamente del estudio] y el principio de justicia [que la selección de las personas sea justa respetando los requisitos].

– ¿Tienen miedo que ahuyente a los inversionistas?

– Espero que la autoridad haga un buen reglamento. A las compañías les conviene no cometer errores y que no haya aventureros en esto.

La panacea

Una de las [CRO] más conocidas a nivel mundial es Parexel, pero en Chile hay más de 30 empresas instaladas. De hecho, el 60% de los estudios son hechos por las firmas abocadas exclusivamente a dichos test.

Según la CORFO, las regiones y países preferentes para llevar a cabo estos estudios son Europa del Este, Sudáfrica, Brasil, México, India, China y el sudeste asiático. EE.UU. lidera el ranking de ensayos clínicos, seguido de Canadá. En Latinoamérica se realizan ensayos en Brasil, Argentina y Chile.

Puerto Rico: Cuestionan reclutamiento para uno de los ensayos por vacuna para el dengue

Editado por Boletín Fármacos de: Marcela Cantero, Vacuna contra dengue se probará en América Latina, *La Nación* (Costa Rica), 30 de mayo de 2007; EE.UU. utilizará boricuas para experimentos científicos, *Prensa Latina* (Cuba), 6 de diciembre de 2007.

Tailandia, Puerto Rico, Nicaragua y Vietnam serán los países donde se realicen las primeras pruebas, informó Scott Halstead, director de Investigación de la Iniciativa para una Vacuna Pediátrica contra el Dengue (PDVI, por sus siglas en inglés).

Esta organización agrupa a investigadores, laboratorios, universidades y fundaciones de todo el mundo interesadas en alcanzar una vacuna contra el dengue.

“Nuestra proyección es que la primera inmunización se apruebe para su uso entre el 2012 y el 2014”, agregó Richard Mahoney, director de Desarrollo de Programas Estratégicos de PDVI.

De las cinco vacunas en estudio, una está en pruebas en animales, dos inician o recién terminan sus estudios de fase I y hay dos en listas para los ensayos de fase II.

Una de las dos vacunas que entrará a ensayos de fase II es la inmunización del Walter Reed Army Institute of Research (instituto del ejército de EE. UU.) y del laboratorio GlaxoSmithKline.

Esta vacuna se probó primero en voluntarios de EE.UU. y se están por realizar sus ensayos en fase II. Primero, se

probará en Tailandia y Puerto Rico y, posteriormente, en Nicaragua y Vietnam. El ensayo podría incluir de 2.000 a 4.000 niños.

La otra vacuna lista para fase II es una de la Universidad de Mahidol (Tailandia) y de Sanofi-Pasteur. Sin embargo, los científicos hallaron que esta vacuna parecer interferir con otras, por lo que antes es necesario hacer otro análisis.

La vacuna de los laboratorios Sanofi y Acambis está aún en fase I. Brasil e India iniciarán estudios de fase I de una vacuna en el 2008. El centro de control y prevención de las enfermedades (CDC por sus siglas en inglés) y Fort Collins prueban en animales una candidata a vacuna.

Se cuestiona la ética de los ensayos en Puerto Rico

La investigadora Marta Villaizán afirmó que los potenciales “conejiillos de india” son captados en centros de salud pública del país por enlaces médicos mediante el ofrecimiento de US\$50 en cada una de las dos oportunidades en que la persona recibe la inyección.

Se necesitan 720 puertorriqueños sanos entre las edades de 12 meses a 50 años de edad, que recibirán dos dosis a ser administradas con un intervalo de seis meses entre una y otra, explicó.

Según figura en la página web del Instituto Nacional de la Salud de EE.UU., la compañía GlaxoSmithKline auspicia en Puerto Rico 40 ensayos clínicos con seres humanos, 11 de los cuales, incluida la vacuna contra el dengue, están en la fase de reclutamiento.

Europa

Unión Europea: Plataforma contra la medicalización de la infancia

Carta y alegato de Juan Pundik, psicoanalista (Madrid) y miembro de la Escuela Lacaniana de Psicoanálisis (ELP), promotor de esta iniciativa contra el abuso de la medicalización en la infancia. Se invita a los lectores a sumarse a la iniciativa enviando sus datos (nombre y apellidos completos, actividad o profesión, ciudad y país y número de documento de identidad) al email de Juan Pundik: filium@arrakis.es.

Estimado colega:

A raíz de un dictamen favorable de EMEA (Agencia Europea del Medicamento) para la utilización del Prozac (fluoxetina) en niños solicitado por su fabricante los laboratorios Lilly, y vistas las reacciones adversas sobre las que el prospecto del propio laboratorio advierte, constituí mediante convocatoria por correos electrónicos una *Plataforma contra la medicalización de la infancia* y reunidas suficientes firmas me dirigí al Presidente de la Comisión Europea, Don José Manuel Durao Barroso, solicitándole que no avalara con su firma el dictamen de EMEA.

Al no recibir acuse de recibo ni respuesta reitere el texto, hasta que a la 5ª reiteración recibí una respuesta que le había sido encomendada no a los responsables de Salud Pública y Defensa del Consumidor sino a Don Martín Terberger, Jefe de Unidad de Productos Farmacéuticos de la Dirección General de Empresa e Industria, lo cual me pareció el colmo de lo descarado.

De todo esto di cuenta al entonces Presidente del Parlamento Europeo, Don Josep Borrell, que dio curso oficial a mi queja sobre falta de *transparencia en la Comisión Europea*.

Con fecha 25/10/07 he recibido correo de Alina Vasile, Secretaria del Comité de Peticiones del Parlamento Europeo que me informa que la Comisión se reúne el 22/11/07 a las 17 horas para considerar el informe de la Comisión Europea y mi solicitud. A mi requerimiento me informa que puedo hacerme presente y hacer un alegato de solo 5´ lo cual me parece poco tiempo. De todas maneras el 22 de noviembre próximo estaré en Bruselas en la reunión de la Comisión para hacer oír mi oposición, y la de todos los firmantes de la *Plataforma contra la medicalización de la infancia*, a la administración de Prozac a los niños.

Adjunto a la presente el alegato que he redactado y que debo enviar previamente a la Comisión para que sea traducido a los idiomas comunitarios. Adjunto también el listado de quienes habéis firmado adhesión a la *Plataforma*. Si no figuráis en el listado y queréis hacernos llegar tu adhesión envíanos un e-mail que incluya nombres y apellidos completos, actividad o profesión, ciudad y país y número de documento de identidad. Los psicoanalistas médicos han sido incluidos en el listado de médicos por el especial peso que estos tienen en relación a la temática de la cual se trata.

Si posees información acerca de investigaciones que no estén incluidas en el alegato te agradeceré nos las hagas llegar, así como cualquier otra sugerencia, observación o corrección.

Agradeceré asimismo que reenvíes este correo a todas tus relaciones para multiplicar su efecto.

Cordialmente,

Juan Pundik
Asura 95 28043 Madrid

Alegato dirigido a la Comisión Europea

Excelentísimos señores eurodiputados de la Comisión de Peticiones del Parlamento:

Vengo a solicitar vuestra intervención para que este Parlamento:

1º. Vete o derogue la Decisión C (2006) 3842 que autoriza la administración de Prozac (fluoxetina) a niños y adolescentes menores de 18 años concedida por la mera petición del fabricante del producto, los Laboratorios Lilly.

2º. Derogue el artículo 6 del Reglamento de la Comisión Europea que permite un funcionamiento anómalo y ajeno a nuestro orden y tradiciones jurídicas como lo es el delegar en el solicitante de la autorización la investigación sobre los beneficios de la medicación por él producida, de sus contraindicaciones y posibles efectos adversos.

3º. Abra una investigación sobre la validez científica de las autorizaciones concedidas por la EMEA a los productos medicinales mediante este aberrante procedimiento.

4º. Establezca un ordenamiento jurídico transparente mediante el cual las autorizaciones para la administración de las sustancias medicinales se concedan mediante estudios, pruebas e investigaciones realizadas por organismos que sean garantía de independencia de la industria farmacéutica. Es innumerable la cantidad de estudios e investigaciones publicadas en los últimos años que establecen que el enorme aumento del uso de antidepresivos que incrementan los niveles de serotonina y que son administrados a menudo en combinación con otros fármacos, que también elevan esos niveles, constituyen una amenaza para la salud y la vida del

paciente y de los cuales la Comisión Europea no ha tomado conocimiento, considerando válido el solo informe del laboratorio fabricante.

En marzo de 2005, dos especialistas de este campo, el Dr. Edward W. Boyer y el Dr. Michael Shannon del Centro Infantil de Boston, advirtieron que más del 85% de los médicos ignoraban el riesgo del síndrome de exceso de serotonina. En su artículo publicado en la Revista de Medicina de Nueva Inglaterra, Boyer y Shannon dieron a conocer un informe obtenido en 2002 a base de llamadas a centros de control de toxicidad en todo EE.UU. Unidos cuyo resultado indicó que en ese año se habían producido 7.349 casos de toxicidad por exceso de serotonina, 93 de los cuales resultaron mortales. En 2005, último año del que se tienen estadísticas disponibles, se reportaron 118 muertes.

Además de los inhibidores de reabsorción de serotonina, como Zoloft, Prozac y Paxil, así como también los inhibidores de reabsorción de serotonina y norepinefrina, como el Effexor, la lista de medicamentos con estos riesgos incluye antidepresivos tricíclicos e inhibidores de monoamino oxidasa, conocidos por sus siglas en inglés MAOI (en castellano IMAOS); analgésicos narcóticos como el fentanil y tramadol; medicamentos vendidos sin necesidad de receta para la tos y el resfriado que contienen dextrometorfan; el anticonvulsivo valproato; triptanos como Imitrex, usados para atender y prevenir migrañas; el antibiótico Xyvox (linezolid); fármacos para combatir la náusea; el fármaco para combatir el mal de Parkinson, L-dopa; el medicamento Meridia para la pérdida de peso (sibutramina); litio; los suplementos dietarios de triptofan, planta de San Juan y ginseng; así como varias drogas incluido el éxtasis, LSD, anfetaminas y ruda.

Si bien el envenenamiento por exceso de serotonina puede ser ocasionado por sobredosis de antidepresivos, con mayor frecuencia es consecuencia de una combinación de un ISRS (inhibidor selectivo de recaptación de serotonina) o un IMAO (inhibidores de la acción de la monoamino oxidasa) con otra sustancia que eleve el nivel de serotonina. Los pacientes que tienen mayor riesgo son los que están sometidos a combinaciones de antidepresivos con fármacos antipsicóticos que a veces se prescriben para tratar casos de depresión resistente. En algunos casos solo hace falta una pequeña dosis de otro fármaco que provoque el exceso de serotonina para ocasionar este síndrome, que puede desencadenarse a cualquier edad, incluidos ancianos y niños.

Ante el aumento de las consecuencias tóxicas producidas por la administración de antidepresivos, el Presidente del Colegio de Farmacéuticos de La Plata, Argentina, ha advertido que actualmente, el único antidepresivo permitido para menores en EE.UU. es Prozac (fluoxetina). No obstante lo cual la FDA ha ordenado la impresión de una etiqueta en los envases de los antidepresivos con la advertencia de que estos aumentan las tendencias suicidas en los adolescentes deprimidos y que, por otra parte, en el Reino Unido ningún

antidepresivo está autorizado para pacientes menores de 16 años. También ha advertido que existen demandas judiciales contra los laboratorios farmacéuticos por ocultamiento de la información de tasas de suicidios en jóvenes que les han sido reiteradamente reclamadas por los organismos de control.

Según la agencia de noticias EFE de Madrid, con fecha 22/07/2006, las autoridades sanitarias de EE.UU. advirtieron que algunos de los medicamentos más populares contra la depresión pueden constituir un peligro mortal para quienes sufren migrañas. La FDA señaló que la combinación de esas medicinas con remedios contra la migraña o el exceso de serotonina, pueden provocar un trastorno llamado síndrome de exceso de serotonina, con el riesgo de causar alucinaciones, aumento del ritmo cardíaco y de los movimientos reflejos y hasta incluso llegar a producir la muerte del afectado. El organismo regulador del Gobierno de EE.UU. también advirtió de que los antidepresivos, como Prozac y Zoloft, consumidos por mujeres embarazadas pueden causar problemas pulmonares en los recién nacidos. Las advertencias sobre los peligros de las medicinas contra la depresión llegan después de haber surgido estudios que indican que los antidepresivos incrementan el riesgo de conducta suicida en niños y adolescentes, advertencia que ya aparece obligatoriamente en las etiquetas de esos fármacos. La FDA estadounidense ha exigido a los laboratorios que coloquen una advertencia sobre este riesgo en los envases de Paxil, Prozac, Zoloft, Symbyax, y sus equivalentes genéricos y en medicamentos para la migraña como Imitrex, Amerge, Axert y otros.

La agencia de noticias Reuters informó desde Washington que la FDA advirtió que quienes padecen migraña enfrentan riesgos muy graves provocados por los antidepresivos más utilizados, concretamente Prozac y Zoloft, que combinados con algunos medicamentos para combatir la migraña conocidos como triptanos pueden derivar en síndrome de exceso de serotonina. La agencia también alertó sobre una posible enfermedad pulmonar letal en los recién nacidos cuyas madres toman antidepresivos durante el embarazo.

GlaxoSmithKline, fabricante del Seroxat, un antidepresivo cuyo principio activo es otro ISRS, la paroxetina, le concedió al Dr. Prakash S. Masand, director del programa de educación médica continua, del Centro Médico de la Duke University de Durham, Carolina del Norte, EE.UU., una subvención, sin restricciones de presupuesto para una investigación cuyo resultado fue publicado con el título Problemas de tolerabilidad y adherencia al tratamiento con antidepresivos en una separata en español de *Clinical Therapeutics* de agosto del 2003. El Dr. Masand, un investigador médico que hace honor a su profesión, comienza el informe resultado de su investigación, considerando que: “A pesar del conocimiento, aceptación y disponibilidad cada vez mayores de antidepresivos eficaces, el diagnóstico y el tratamiento de la depresión continúan siendo inadecuados. Las tasas de recurrencia y recidiva pueden ser de hasta un 80%, los

fracasos terapéuticos son frecuentes (40% a 60%) y hasta un 20% de los pacientes continúan recibiendo tratamiento inadecuado”. Mas adelante, el investigador agrega que “el coste del tratamiento de la depresión se estima en US\$43.700 millones al año tan solo en EE.UU.”

Refiriéndose al mecanismo con el que actúan los antidepresivos, el investigador, además de mencionar las reacciones adversas ya descritas, advierte que “el bloqueo de recaptación de noradrenalina, serotonina y dopamina produce una toxicidad neurológica que puede producir crisis epilépticas”, y que “hasta un 60% de los pacientes que reciben un ISRS (antidepresivo) experimentan una disfunción sexual”. ¿A las agencias europeas y española no les vale este incuestionable, impecable, publicado y conocido estudio que ha sido subvencionado por el fabricante del otro ISRS más difundido? Se trata de un estudio realizado por un investigador médico reconocido por las más grandes empresas farmacéuticas, incluida la propia Lilly, fabricante del Prozac.

En esta publicación el Dr. Masand, además de agradecer la subvención sin restricciones de GlaxoSmithKline, agradece subvenciones de AstraZeneca, Forest Laboratories, Janssen Farmacéutica y Wyeth. Asimismo, informa que ha sido consultor de esos laboratorios y también de Bristol-Myers Squibb C^o y Pfizer Inc., y que además ha sido portavoz de Abbott Laboratories, Lilly y Novartis. Mark Olfson, psiquiatra de la Universidad de Columbia y del Instituto Psiquiátrico del Estado de Nueva York, acababa de concluir un nuevo estudio sobre el riesgo de suicidios en niños y adolescentes tratados con ISRS. En la investigación publicada en *Archives of General Psychiatry*, informaba que se habían suicidado ocho adolescentes y 86 adultos y que habían intentado suicidarse 263 niños y adolescentes y 521 adultos, a todos los cuales se les estaban administrando estos antidepresivos. En el informe afirmaba que el riesgo de suicidios e intentos se incrementaba, entre los 6 y los 18 años, 1,5 veces, si los pacientes habían sido tratados con ISRS. Su conclusión final era que la administración de ISRS conlleva riesgo de suicidio tanto en niños como en adolescentes.

El Dr. Amir Raz, también psiquiatra de la Universidad de Columbia, en un artículo publicado por la revista *PLoS Medicine*, señalaba que no todos los problemas que se presentaban en estas investigaciones estaban relacionados con la dificultad para encontrar una muestra válida del riesgo de suicidios en niños y jóvenes, a los que se les hubieran administrado antidepresivos, sino que “la influencia de la industria farmacéutica impregnaba la ciencia a tal punto que el mensaje transmitido a la prensa popular y al público era habitualmente tergiversado para enfatizar los beneficios por encima de los riesgos”. Raz agregaba que “la presión comercial no era el único 'culpable' y que la responsabilidad también recaía sobre los investigadores ansiosos por promocionar sus últimos descubrimientos”, “todo lo cual llevaba incluso a enturbiar los resultados de las investigaciones”. Raz se manifestó sumamente crítico a este respecto. En ese

mismo artículo denunció también que “la mayoría de los estudios rigurosos para conocer la seguridad y eficacia de los ISRS en adolescentes deprimidos habían sido realizados con posterioridad a que los profesionales de la psiquiatría infantil los hubieran convertido ya en un tratamiento de 'primera línea' con los adolescentes de inocentes e involuntarias cobayas de laboratorio”.

Ahora los ciudadanos de la Unión Europea nos enteramos que el artículo 6 del Reglamento de la Comisión Europea nº 1084/2003 concede al titular del producto cuya autorización solicita, facilitar los datos de la investigación realizada en la que fundamenta su autorización. Ese informe basta para que la EMEA conceda su dictamen favorable y lo pase a la firma de la Comisión Europea. Es un flagrante caso de legalización de la corrupción de la industria farmacéutica que nos hace considerar que la Comisión de la Unión Europea funciona con una falta de transparencia y de eficacia que pone nuestra salud y nuestras vidas en riesgo a merced del objetivo de lucro de la industria farmacéutica que ha sido la responsable, entre otras, del Vioxx y de la monstruosa talidomida y de sus nefastas consecuencias. Los niveles de serotonina en el organismo afectan al funcionamiento vascular, a la frecuencia del latido cardiaco, regulan la secreción de hormonas por parte de la hipófisis, y en consecuencia afectan también al crecimiento, a los niveles de estrógenos y de testosterona, inhiben la secreción gástrica y estimulan el desarrollo de la musculatura lisa. Nada se sabe de los efectos adversos que pueden provocar los ISRS, como el Prozac, en relación a esas funciones fisiológicas y sobre el resto del organismo.

En un mundo cada vez más globalizado y transnacional, los gobiernos nacionales, e incluso los organismos internacionales, conviven con fuerzas económicas que poseen, cuando menos, el mismo poder e influencia que estos en la vida cotidiana de sus ciudadanos, pero que lo ejercen fuera de todo control. El mercado, cuando se mueve exclusivamente por los objetivos del éxito y de los beneficios económicos particulares, olvidándose de la libertad, la justicia, el bienestar social y la salud de sus ciudadanos, no constituye un complemento útil a la democracia, sino una alternativa paralela que actúa sin rendir cuentas a nadie y que acaba sustituyendo a la política y determinando nuestras formas de vida de una manera que debe considerarse inaceptable y totalitaria.

Las decisiones de la FDA han sido puestas en cuestión por sus propios directivos, sobre todo a partir de sentirse involucrados en el tremendo escándalo del Vioxx y actualmente por el Informe del Instituto de Medicina, organismo asesor y de control del gobierno de los EE.UU. en materia de sanidad, con el cual la FDA se vio obligada a contratar un estudio por el cual ha tenido que pagarle tres millones de dólares. El informe pone en descubierto que la mayor deficiencia de su funcionamiento es que la principal fuente de financiación de la FDA son los millones de dólares que las empresas farmacéuticas le aportan para que acelere el proceso de revisión y aprobación de sus productos, lo cual influye en la capacidad de independencia con la que deberían

trabajar los investigadores de la FDA. Esta corrupción institucionalizada nos debería permitir hacer una seria valoración de la validez de las autorizaciones de la FDA y en consecuencia de las de la Agencia Europea del Medicamento y de las agencias nacionales, como la española, que se apoyan en los corruptos informes de la FDA. En 2004, el periódico francés, *Le Figaro*, publicó una nota titulada “Medicamentos, la crisis de confianza.” Fue a raíz de que uno de los miembros de la FDA, el Dr. David Graham, había denunciado públicamente que ese organismo fiscalizador era “incapaz de proteger a Norteamérica de otro Vioxx”.

El gran escándalo se había desencadenado al verse obligado a reconocer el laboratorio fabricante de las consecuencias nocivas y mortíferas de su producto y a satisfacer las millonarias demandas de los afectados. En su denuncia el Dr. Graham citó otros medicamentos que podrían presentar riesgos, mencionando concretamente el Crestor, un anticolésterol fabricado por AstraZeneca, el Serevent, un antiastmático de GlaxoSmithKline, el Meridia de Abbott para combatir la obesidad, el Bextra de Pfizer contra la artrosis y el Accutane de Roche contra el acné. Inmediatamente y también públicamente, su superior jerárquico, el Dr. Steven Galson, lo contradujo, calificando de irresponsables las acusaciones de su colega, calificándolas de estar fundadas en estudios “científicamente podridos” y en “estimaciones estadísticamente inaceptables”. Pero, pocos días después, la FDA se sintió obligada a emitir un comunicado en el que se informaba que “se volverían a analizar seriamente los efectos secundarios de los medicamentos” denunciados por el Dr. Graham.

A raíz de todo esto, actualmente la fiscalizadora FDA está siendo a su vez fiscalizada por varias comisiones del Senado que investigan su eficacia en el control y autorización de los medicamentos. El escándalo provocado por los efectos secundarios graves de medicamentos a los que ha tenido que cancelar la autorización concedida, prohibir su comercialización y exigir su retirada del mercado, como han sido los casos del Vioxx (Merck Sharp & Dome), del Cholstat (Bayer), del Redux y del Ponderal (Servier), confirma la denuncia del Dr. Graham, hace sospechosa la “irresponsabilidad” de su superior, el Dr. Galson, pero ratifica además la afirmación inicial del primero, de que la FDA es incapaz de proteger a EE.UU. de la desidia y voracidad de la industria farmacéutica. ¿Será capaz la Agencia Europea del Medicamento de protegernos a los europeos de esa desidia y esa voracidad? ¿Será capaz la Agencia Española del Medicamento de protegernos de esos riesgos? ¿Acabaremos los denunciantes de esta corrupción cosidos a puñaladas como Pequito en Portugal, que se atrevió a denunciar los procedimientos de las multinacionales farmacéuticas? Quizás el Parlamento Europeo, siguiendo en este caso el buen ejemplo del senado norteamericano, debiera tomar serias cartas en un tema tan vital para el conjunto de los ciudadanos, investigar los procedimientos que se utilizan para conceder la autorización de medicamentos, derogar la reglamentación vigente, establecer que los medicamentos para ser autorizados deben ser

previamente objeto de una investigación realizada por científicos libres de toda sospecha, cuyo costo debe ser pagado anticipadamente por la empresa solicitante y quitarle toda posibilidad de inmiscuirse a la Dirección General de Empresa e Industria en temas que corresponden a la Dirección General de Salud y Protección del Consumidor. Si yo solicito patentar un invento, no basta con mi informe. El dictamen le corresponde al organismo respectivo. Y debo pagar por el solo acto de mi solicitud. Si solicito una licencia de obra o construcción debo pagar por mi solicitud, no bastará con mi informe de viabilidad o de impacto medio-ambiental. El dictamen lo expedirá el organismo pertinente. El artículo 6 del Reglamento mencionado constituye una anomalía en el orden jurídico de las instituciones europeas y de las sociedades democráticas en las que vivimos.

GlaxoSmithKline ha sido acusada en junio de 2004 por Eliot Spitzer, [entonces] procurador general del estado de Nueva York, de ocultar efectos secundarios graves del antidepresivo Paxil, el antidepresivo rival del Prozac. A raíz de tantos escándalos el Comité Internacional de Revistas Médicas (ICMJE) ha lanzado un solemne llamado al registro previo de todos los ensayos clínicos. Las revistas asociadas se han comprometido a no publicar los resultados de ensayos que no hayan cumplido con ese requisito. Me temo que la multinacional de las farmacéuticas tenga más poder que las revistas, que la FDA, y que las agencias Europea y española del medicamento. Al menos así lo han hecho sentir hasta el momento.

Un estudio publicado en el Journal of the American Medical Association detectó que 2.216.000 americanos quedan permanentemente discapacitados o pasan algún tiempo en el hospital a consecuencia de los efectos adversos de algún medicamento (JAMA, 1998; 279: 1200-5). Esta cifra no incluye a tantos otros que son víctimas de reacciones adversas que no los discapacitan permanentemente ni tampoco a aquellos que han sido tratados como pacientes externos.

Un estudio realizado por el Institute of Medicine (IOM) en relación a pacientes que fallecieron durante su internamiento en un hospital norteamericano, arribó a la conclusión de que las muertes que causaban las recetas médicas eran “como un sigiloso asesino que nunca atraía los titulares de prensa, no interesaba a políticos ni a las estrellas del pop”. Según este estudio, en EE.UU. mueren un mínimo de 225.000 personas como consecuencia directa de la mala administración de la medicina convencional, convirtiéndola en el tercer mayor asesino de Occidente, por detrás de las enfermedades cardíacas y del cáncer. Estos números solo incluyen las muertes y no toman en cuenta el número de perjudicados por los efectos secundarios adversos que pueden llegar a ser graves y minusvalidantes (American Family Physician, 1997;56: 1781-8).

El Dr. Vernon Coleman, afirma que “se puede estimar con certeza que, como mínimo, el 12% de la investigación científica realizada por los laboratorios, es

fraudulenta” (Betrayal of trust, European Medical Journal, 1994). Un estudio publicado en 1998 en el New England Journal of Medicine reveló que el 96% de los autores de los documentos de investigación, cuyo estudio favorecía a algunos fármacos para el corazón, tenían lazos económicos con los fabricantes. Un estudio publicado en los Annals of Internal Medicine reveló que el 98% de los estudios farmacológicos subvencionados por empresas, publicados en revistas entre 1980 y 1989, promovieron conclusiones positivas sobre los fármacos de las empresas promotoras.

El International Herald Tribune del 06/05/05 publicó una nota denominada “Críticas parlamentarias a la industria farmacéutica británica” en la que la redactora Anne-Lise Berthier informa acerca de un informe severamente crítico de la Comisión de Salud de la Cámara de los Comunes a la influencia que ejerce la industria farmacéutica en el Reino Unido, estimando que la utilización de esa influencia ha conducido a la creciente medicalización de la sociedad, haciendo extensiva la crítica a los profesionales de la salud y a los organismos fiscalizadores, incluido el Departamento de Salud, equivalente a nuestro Ministerio de Sanidad. Para hacer frente a los riesgos que estas prácticas entrañan para la salud de la población, proponen una serie de medidas cuyo cumplimiento y eficacia merecen las mismas dudas que las expuestas al final del párrafo anterior. El informe de la Cámara de los Comunes, de 126 páginas puede ser consultado en:

www.publications.parliament.uk

De acuerdo con las advertencias sobre el Prozac, hechas públicas por su fabricante Eli Lilly, entre un 10 y un 15% de los pacientes en los ensayos clínicos iniciales informó haber experimentado ansiedad e insomnio, mientras que un 9%, sobre todo entre los pacientes excesivamente delgados, mencionó pérdidas de peso y anorexia. En un estudio, el 13% de los pacientes perdió más del 5% de su peso corporal. En otras palabras, uno de cada diez pacientes experimentó los mismos síntomas que el fármaco pretendía curar.

Está comprobado que el Prozac afecta prácticamente todos los sistemas del organismo: nervioso, digestivo, respiratorio, cardiovascular, músculos y huesos, urogenital, piel y apéndices. Sus efectos secundarios incluyen sobre todo alteraciones de la visión, palpitaciones, manía/hipomanía, temblores, síntomas gripales, arritmia cardíaca, dolores de espalda, urticaria, sudores, náuseas, diarrea, dolores abdominales y pérdida del deseo sexual. Entre sus efectos menos corrientes se encuentran el comportamiento antisocial, visión doble, pérdidas de memoria, cataratas o glaucoma, asma, artritis, osteoporosis, sangrado estomacal, inflamación renal e impotencia, aunque muy rara vez también produce sueños anormales, agitación, convulsiones, delirios y euforia. Durante la retirada del fármaco se requiere “una cuidadosa supervisión, ya que se pueden descubrir casos de depresión grave, así como los efectos del exceso de actividad crónica”. Hay numerosos informes sobre casos de suicidio tras la retirada del fármaco (Journal of The American Academy of Children

& Adolescent Psychiatry 1987;26:56-64). La actividad física ejercida habitualmente, la luz del sol, y la ingestión de carnes, huevos y quesos, estimulan la producción de serotonina indispensable para una buena calidad de vida y la formación de nuevas neuronas, con la misma eficacia que se obtiene por la ingestión de IRSS, pero sin ninguno de los graves síntomas adversos que pueden provocar estos primeros.

Se está concediendo a los profesionales médicos autorización para decidir cuáles de nuestras ideas o conductas deben ser rotuladas, diagnosticadas, tratadas, medicadas e incluso drogadas con el beneplácito de la Comisión Europea. El sistema democrático, tan trabajosamente conquistado, corre el riesgo de estar dando paso, muy veladamente, a un nuevo tipo de estado totalitario que pretende clasificar a niños y jóvenes en adictos, angustiados, depresivos, fóbicos, anoréxicos, bulímicos, atacados de pánico, bipolares, asmáticos,

epilépticos, hiperactivos, etcétera; y someterlos a medicaciones segregacionistas y minusvalidantes, que borran de un plumazo los derechos y libertades individuales por cuya conquista han luchado e incluso sacrificado sus vidas generaciones enteras de seres humanos que sentaron las bases de la sociedad democrática en la que vivimos.

Vengo a comparecer a Bruselas ante esta Comisión de eurodiputados del Parlamento Europeo en representación de la Plataforma contra la Medicalización de la Infancia para defender la dignidad humana, la libertad, la democracia y los derechos del hombre, y en particular de las futuras generaciones, que están corriendo el riesgo de ser reemplazados por los derechos del mercado representado por las multinacionales.

Muchas gracias por la oportunidad que me habéis brindado de presentar este alegato y esta solicitud.

Estados Unidos

Ejecutivos de compañías farmacéuticas ayudarán en la dirección de la Fundación Reagan-Udall ligada a la FDA

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Drug firm execs to help lead FDA foundation, *The Associated Press*, 20 de noviembre de 2007.

Se han nombrado ejecutivos de las farmacéuticas Johnson and Johnson y Genzyme para dirigir junto con otras personas la Fundación Reagan-Udall, una organización público-privada cuyo fin es la investigación de medicamentos y productos alimentarios para mejorar la supervisión de los productos regulados por la FDA. La nueva Fundación crea una extraña y estrecha relación entre el sector privado y la FDA.

La semana pasada la FDA dio a conocer los nombres de las personas que conforman la junta directiva de la Fundación Reagan-Udall. Además de J&J y Genzyme, otros representantes de la industria en la junta directiva incluyen ejecutivos de la General Electric, compañía que fabrica aparatos médicos, y la Asociación de Fabricantes de Comestibles (Grocery Manufacturers Association) cuyos miembros incluyen Hormel Foods Corp. y Kellogg. Por ley por lo menos cuatro miembros de la junta proceden de las industrias reguladas por la FDA.

El resto de los 14 integrantes de la junta directiva son académicos, profesionales de la salud, personas que pertenecen a asociaciones sin ánimo de lucro y de defensa de consumidores. Ningún miembro del gobierno tiene voto en la junta directiva de la Fundación que se creó como resultado de la reforma de la FDA que se llevó a cabo en septiembre del 2007.

Mark McClellan, quien fue comisionado de la FDA, será el presidente de la junta directiva. McClellan se fue de la FDA en 2004 para pasar a dirigir hasta el 2006 Medicare y Medicaid. Desde entonces ha sido investigador en el

Brookings Institution y en el American Enterprise Institute [a], los dos en Washington.

Aunque la Fundación Reagan-Udall está afiliada a la FDA, sus fondos provendrán de donaciones y del sector privado. La responsabilidad de la junta directiva es decidir el uso de esos fondos a investigadores en el sector público, privado y académico. Una de las primeras actividades de la junta directiva será preparar el reglamento de funcionamiento de la Fundación, incluyendo la recaudación y distribución de fondos.

Los defensores de los consumidores y algunos legisladores han criticado la Fundación. Según ellos, permitir que el sector privado financie la investigación que después utilizará el gobierno para tomar decisiones puede aumentar la influencia que el sector privado ejerce sobre la débil FDA.

A principios de noviembre, la representante de la Cámara Baja Rosa DeLauro escribió al comisionado de la FDA expresando su preocupación por “la posible presión que la investigación financiada por la Fundación puede tener en el personal de la FDA.” En particular, DeLauro preguntaba cómo podría la FDA juzgar objetivamente los productos que venían con un anexo de investigación de la Fundación. DeLauro no ha recibido todavía una respuesta.

Nota de los editores:

- a. El American Enterprise Institute es un centro neo-liberal de investigaciones socio-económicas y políticas.

FDA envía una advertencia a GlaxoSmithKline por publicidad engañosa de Tykerb

Editado por Boletín Fármacos de: La Food and Drug Administration critica a GlaxoSmithKline por minimizar

riesgos de su oncológico Tykerb, *Networkmedia*, 27 de noviembre de 2007.

El organismo regulador de los EE.UU. realizó una fuerte crítica a la farmacéutica británica GlaxoSmithKline por minimizar los riesgos de su droga oncológica para el tratamiento del cáncer de mama tipo HER2+, Tykerb (lapatinib), exagerando sus beneficios en material promocional enviado a médicos especialistas norteamericanos.

La FDA, a la vez, solicitó formalmente a la compañía que detenga la entrega de ese material y desarrolle un plan para corregir sus mensajes antes del 6 de diciembre. Según la agencia, GSK omitió información clave sobre la administración del producto en mujeres embarazadas, pacientes con patologías hepáticas y cardíacas.

Nota de los editores: La carta de advertencia de la FDA se encuentra disponible en inglés en: http://www.fda.gov/cder/warn/2007/Tykerb_wl.pdf

Una práctica de la industria farmacéutica ante los tribunales

Boletín Fármacos, 9 de enero de 2008

Las compañías farmacéuticas usan los registros de las recetas de medicamentos para monitorear las conductas prescriptivas de los médicos. En base a la información que obtienen, las compañías deciden cuidadosamente como recompensar a los médicos con regalos, invitaciones para dar conferencias y otros atractivos premios que sirven para reforzar las prácticas prescriptivas de los mismos.

En 2007, un tribunal de distrito en el estado de New Hampshire invalidó una ley que prohíbe obtener datos de los registros de las recetas para efectos de marketing. Ahora el abogado Sean Flynn, subdirector del programa de Justicia, Información y Propiedad Intelectual de la Facultad de Derecho de American University en Washington, apelará la decisión ante un tribunal distrital de apelación en Boston alegando que la afirmación hecha por la industria farmacéutica de su derecho basado en la primera enmienda constitucional de acceder a los registros corte no es correcta [a].

Nota de los editores:

- a. La primera enmienda a la Constitución de EE.UU. afirma, entre otras cosas, que el Congreso no puede limitar la libertad de palabra o de la prensa.

Ensayos y tribulaciones ¿Cómo la FDA no consigue supervisar adecuadamente los experimentos en humanos?

Traducido por Boletín Fármacos de: *Trials and tribulations: How the FDA Fails to Adequately Oversee Human Experiments, Worst Pills Best Pills Newsletter*, noviembre de 2007.

En las últimas décadas, la medicina moderna ha pasado de la terapia basada en la experiencia anecdótica de médicos individuales respetados a la recogida sistemática de datos en experimentos llamados ensayos clínicos. En general, ésta es una tendencia positiva. Las observaciones personales pueden verse afectadas por el sesgo personal y pueden omitirse fácilmente pequeños beneficios o efectos secundarios raros. Pero, ¿qué pasa si se produjo una supervisión inadecuada de estos ensayos con el posible detrimento de los pacientes en estos estudios? Un informe de septiembre de 2007 del Inspector General (IG) del Departamento de Salud y Servicios Humanos (disponible online en la dirección <http://www.oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-06-00160.pdf>) sugiere que ésta no es una mera cuestión retórica; es la realidad actual, incluso cuando docenas de miles de estadounidenses contribuyen anualmente con sus organismos a la ciencia. Recientemente, *The Washington Post* habló de una mujer de 36 años, por lo demás sana, que falleció en una prueba de fase inicial de un virus modificado genéticamente para su artritis.

El informe del IG sólo se centra en un número limitado de experimentos en humanos: ensayos clínicos dentro del ámbito de la FDA. La FDA tiene jurisdicción sobre cualquier ensayo que pueda respaldar una solicitud de comercialización de un producto.

Aquí las preguntas importantes son “¿qué sabe la FDA? y ¿cuándo lo sabe?” Las respuestas son muy claras: no mucho y muy tarde.

Lo que el informe dice es que la FDA no sabe: “es incapaz de identificar todos los ensayos clínicos en curso”, “es incapaz de identificar todos [los comités éticos]” y sus bases de datos “no realizan un seguimiento continuo de la información que se recopila durante las inspecciones”.

Mucho de lo poco que la agencia sabe se basa en las inspecciones in situ. Pero el informe del IG estimó que la FDA sólo inspeccionó el 1% de los centros donde se llevaron a cabo ensayos clínicos en los años fiscales 2000 a 2005, e incluso estos no se dedicaron principalmente a la protección de los sujetos humanos. Como podría esperarse de una agencia cuya principal misión es la evaluación del producto, el énfasis de las inspecciones se dirige a la calidad de los datos, no a la ética. Por si esto no fuera poco, la mayoría de las inspecciones se producen después de que finalice el estudio, demasiado tarde para realizar algún cambio que pueda aumentar la protección de los voluntarios.

¿Y qué pasa si estas inspecciones detectan infracciones? Las violaciones que detectan los inspectores en los centros donde se hacen los ensayos, las minimizan los directivos de alto rango en Washington. En el centro de fármacos de la FDA, por ejemplo, un asombroso 68% de las infracciones más graves fueron minimizadas, mientras que sólo el 26% de las infracciones menos graves fueron exageradas.

Incluso entonces, la FDA hace poco para imponer el cumplimiento de las sanciones. Su instrumento principal es la Carta de Advertencia, pero el cumplimiento es voluntario. Por supuesto, la FDA no puede determinar consistentemente si la infracción ha sido corregida porque la agencia no puede realizar un seguimiento de las inspecciones de forma adecuada. Es un círculo vicioso.

Las personas que están dispuestas a asumir riesgos para beneficiar la ciencia y la sociedad merecen respeto, incluso honor y, desde luego, protección. Estas personas tienen derecho a un sistema que pueda supervisar los ensayos clínicos y que pueda corregir las deficiencias antes de que sea demasiado tarde. Lo que tienen en su lugar es un sistema que está más interesado en los datos que se generan que en su bienestar.

Ocultan que los antidepresivos no son tan eficaces

Editado por Boletín Fármacos de: *La Nación* (Argentina), 18 de enero de 2008, en base a la nota de Benedict Carey, *The New York Times*, 17 de enero de 2008.

Los laboratorios fabricantes de antidepresivos, como el Prozac (fluoxetina) y Paxil (paroxetina), jamás publicaron los resultados de cerca de un tercio de los ensayos clínicos que hicieron para obtener la aprobación de esos medicamentos, por lo que engañaron así, deliberadamente, a médicos y consumidores sobre su verdadera efectividad. Así lo reveló un estudio publicado ayer en la revista *The New England Journal of Medicine*.

En los estudios clínicos publicados sobre antidepresivos, cerca del 60% de las personas que los tomaban reportó obtener un alivio significativo de la depresión, en comparación con alrededor del 40% de aquellas que tomaron píldoras de placebo. Pero si se incluyen los estudios clínicos menos positivos, no publicados, las ventajas se desvanecen: los antidepresivos son mejores que los placebos solo por un modesto margen, concluyó el citado informe.

Estudios previos habían hallado una tendencia similar al reportar los resultados positivos en una amplia variedad de medicamentos, y muchos investigadores han cuestionado la supuesta efectividad de los antidepresivos. Pero este nuevo análisis, que revisó datos de 74 estudios clínicos con 12 medicamentos distintos, es el más profundo realizado hasta la fecha. Y documenta una gran diferencia: mientras que el 94% de los estudios con resultados positivos llegó a ser publicado, solo el 14% de aquellos que obtuvieron resultados decepcionantes o inciertos lo logró.

Los hallazgos seguramente avivarán el continuo debate sobre como la información que se reporta de los estudios clínicos. En 2004, después de revelaciones de que no se publicaban los resultados negativos de estudios clínicos con antidepresivos, un grupo de revistas líderes acordó

dejar de publicar los ensayos clínicos que no se registraran en una base pública de datos.

Los grupos comerciales que representan a las principales farmacéuticas del mundo anunciaron que sus compañías miembros comenzarían a difundir más información sobre sus estudios más rápidamente, en su propia base de datos: www.clinicalstudyresults.org. Y el año pasado, el Congreso estadounidense aprobó una ley que expande el tipo de ensayos clínicos y la cantidad y detalles de la información que se debe reportar en www.clinicaltrials.gov, una base pública de datos de la Biblioteca Nacional de Medicina de ese país. La página web de la FDA, ofrece un acceso limitado a recientes revisiones de ensayos clínicos, pero los críticos dicen que es muy difícil de “navegar”.

“Este es un estudio muy importante por dos razones,” afirmó el Dr. Jeffrey M. Drazen, editor de *The New England Journal of Medicine*. “La primera es que cuando uno prescribe un medicamento, uno quiere estar seguro de que cuenta con la mejor información posible; uno no lo haría si solo conociera un tercio de la verdad sobre un medicamento.” La segunda, continuó el Dr. Drazen, es que “debemos ser respetuosos con las personas que participan de un estudio clínico”. “Ellos asumen algún riesgo al ingresar en el estudio ¿Y luego la compañía farmacéutica esconde la información?”, se preguntó. “Este tipo de cosas hace nos enfrentemos con determinación a estos hechos.”

Alan Goldhammer, vicepresidente adjunto de asuntos reguladores de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, dijo que el nuevo estudio no menciona que la industria y el gobierno ya han dado pasos para que la información de los estudios clínicos sea más transparente. “Todo esto se basa en información previa a 2004, y desde entonces hemos acabado con el mito de que las compañías tienen algo que esconder,” añadió Goldhammer.

En el estudio, un grupo de investigadores identificó todos los estudios clínicos sobre antidepresivos enviados a la FDA entre 1987 y 2004. Los ensayos involucraron a 12.564 pacientes para estudiar la eficacia y seguridad entre otros de Prozac (fluoxetina) de Eli Lilly; Zoloft (sertralina) de Pfizer, y Effexor (venlafaxina) de Wyeth.

Los investigadores obtuvieron datos no publicados de los medicamentos aprobados más recientemente a través de la página web de la FDA. Para medicamentos más viejos, consiguieron copias de estudios no publicados a través de colegas o valiéndose de la Ley de libertad de la información [a]. Luego contrastaron todos los estudios con los estudios que se encuentran en la base de datos de estudios publicados, y también escribieron a las farmacéuticas preguntando si determinado estudio había sido publicado.

Descubrieron que 37 de 38 estudios que la FDA consideró positivos fueron publicados en revistas médicas. Esa agencia consideró otros 36 estudios como negativos o no convincentes, y de esos solo 14 fueron

publicados. Pero 11 de estos 14 “comunicaban resultados positivos” que no coinciden con los resultados de la revisión que había hecho la FDA de esos estudios, dijo el autor principal del artículo del *New Journal of Medicine*, el Dr. Erick H. Turner, psiquiatra y ex revisor de la FDA.

Turner dijo que la publicación selectiva de los estudios favorables predispone a decepcionar a los pacientes. “La conclusión es que las personas que estén considerando tomar un antidepresivo deberían ser más prudentes al tomarlos -aclaró-, “y no asombrarse si no funcionan la primera vez, y ni pensar que ellos tienen algún problema por el que el medicamento no produce los resultados esperados.” En cuanto a los médicos, concluyó, “terminan preguntándose: “¿Cómo puede ser que estos medicamentos funcionen tan bien en los estudios, pero yo no esté obteniendo esa respuesta?”.

El Dr. Thomas P. Laughren, director de la División de Productos Psiquiátricos de la FDA, dijo que desde hace tiempo la agencia conoce que se suelen publicar más frecuentemente los estudios favorables. En una entrevista dijo: “Es un problema contra el que hemos luchado durante varios años. No tengo ninguna objeción a que se permita un acceso completo a todos los datos de los ensayos clínicos; nuestro problema es cómo se puede publicar en un inserto toda la información que debe acompañar a muchos medicamentos.”

El Dr. Donald F. Klwin, profesor emérito de psiquiatría de la Universidad de Columbia, dijo que los fabricantes de medicamentos no son los únicos que no tienen interés en publicar resultados de estudios que no contienen resultados positivos. Las revistas y los autores de los estudios también suelen desechar esos estudios. “Si esos son tus datos y no fueron los que esperabas, bueno, entonces no nos debemos sorprender que algunos investigadores no los quieran publicar,” añadió.

Nota de los editores:

- a. Esta ley hace posible que cualquier ciudadano pueda obtener cualquier documento que ha sido recogido por o entregado al gobierno, excepto aquellos que están clasificados por razones de seguridad nacional. En este caso, el documento se entrega eliminando aquella información que el gobierno considera que si se hace pública puede tener consecuencias negativas para la nación.

El Congreso estudia los resultados de un ensayo con medicamentos para el colesterol (ezetimibe)

Traducido por Boletín Fármacos de: Alex Berenson, Trial of cholesterol drug get house scrutiny, *The New York Times*, 12 de diciembre de 2007.

Un comité del Congreso está investigando a Merck y Schering-Plough por su manejo del ensayo clínico con Zetia (ezetimibe), su medicamento de grandes ventas contra el colesterol.

El martes, el Comité de energía y comercio del Congreso solicitó más información sobre el atraso en la publicación de los resultados del ensayo, que se completó en abril 2006 y cuyos resultados no se han hecho públicos.

Los dos miembros de mayor poder en el comité escribieron una carta a Merck y Schering solicitándoles que se comunicaran con los investigadores y diciendo que las dos compañías deberían guardar documentos importantes sobre el ensayo Enhance.

Científicos independientes piensan que Enhance es crucial porque es el primer ensayo que demostrará si la capacidad de Zetia para disminuir el colesterol tiene beneficios biológicos para los pacientes. Los resultados también pueden ayudar a responder preguntas sobre la seguridad de Zetia.

Zetia y Vytorin están entre los medicamentos de venta con receta más utilizados. Cada semana se venden un millón de recetas en el mundo por un valor de US\$5.000 millones anuales. Pero, comparado con otros hipocolesterolemiantes, hay mucha menos evidencia de su seguridad y efectividad.

La carta firmada por dos demócratas del estado de Michigan, John D Dingell -presidente del Comité- y Bart Stupack -presidente del subcomité de monitoreo e investigaciones-, decía “nos preocupa el retraso en la publicación de los resultados del estudio”.

La carta solicitaba a las compañías que entregaran sus informes al comité antes del 25 de diciembre.

Lee Davies, vocero de Schering, dijo que las compañías no habían recibido oficialmente la carta y no podían ofrecer ningún comentario. Schering y Merck promueven conjuntamente Zetia y Vytorin, y se dividen las ganancias a partes iguales.

En ensayo Enhance incluyó a 720 pacientes con niveles de colesterol muy altos, y tenía como objetivo demostrar que la combinación de Zetia con otros medicamentos contra el colesterol más antiguos reduciría el crecimiento de placa en las arterias en mayor proporción que los medicamentos más antiguos cuando se utilizan solos.

Los cardiólogos consideran que el crecimiento de la placa es un marcador del riesgo de ataque cardíaco y tromboembolismo. Si el ensayo revelase que los pacientes tratados con Zetia no experimentan una reducción en el crecimiento de la placa, los resultados podrían cuestionar la efectividad de Zetia.

Se esperaba que Schering y Merck publicaran los resultados del estudio durante una conferencia en la primavera de 2007, pero lo pospusieron hasta el otoño. El mes pasado, después de recibir críticas de los cardiólogos, dijeron que revelarían los resultados en marzo 2008. Las compañías dijeron que todavía no sabían si el medicamento había dado buenos resultados o había fracasado.

Zetia, cuyo nombre genérico es ezetimibe, es un hipocolesterolemiante nuevo que actúa en forma diferente a otros medicamentos hipocolesterolemiantes como el Lipitor. Los medicamentos como el Lipitor, llamados estatinas, reducen la capacidad del hígado de producir colesterol, mientras que Zetia limita la absorción de colesterol.

Los médicos con frecuencia prescriben Zetia con estatinas en dosis bajas, como alternativa a dosis altas de estatinas. Algunos pacientes no quieren dosis elevadas de estatinas porque producen dolores musculares.

Algunos cardiólogos reconocidos, incluyendo el Dr. Steven Nissen, el jefe de medicina cardiovascular de Cleveland Clinic, están preocupados porque piensan que Zetia no da tan buenos resultados como las estatinas, que según él proporcionan beneficios adicionales.

Otros médicos no están tan intranquilos. Se ha comprobado que Zetia disminuye las LDL, o colesterol malo, en un 15-20%. Los medicamentos que reducen el colesterol también reducen la incidencia de ataques de corazón, y no hay razones para pensar que Zetia va a ser diferente, dijo el Dr. Michael Crawford, jefe interino de cardiología en la Universidad de California, San Francisco.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver “Ezetimibe: Cardiólogos cuestionan el atraso en la publicación de la información sobre hipocolesterolemiantes” en la esta misma Sección, apartado de noticias Generales y “Nuevos cuestionamientos entorno al tratamiento del colesterol” en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos donde se comenta el reciente anuncio de Merck y Shering-Plough sobre el ensayo Enhance. Según dieron a conocer Vytorin (ezetimibe + simvastatina) no había reducido el crecimiento de la placa arterial; de hecho, los pacientes tratados con el medicamento tenían mayor crecimiento de la placa que los que solo recibieron tratamiento con Zocor (simvastatina). Además retoma el debate en torno a uno de los principios más importantes en cardiología: disminuir los niveles de colesterol siempre es beneficioso.

Hoodia: El último de una serie de fraudes dietéticos

Traducido por Boletín Fármacos de: Hoodia: The Latest in a String of Diet Pill Scams, *Worst Pills Best Pills Newsletter*, octubre de 2007.

Tal y como Thomas Hardy dijo, algunas cosas nunca cambian. Cuando el suplemento dietético efedra fue retirado finalmente del mercado en el año 2003, los especialistas en salud pública suspiraron aliviados. El producto se asoció a más muertes que todos los demás suplementos dietéticos juntos.

Pero donde algunos vieron un éxito tardío, otros vieron la oportunidad de beneficiarse. Tan pronto como el

producto se retiró de las estanterías de los supermercados, aparecieron nuevos suplementos “sin efedra”. El objetivo: el 33% de los estadounidenses que, según las encuestas nacionales, se estima que son obesos. De repente, la naranja amarga, el té verde y las algas verde-azules, anteriormente entre los últimos de la lista de los suplementos dietéticos más vendidos, se pusieron de moda. Ninguno ha demostrado su eficacia.

Si el colorido del producto no fuera suficiente para incitar la venta del producto, siempre hay un color local. Una marca de zumo de noni, otra panacea no demostrada para la obesidad, se comercializó como “un descubrimiento exótico para la salud procedente de la Polinesia Francesa”. Su etiqueta representa a un nativo con el pecho descubierto y un corte de pelo a lo mohicano comiendo la fruta.

El nuevo fenómeno dietético, hoodia gordonii, sigue el mismo cliché. Esta vez, el hombre con el torso desnudo blandiendo el producto que contiene hoodia Desert Burn es “Sean – un bosquimano sudafricano y nuestro amigo”. (Nota para los fabricantes de hoodia: El término etnográfico correcto es San, no bosquimano). La página web también representa un San atravesando el desierto con un taparrabos, una escena que recuerda a la película de 1984 Los dioses deben estar locos, la última vez que los san penetraron en la cultura americana. De hecho, la mayoría de los San visten al estilo de las películas del western y con frecuencia sólo llevan taparrabos cuando los turistas y los periodistas les visitan en sus pobres aldeas.

Otro enfoque para promocionar un producto: el aval de una firma impresionable. En un informe de 2004, Lesley Stahl de 60 Minutes declaró que hoodia le había quitado el apetito y que la succulenta fruta sudafricana “tenía la textura de un pepino, pero no estaba mala”. Tom Mangold de la cadena BBC estaba de acuerdo: “Ni siquiera pensábamos en la comida. Nuestros cerebros realmente nos decían que estábamos llenos. Fue un gran engaño”.

Un gran engaño, en verdad. No hay una pizca de evidencia en la literatura médica de que este producto funcione en humanos. Un estudio ha identificado algunos impactos mínimos sobre el cerebro de ratas de laboratorio, y otras 15 ratas de laboratorio a las que se les dio hoodia parecieron mantener el peso estable mientras un grupo control de seis ratas a las que no se les dio el suplemento ganaron miligramos, pero hay un largo camino hasta perder una talla.

Pero con la exigencia de los consumidores de hoy en día, la simple promoción exagerada de un comprimido con un suplemento dietético sin eficacia probada no es suficiente para aumentar la cuota de mercado. Por ello, sólo desde Desert Burn Industries, uno puede comprar zumo de hoodia (en un cuentagotas), batido de hoodia, café con hoodia y las siempre populares barritas de frutas con hoodia. El último producto en este mercado superpoblado son los parches de hoodia, que permiten la

absorción del producto a través de la piel. Dudamos que el San se lo tomara de la misma forma.

Hablando del San, el grupo ha contratado un abogado que intenta asegurar al grupo una fracción de las ventas internacionales de los productos con hoodia. Ésta es una reacción contra la biopiratería en la cual los intereses corporativos explotan los productos utilizados por los indígenas durante siglos. “El San se desprenderá finalmente de cientos de años de opresión, pobreza, aislamiento social y discriminación”, manifestó el abogado. “Crearemos una fundación financiada con las beneficios de hoodia y los niños se unirán a la clase media sudafricana en nuestro tiempo”. El regreso de los nativos, podría haber sugerido Thomas Hardy.

Además de los miembros de la profesión legal, la fabricación de hoodia ha atraído la atención de los reguladores de la FDA estadounidense. Cinco fabricantes de hoodia han recibido cartas de la agencia en las que se les notifica que sus reclamos sobre la eficacia de sus

productos han convertido sus suplementos dietéticos en nuevos fármacos comercializados ilegalmente. Otros han observado que la supuesta cantidad de hoodia que contiene el producto supera de largo la cantidad disponible en el sur de África; la planta se considera en peligro de extinción. El desequilibrio entre la oferta y la demanda parece haberse estirado de una forma predecible: hay informes de productos que muestran que no contienen hoodia.

La hoodia es una más de una larga serie de fraudes de suplementos dietéticos perpetrados últimamente contra el consumidor estadounidense. Desde que los suplementos dietéticos fueron desregulados por la Ley de Salud en Suplementos Dietéticos y Educación de 1994, el mercado ha estado repleto de productos milagrosos no probados, a la caza del cliente, y que explotan las legítimas inquietudes de salud de las personas con obesidad en particular. Como podría haber dicho Paul Simon, “¿sólo la hoodia piensa que te están engañando?”

Asia y África

Nigeria: Continúan las actuaciones contra Pfizer
Editado por Boletín Fármacos de: Nigeria actúa contra Pfizer por pruebas ilegales de un medicamento, *EFE* (España), 26 de diciembre de 2007; Juez nigeriano ordena arresto de tres directivos de Pfizer, *Terra* (España), 25 de diciembre de 2007; Nigeria: Pfizer Fights Jailings, *Bloomberg News* (EE.UU.), 27 de diciembre de 2007.

Un tribunal de Nigeria dio la orden de arresto para tres directivos de la filial nigeriana de la multinacional farmacéutica Pfizer por un caso vinculado con unos ensayos clínicos realizados en 1996 que presuntamente causaron la muerte de 11 niños.

La decisión adoptada afecta al jefe de la filial de Pfizer, Ngozi Edozien, y a otros dos directivos, a quienes se les dio la orden el arresto por negarse a comparecer ante el Tribunal.

Según las denuncias, el medicamento contra la meningitis Trovan fue administrado ilegalmente a 200 niños durante un brote de esa enfermedad que se registró en 1996 y que mató a unos 12.000 menores. Además de los 11 muertos por las pruebas médicas, según la acusación, hubo muchos más que sufrieron distintos tipos de incapacidad.

Las autoridades de Kano han demandado a la multinacional por daños por valor de unos US\$2.750 millones, además de denuncias criminales. El Gobierno central de Nigeria también está demandando una compensación de US\$6.500 millones

Pfizer niega que el medicamento haya causado la muerte de 11 menores y que haya sido administrado ilegalmente. La compañía declaró que apelará la orden.

El juicio que se sigue en el estado de Kano ha sido aplazado hasta el 29 de enero.

Nota de los editores:

- Si desea conocer el inicio de este conflicto puede consultar los siguientes artículos: “¿Experimentar durante una epidemia? Pfizer incumple las normas al probar medicamentos para niños con meningitis en Nigeria” en la Sección Ética y Medicamentos del Boletín Fármacos 2001;4(2); y “Nigeria: Extienden la demanda contra Pfizer para abarcar a Neimeth” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(5).

China: Continúan los procesamientos por sobornos y se estudian nuevas regulaciones
Editado por Boletín Fármacos

El Tribunal del Distrito Xicheng de Beijing condenó al ex subdirector de la Asociación Farmacéutica de China, una organización sin ánimo de lucro, Liu Yongjiu, por haber aceptado sobornos de una compañía publicitaria y un fabricante farmacéutico. Fue sentenciado a siete años de prisión por aceptar 160.000 yuanes que equivalen a unos US\$22.000 [1].

Esta condena se relaciona con una serie de casos. Cao Wenzhuang, ex director de la División del Registro de Medicamentos de la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos (SFDA, iniciales en inglés) fue condenado el pasado mes de agosto a pena de muerte con dos años de aplazamiento. Lu Aiying, supervisor asistente en la división de Cao, fue condenado a 14 años de prisión, mientras que Wang Guorong, ex subsecretario general del Comité Farmacéutico de China,

cumplirá cadena perpetua. Todos ellos hallados culpables de aceptar sobornos [2].

Proyectos de ley para regular medicamentos falsos y publicidad

La normativa en discusión podría incluir las circunstancias en las que deben ser sentenciados a muerte fabricantes o vendedores de medicamentos falsificados que originen graves daños. Esas circunstancias podrían ser que el falso medicamento hubiese causado deformidades serias o daños al cuerpo en más de tres personas o heridas leves en más de 10. El proyecto legislativo está siendo preparado por SFDA y responde a la creciente preocupación ante la necesidad de fortalecer la seguridad en los medicamentos [3].

El código penal en vigor estipula que fabricantes o vendedores de medicamentos falsificados pueden ser sentenciados a cadena perpetua si sus productos originaron “daños muy serios” a la salud pública, pero no define cuál es este tipo de daño, dejándolo en manos de los tribunales. El proyecto de ley también estipula que quienes produzcan o vendan medicamentos de baja calidad que originen la muerte, deformidades o heridas pueden ser sentenciados a cadena perpetua. Si esos casos se dan en momentos de desastres naturales o situaciones de emergencia para la salud pública, quienes incumplan la ley serán castigados con mayor pena. A su vez, los hospitales que adquieran, almacenen o utilicen medicamentos falsificados o de baja calidad afrontarán procesos criminales. De aprobarse el proyecto de ley, será la primera vez que se especifique las penas para los casos criminales en cuanto a fabricación y venta de medicamentos falsificados.

Respecto a la publicidad, la SFDA anunció a principios de noviembre que no permitirá que personajes famosos aparezcan en anuncios de medicamentos para destacar sus beneficios o efectos, y que iba a retirar de circulación los avisos o comerciales de este tipo [4]. El propósito de la medida es erradicar la publicidad ilegal de medicinas en la que se exageran los beneficios de algunos productos y la cual puede desinformar a los consumidores.

El Consejo de Estado ha llevado a cabo una campaña en contra de la publicidad ilegal de medicamentos desde julio de 2007, con el fin de reforzar la supervisión de este tipo de anuncios. La Administración Estatal de Industria y Comercio (SAIC, por sus siglas en inglés) es responsable de castigar a los infractores, y la SFDA, a su vez, es la encargada de aprobar los anuncios publicitarios del sector.

Referencias:

1. China condena a altos cargos implicados en escándalo farmacéutico, *Agencia de Noticias Xinhua* (China), 31 de diciembre de 2007.
2. Ex subdirector de asociación de medicamentos del país acusado de soborno, *Centro de Información* (China), 27 de noviembre de 2007.
3. China prepara ley para condenar a muerte a responsables medicamentos falsos, *Terra* (España), 1 de diciembre de 2007.
4. China: El país prohibirá a celebridades participar en publicidad de medicamentos, *Agencia De Noticias Xinhua* (China), 8 de noviembre de 2007.

Generales

Roche presentó su “Código de buenas prácticas en relación con las asociaciones de pacientes”

Editado por Boletín Fármacos de: Suiza: La compañía farmacéutica Roche aboga por fomentar la transparencia en su relación con los pacientes, *El Global* (España), 25 de noviembre de 2007; Roche elabora un código sobre las relaciones con los pacientes, *Correo Farmacéutico* (España), 3 de diciembre de 2007.

La compañía farmacéutica Roche ha desarrollado el primer código de buenas prácticas para regular la relación de la industria con las asociaciones de pacientes, y con el que busca adaptar los principios de esta interacción a las necesidades de los nuevos tiempos. El documento fue presentado en el Congreso Europeo de Pacientes celebrado en Madrid.

Ante esta nueva situación, Consuelo Martín de Dios, jefa de Acceso al Paciente de la compañía, entiende que “era necesario definir el marco en el que han de moverse las asociaciones de pacientes y la industria farmacéutica” a través de un modelo guiado por los principios de integridad, independencia, respeto, igualdad, transparencia y beneficio mutuo.

Notas de los editores:

- El código de Roche se encuentra disponible en: http://www.roche.es/scs/data_active/static/attachedfile/re7300002/re76100002/AttachedFile_07283.pdf
- Para más información sobre los tipos de relaciones entre la industria farmacéutica y las asociaciones de pacientes, y los debates que se han generado, se puede consultar: “Las asociaciones de pacientes ¿deben aceptar dinero de la industria farmacéutica” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(3); o “Does the European Patients’ Forum represent patient or industry interests? A case study in the need for mandatory financial disclosure” de HAI (Health Action International Europe), julio de 2005, disponible en: www.haiweb.org/docs2005/EPF%20paper%20final.doc, por mencionar algunos de los documentos a los que hemos hecho mención en el BF sobre la temática.

La industria farmacéutica se apropió de las consultas públicas que realizó la OMS a través de la web

Traducido por Boletín Fármacos de la Declaración de Robert Weissman, presidente de Essential Action, 7 de noviembre de 2007.

Sin haber tenido ningún contacto con nuestros colegas de los Ministerios de Salud de Asia, Essential Action revisó las características de los grupos que enviaron comentarios durante las consultas públicas que realizó el Grupo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (GISPIPI) de la OMS [a].

Los resultados obtenidos son semejantes a los que aparecieron en la carta publicada en The Lancet. El estudio de Essential Action analizó un grupo algo mayor que habían entregado comentarios. Encontramos que 22 ONGs que lo hicieron habían recibido financiación de la industria farmacéutica y/o tenían representantes de la industria en su junta directiva o en comités consultivos. Solo ocho ONGs que presentaron once comentarios no habían recibido fondos de la industria.

Además 13 asociaciones de comercio de la industria farmacéutica o biotecnológica o cámaras de comercio habían presentando comentarios.

El reporte completo [b] de Essential Action presenta información sobre cada uno de los grupos e indica los que respondieron a su encuesta y los que no lo hicieron.

Nota de los editores:

- a. Recomendamos ver “Informe KEI – OMS - Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual. La segunda sesión del IGWG”, del 30 de noviembre del 2007, en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.
- b. El reporte de Essential Action se encuentra disponible en inglés en:
<http://www.essentialaction.org/access/index.php/?archives/82-Pharma-Links-of-NGOs-in-the-WHO-IGWG-process.html>

La ética no entra al laboratorio

Keya Acharya, *Inter Press Service*, 21 de diciembre de 2007

Laboratorios farmacéuticos multinacionales e investigadores están eligiendo con cada vez más frecuencia a India como escenario para sus ensayos clínicos de medicamentos en humanos.

La ausencia de regulaciones, la certeza de que no deberán rendir cuentas a nadie, los bajos costos operativos y la amplia disponibilidad de voluntarios para las pruebas son las principales razones que atraen a los laboratorios a este país.

Se estima que 40% de todos los ensayos clínicos en humanos se realizan en América Latina, Asia y Europa oriental.

“No hay un sistema obligatorio de registro y muchos no siguen las normas europeas en sus pruebas”, dijo Jacob Sijtsma, de la no gubernamental Wemos, con sede en Holanda, que realiza un seguimiento de los ensayos clínicos en los países en desarrollo.

Sijtsma afirmó que existe una creciente preocupación en la comunidad científica y la sociedad civil india por las débiles regulaciones y la ausencia de principios éticos en las pruebas que se realizan en este país.

En 2006, Wemos y el Centro de Estudios de las Corporaciones Multinacionales prepararon un informe sobre 22 ejemplos de ensayos clínicos no éticos, ocho de los cuales se habían realizado en India [a].

Los casos locales incluyen a Sun Pharmaceuticals, Novartis, Novo Nordisk, Solvay Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Pfizer, Otsuka, Shantha Biotechnics y la Universidad Johns Hopkins.

Otros países en los que logró documentarse la existencia de pruebas ilegales incluyen a Argentina, China, Nepal, Nigeria, Perú, Rusia y Uganda. Incluso en Londres y Nueva York se detectaron casos en los que estaban involucradas prestigiosas instituciones como el Instituto Nacional de la Salud, el Instituto de Investigación Walter Reed, el Centro de Control de Enfermedades y varios laboratorios internacionales.

Bernard Lo, un médico de la Universidad de California, EE.UU., señaló que se plantean temas aún preocupantes en el campo de la investigación con células madre.

En uno de los más recientes métodos empleados con este propósito, ya no se usan solamente células embrionarias, sino que cualquier célula es llevada a un laboratorio con un gen humano insertado y se la desarrolla hasta convertirla en células humanas.

“Se trata de manipulación en laboratorio de la investigación básica, no se requiere consentimiento previo y las células pueden comprarse, lo que plantea toda clase de problemas éticos”, afirmó Lo.

“Estoy extremadamente preocupado por la realización de investigaciones con células madre en India”, señaló Pushp Bhargava, ex director del Centro de Biología Molecular de la ciudad india de Hyderabad. “No tenemos idea sobre el origen de esas células, ni hay forma de comprobarlo”, advirtió.

Leontien Laterveer, de Wemos, dijo que la falta de transparencia y el secreto que envuelve a los ensayos clínicos, en India u otros países, dificulta mucho obtener información sobre esas actividades.

Asimismo, no existen suficientes controles en la Unión Europea, a pesar de la Declaración de Helsinki sobre un

código de ética para este tipo de pruebas, facilitando así el ingreso de medicamentos al mercado común.

“Los laboratorios europeos no se preocupan por las regulaciones y cuestiones legales. Dejan este tema a los países”, comentó Laterveer.

En este momento la Declaración de Helsinki se encuentra en revisión. “Necesitamos el aporte de expertos de las naciones del Sur para que nos ayuden en ese proceso”, señaló Sijtsma.

La difusión de algunos casos en la prensa obligó a actuar al Consejo Indio de Investigaciones Médicas (ICMR, por sus siglas en inglés). Uno de ellos involucró al hospital estadounidense Johns Hopkins y al Centro Regional de Tratamiento del Cáncer de Kerala, en 2000.

Los resultados de la evaluación de los procedimientos todavía no se han hecho públicos, pero la Universidad Johns Hopkins, de la que depende el hospital, prohibió a su principal investigador encabezar estudios con seres humanos en el futuro.

En los últimos años India ha hecho algunos intentos para establecer regulaciones efectivas, requiriendo que la industria farmacéutica y de cosméticos ajuste sus pruebas a un código de buenas prácticas clínicas.

Pero no se han establecido indemnizaciones obligatorias ni penalidades severas para las compañías.

Prathap Tharyan, director de Psiquiatría de la Escuela Médica Cristiana de Vallore y coordinador para el sudeste de Asia de Cochrane, una red de expertos en salud pública, afirmó que “el engaño, el fraude y los problemas estructurales en los ensayos clínicos” no tienen freno en India.

Tharyan ha colaborado con la ICMR para establecer una página de Internet para registrar las pruebas clínicas.

“La toma de conciencia sobre los aspectos éticos está evolucionando y las autoridades intervienen. Pero encuentro deficiencias en el terreno de implementación de las soluciones”, dijo Madhav Menon, un prestigioso experto legal indio.

El Instituto Nacional de Investigación del Sida, con sede en Pune, se comprometió a crear cuerpos comunitarios de asesoramiento, con la participación de trabajadores de la salud y pacientes, para generar una toma de conciencia y difundir información sobre los derechos de los participantes en pruebas clínicas de nuevos medicamentos.

Sin embargo, Sanjay Mehendale, un médico del instituto, dijo a IPS que la información sobre esos derechos y los principios éticos es insuficiente y que no existe un mecanismo para la atención de las quejas.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia al documento “Briefing paper on ethics in clinical trials N°1: Examples of unethical trials”, disponible en:
www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_nov_2006_NL.pdf

Pacientes ignorados: La asignatura pendiente de los ensayos clínicos

Editado por Boletín Fármacos de: Vanesa Barrio, María Revuelta y Félix Espoz, *Correo Farmacéutico* (España), 1 de octubre de 2007.

Mujeres, ancianos y niños son poblaciones habitualmente olvidadas en los ensayos clínicos. Por sus peculiaridades pueden distorsionar los resultados o poner en riesgo sus propias vidas.

Sin embargo, su no inclusión es a la larga peor que los riesgos que podrían correr al participar en ensayos clínicos. Al menos esa es la conclusión a la que llegan los expertos consultados por Farmacia e Industria de Correo Farmacéutico (F&I) respecto a la participación en los ensayos clínicos de mujeres, ancianos y niños, poblaciones tradicionalmente olvidadas en estas investigaciones, que metabolizan de forma diferente los fármacos y para las que los medicamentos podrían tener una eficacia diferente.

La tendencia actual es la de incluir de manera progresiva a estas poblaciones, en algunos casos más que en otros. El cambio en la línea de actuación responde más a la iniciativa propia de compañías e investigadores que a unas exigencias de las autoridades competentes, si bien en el caso concreto de los niños se están dando pasos en la regulación.

Cambio de mentalidad

En la década de los 50, la talidomida salió al mercado para tratar el insomnio y la ansiedad; mientras que cumplía su función en los hombres, en las mujeres embarazadas tuvo un efecto teratogénico y miles de niños nacieron con malformaciones. El desastre de este fármaco coincidió con el nacimiento de la farmacología clínica, que supuso un antes y un después para los ensayos clínicos.

La regulación posterior, como la de la FDA del año 1977, prohibía la participación de las mujeres en ensayos clínicos por su propia seguridad, y no fue hasta el año 1993 cuando el Gobierno de EE.UU. emitió una normativa por la que todos los organismos con financiación pública deberían incluir a mujeres y hombres, al darse cuenta que la no inclusión de las mismas era más perjudicial en términos de eficacia farmacológica.

Sin embargo, la Unión Europea no ha emitido una normativa al respecto.

Pasos para una mayor eficacia

En niños, sin embargo, se han dado pasos significativos en cuanto a regulación se refiere. El último avance ha sido la aprobación a principios de año de la nueva regulación de la Unión Europea sobre pediátricos, que contempla la realización de ensayos clínicos en niños y, según los expertos consultados por F&I, ya ha empezado a dar sus primeros frutos, aunque tímidamente [a].

La tercera población que menos peso tiene en los ensayos clínicos, y no por ser la menos numerosa, es la de los ancianos. En esta población la eficacia farmacológica de determinados medicamentos puede verse alterada por las propias características biológicas de este segmento poblacional.

Su participación en los ensayos es casi anecdótica, pese a que la población cada vez es más longeva gracias a los avances médicos y son los mayores consumidores de medicamentos.

La ausencia de estos tres grupos impide que las conclusiones derivadas de los ensayos clínicos puedan extenderse en ocasiones a estos segmentos de la población.

La regulación en la UE a favor de la inclusión ya existe en niños; mujeres y ancianos deberán esperar. Su escasa participación impide que las conclusiones de los ensayos sean universales.

- Mujeres

Crece su participación, pero aún presenta carencias

La poca participación de la mujer en los ensayos clínicos es una denuncia que se viene repitiendo desde hace algunos años y poco a poco se empiezan a ver cambios [b].

Un reciente estudio publicado en el Journal of Medical Ethics denuncia que en Austria, Alemania, Irlanda, Holanda y Suecia no hay ningún punto en su regulación que fomente la presencia de mujeres en los ensayos clínicos, además de una ausencia de enfoque de género en los métodos de trabajo y sobre todo en los protocolos de evaluación. Otro estudio presentado en la reunión anual de la Sociedad Europea de Cardiología el pasado mes va aún más lejos y prueba la relación entre género y eficacia. Afirma que los tratamientos más agresivos para problemas cardíacos agudos no tienen los mismos resultados en hombres y mujeres. Su autora, Eva Swahn, explica que la participación de las mujeres en ensayos clínicos en enfermedades cardiovasculares está entre el 25 y el 30%.

Los últimos datos hechos públicos por la FDA, en el 2000, hablan de que en un 20% de los ensayos clínicos no habían participado mujeres y que en el resto su participación es minoritaria.

Pero, ¿qué implicaciones tiene? “La grasa corporal, el peso y las hormonas femeninas influyen en la forma de metabolizar los fármacos y puede influir en su eficacia”,

señala Rosario López, bioestadística de la Universidad Autónoma de Madrid.

Además, la existencia de características distintas ligadas al sexo, como ciclos hormonales, menopausia, embarazo y lactancia, pueden afectar la farmacodinamia y farmacocinética de algunos fármacos, y también influir en su eficacia, agrega Belén Sádaba, del Servicio de Farmacología Clínica de la Clínica Universitaria de Navarra.

¿Alteran los resultados?

Las principales causas para la no participación de las mujeres en los ensayos clínicos, añade López, son que la mujer puede quedar embarazada durante el estudio, que algunas mujeres con menopausia deben tomar tratamientos hormonales que pueden distorsionar los resultados, el periodo menstrual en edades fértiles o que tomen anticonceptivos.

“En ocasiones no se admite el compromiso de abstinencia sexual y en otras se impone la necesidad de utilizar más de un método anticonceptivo”, matiza Sádaba.

Por estos motivos, diversos expertos proponen, además de la inclusión de más mujeres en los ensayos, evaluar de forma separada los datos obtenidos en hombres y en mujeres, ya que si hay poca participación femenina sus peculiaridades se diluyen al analizar todos los datos en conjunto.

Otra de las peticiones es modificar la regulación actual (la Unión Europea no ha desarrollado ninguna normativa que asegure la participación de las mujeres en ensayos clínicos) para poder tender a la paridad.

Y, por último, según López, una forma de motivar una mayor inclusión está en manos de las revistas internacionales más importantes. “Si exigen que para la publicación de un ensayo debe haber un análisis de resultados por género, investigadores y laboratorios se verían obligados”.

El caso español

Jesús Frías, farmacólogo clínico del Hospital La Paz, en Madrid, recuerda que en España se viene incluyendo a mujeres en los ensayos de forma regular desde hace 15 años. “La falta de conocimiento por no utilizar a mujeres en los ensayos es más peligroso que exponer a las mujeres a dichos ensayos”. Además, afirma que si existen diferencias por género “se abre una nueva línea de investigación para probar sus alcances”.

Explica que, al igual que los niños, se excluye a las mujeres de los ensayos de fase I en los que se prueba la seguridad de los fármacos, para no alterar su capacidad reproductiva, “pero una vez que se conoce razonablemente su seguridad no hay razón para no incluirlas en fases II y III, en las que se prueba su eficacia”.

Pese a que la situación en España no es tan preocupante como en otros países, desde el Observatorio de la Salud de la Mujer, del Ministerio de Sanidad, se vienen llevando a cabo iniciativas para conseguir la paridad de género desde 2005. “Queremos apoyar que las prácticas clínicas sean mejores y tengan más en cuenta las necesidades de la mujer”, señala Concepción Colomer, su directora.

Por este motivo, se aportarán €800.000 (que se sumarán al otro millón y medio con los que se financian investigaciones con enfoque de género) para asesorar y dar soporte metodológico a los grupos de investigadores españoles interesados en mejorar el conocimiento científico sobre la salud de la mujer.

El embarazo, etapa más delicada en los ensayos clínicos

La etapa del embarazo es una de las etapas más delicadas para la mujer en relación a la ingesta de fármacos, ya que la vida de su hijo puede verse comprometida o sufrir alteraciones en su desarrollo. Esto influye directamente también en la relación de las mujeres con los ensayos clínicos. “La implicación ética fundamental es que usaremos los fármacos en un grupo de población en el que no se ha estudiado ni su eficacia ni su toxicidad. Y dejamos a las mujeres sin apenas tratamientos durante el embarazo, y cuando los usamos no tenemos ni idea de la repercusión que puede tener en el feto”, señala Belén Sádaba, del Servicio de Farmacología Clínica de la Clínica Universitaria de Navarra.

Esta experta asegura que para incluir a mujeres en investigación clínica se debe conocer la capacidad teratogénica de un fármaco antes de su administración a una mujer potencialmente gestante. En caso de duda, debe realizarse un test de embarazo antes de la administración, inquirir la necesidad de evitar el embarazo durante el periodo del estudio e informar de manera explícita sobre este tema a la mujer antes de requerir su consentimiento firmado.

- Ancianos

Una población creciente, también en los ensayos

La necesidad y la toma de conciencia de la comunidad investigadora están ahí, pero falta la exigencia de las agencias reguladoras.

Así se resume, tal y como señalan los expertos consultados por F&I, la situación en cuanto a la inclusión de ancianos en los ensayos clínicos en la actualidad. Los expertos coinciden en señalar que aunque los ancianos constituyen un grupo de población en constante crecimiento y que esto se debe en gran parte a los avances médicos y terapéuticos, paradójicamente la participación de este grupo de población en los ensayos clínicos es escasa, sobre todo en aquéllos estudios con fármacos que no van dirigidos exclusivamente a la población anciana.

Mientras que se arguyen razones históricas para la escasa presencia de personas mayores de 65 años en los estudios, los especialistas también señalan la reticencia del anciano y la “mayor susceptibilidad” de estos

pacientes a sufrir efectos secundarios como razones que han llevado a la tendencia a la falta de representación del anciano, tendencia que, sin embargo, y “afortunadamente”, empieza a cambiar, sostienen. Algunas farmacéuticas empiezan a incorporar ancianos, aunque una mayor exigencia garantizaría el correcto tratamiento de este sector.

Para José Ramón Azanza, jefe del Servicio de Farmacología Clínica de la Clínica Universitaria de Navarra, el motivo principal para la falta de ancianos en los ensayos clínicos es que “hoy por hoy no hay fármacos exclusivos para ellos, salvo en los medicamentos para el Alzheimer, y ni siquiera en éstos se incluye a la población más mayor”. A juicio de este experto, “en los medicamentos no específicos para esta población la industria no está obligada a hacer ensayos con ancianos, pues no existe una regulación que lo establezca”, de manera que las compañías “se ahorran inversión de tiempo y dinero”. La solución, según este farmacólogo, vendría de una mayor obligación de incluir ancianos en los estudios por parte de las autoridades reguladoras.

Recopilar información

La conveniencia de estudios que incluyan ancianos, apunta Azanza, responde a tres particularidades con las que cuenta esta población y que obligan a considerar que el efecto del fármaco no es el mismo en ellos. Uno de ellos es la polifarmacia, pues los ancianos a menudo sufren varias patologías a la vez y están siendo medicados con otras drogas. Por otra parte, la especial susceptibilidad del anciano a los efectos adversos, en cuanto a incidencia y gravedad. En este punto, añade Vicente Alberola, del Servicio de Oncología Médica del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia), la escasa inclusión de ancianos en ensayos oncológicos se debe a la toxicidad de las terapias existentes hasta hace muy poco, con una gran toxicidad y con un potencial riesgo mucho mayor en ancianos.

La tercera característica del anciano son las alteraciones corporales que puede sufrir y que afectan a la farmacocinética, es decir, que modifican la absorción, distribución y eliminación de los fármacos. Todas estas características, explica Azanza, hacen necesario habitualmente un ajuste de dosis de los fármacos que tiene que realizar el médico ya en la práctica clínica, por lo que éste es finalmente quien asume riesgos. Además, los datos que el médico obtiene sobre fármacos usados en ancianos no se recopilan, lo cual es perder información valiosa. Manel Barboj, del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital San Pablo (Barcelona), añade que la diferente composición de la masa corporal y algunos cambios en el organismo, como la pérdida de funcionalidad del riñón, pueden afectar significativamente a la eficacia y toxicidad de un fármaco en un anciano.

Estas características podrían influir también en el propio miedo del anciano a participar. Barboj apunta que muchas veces las dificultades para incluir a ancianos en los ensayos vienen precisamente de los propios pacientes

y, más concretamente, “de sus familias”, señala. “A veces el entorno familiar no ve bien la participación del anciano en un ensayo, sobre todo si no hay un efecto terapéutico beneficioso para el paciente”, concreta Barbanoj.

Los expertos coinciden en señalar que si bien los ensayos diseñados para la población anciana serían muy complicados, no lo es tanto incluir una muestra de pacientes mayores en los ensayos fase I, de manera que se podría ofrecer, según los resultados, una orientación al clínico sobre las dosis a usar. También se podría diseñar una fase IIb con ancianos para comprobar si hay alteraciones farmacocinéticas.

Ensayos clínicos en oncología: cambiando las tendencias

Aunque la mayoría de los tumores se dan en personas mayores de 65 años, el grueso de pacientes incluidos en los ensayos clínicos oncológicos suelen ser más jóvenes. Vicente Alberola, oncólogo del Hospital Arnau de Vilanova (Valencia), señala que el principal problema para su inclusión en estos ensayos es la toxicidad de los tratamientos, que podría resultar más perjudicial en este grupo de población, una tendencia que con los nuevos fármacos oncológicos dirigidos, que minimizan la toxicidad, se podría revertir. Precisamente Alberola ha dirigido un estudio con 1.796 pacientes con cáncer de pulmón para evaluar la eficacia de erlotinib. Un total de 750 pacientes mayores de 70 años fueron incluidos.

Los resultados confirmaron que, en este caso, la tasa de respuesta y supervivencia es similar en los ancianos que en el resto de pacientes. Esta es una conclusión relevante, según el oncólogo, porque “el porcentaje de personas mayores incluidas en el estudio es representativo de la realidad, lo cual no suele ser habitual”, señala Alberola.

Aunque cada vez se incluyen más ancianos en ensayos, las agencias deberían exigirlos oficialmente.

- Niños

Regulación pediátrica, el inicio de un largo camino

Un niño no es un adulto pequeño en cuanto a la farmacocinética o la farmacodinámica de los medicamentos. Los expertos consultados por F&I no se cansan de reiterar esta afirmación, a la vez que denuncian la aún escasa participación de los más jóvenes en los ensayos clínicos.

Si bien el nuevo reglamento de pediátricos ha supuesto un punto de inflexión en cuanto a la regulación en esta materia, los resultados de esta legislación, aunque ya se aprobó en enero de este año, aún no se han hecho notar, o lo han hecho tímidamente. Así lo explica la pediatra del Hospital Carlos III (Madrid) María José Mellado, quien además es la responsable en España de la red de excelencia Teddy (Task Force in Europe for Drug Development) sobre medicamentos pediátricos, financiada por la Comisión Europea y en marcha desde 2005. Esta red tiene un grupo de trabajo para mejorar los ensayos clínicos en niños.

“La regulación era necesaria, y ha sido bienvenida precisamente porque no existía nada anterior a ella”, asegura la experta.

En lo que respecta a ensayos clínicos en niños, explica la pediatra, la nueva regulación contempla “recompensas” a modo de protección de las patentes o de rebaja de trabas para la autorización para las compañías que hagan estudios en poblaciones como niños o adolescentes. Asimismo, en ciertas patologías, como la población afectada por el sida, “si se saca un fármaco al mercado se tiene la obligación de estudiarlo en niños”, relata Mellado.

Toma de conciencia

Conseguir controlar más la eficacia de los medicamentos en los niños es también una de las prioridades de la OMS. En una carta publicada la semana pasada por Howard Zucker, asistente del director general de Salud Tecnológica y Farmacéutica de la OMS, se puso de relieve que la posibilidad de que un fármaco prescrito provoque una reacción adversa en un menor es tres veces mayor que en los adultos, y por ello instó a “aprender más acerca de cómo el cuerpo de los niños reacciona ante las medicinas” para que se pueda mejorar la salud de todos los niños.

Desde la agencia europea EMEA, Agnes Saint Raymond, responsable del Sector de Consejo Científico y Fármacos Huérfanos, afirma que los estudios en niños han sido considerados en la historia como poco éticos, pues “siempre se ha hablado de proteger a los niños pero sin investigar con ellos”. Sin embargo, opina, “la investigación no sólo es riesgo, sino también beneficio, y si no se incluye a los niños en los ensayos, se les niega el derecho de ser tratados farmacológicamente de manera idónea”. Hoy se sabe que es más beneficioso incluir a un niño en un ensayo que administrarle un fármaco para adultos que no se ha probado en la población pediátrica. Con estos argumentos coincide plenamente Mellado, quien afirma que “la ética está constantemente en tela de juicio cuando se combinan pediatras, niños y ensayos clínicos”.

Las familias

Uno de los principales inconvenientes que los investigadores encuentran a la hora de reclutar niños para los ensayos clínicos son las propias familias. Tanto Mellado como el jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Valladolid, Julio Ardura, coinciden en destacar que son “muy pocos” los padres que permiten “experimentar” con sus hijos fármacos nuevos y que no siempre han demostrado su seguridad. Además, ambos expertos coinciden en destacar la escasez de fármacos con prescripción pediátrica.

“Rara es la semana que no tengo que utilizar un compasivo para suministrar un fármaco que no está prescrito para niños”, alega Mellado.

Sin embargo, el jefe del Servicio de Pediatría del Hospital Clínico de Valencia, Carlos Paredes, opina “casi” lo contrario. “La sociedad de hoy es una sociedad

muy concienciada con el tema; si tú le explicas a un padre lo que vas a hacer con su hijo y se lo explicas bien, con paciencia y sin olvidar un solo detalle aunque éste sea negativo, es muy probable que diga que sí”.

Pero, hay una respuesta que es común a todos los expertos consultados por F&I: es “muy necesario” que se realicen más ensayos clínicos en niños, no sólo porque así se amplía el arsenal terapéutico sino porque forma parte de los Derechos Humanos.

El reglamento de pediátricos de la UE es un paso importante en el fomento de los ensayos en niños.

Nota de los editores:

- a. Para más información se puede consultar: “Unión Europea: Entra en vigor el reglamento para fomentar la investigación de los fármacos para niños” en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2007;10(2); y “Unión Europea: Primer registro europeo de ensayos clínicos en niños” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2006;9(2).
- b. Recomendamos la lectura de la Ventana Abierta “Las mujeres en los tratamientos y las investigaciones clínicas: Entre la autonomía y la protección”, a cargo de Diana Mafia, en el Boletín Fármacos 2006;9(2); y para más información se puede ver: “La representación de las mujeres en los ensayos clínicos” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(3).

Ezetimibe: Cardiólogos cuestionan el atraso en la publicación de la información sobre hipocolesterolemiantes

Traducido por Boletín Fármacos de: Alex Bereson, Cardiologists Question Delay of Data on 2 Cholesterol Drugs, *The New York Times*, 21 de noviembre de 2007.

Cada semana se emiten recetas de Zetia y Vyotrin para casi 800.000 estadounidenses, con un costo anual de casi US\$4.000 millones. Sin embargo, no se sabe el mecanismo de acción de estos medicamentos.

Hace casi dos años que Merck y Schering-Plough completaron los ensayos clínicos de estos medicamentos y todavía no se han publicado los resultados. El retraso ha ocasionado un coro de quejas de los cardiólogos, y ayer las compañías respondieron diciendo que publicarían parte de los resultados en marzo de 2008, pero no toda la información completa.

Los médicos dicen que esta decisión es muy poco común y no contribuye a acallar las preocupaciones alrededor del estudio, ni otras preguntas más amplias sobre la efectividad de los medicamentos.

Los cardiólogos han estado esperando los resultados del ensayo llamado Enhance para esclarecer el mecanismo de acción de Zetia (ezetimibe) y Vytorin (ezetimibe + simvastatina). Si estos medicamentos no son tan

efectivos como otros hipocolesterolemiantes, los pacientes que los toman estarían exponiéndose innecesariamente al riesgo de sufrir un ataque de corazón.

El Dr. Allen Taylor, jefe de cardiología en Walter Reed Medical Center dijo “Claramente hay un interés bien justificado en conocer los resultados.... millones de personas están recibiendo tratamiento con estos medicamentos”.

Sea cuales sean los resultados, el ensayo no responderá a todas las preguntas sobre Zetia y Vytorin, ni positiva ni negativamente. Estas respuestas tendrán que esperar hasta que se complete otro estudio más grande en el 2010. Pero como hay tantos pacientes tomando estos medicamentos, los cardiólogos tienen interés en obtener toda la información disponible.

El retraso en publicar los resultados de Enhance también cuestiona si la industria farmacéutica cumplirá con su promesa de divulgar los resultados de los ensayos clínicos. Después de recibir fuertes críticas por ocultar los resultados negativos de los ensayos clínicos, hace un par de años, los productores de medicamentos se comprometieron a registrar los ensayos clínicos por adelantado y a publicar los resultados rápidamente. Pero en la práctica hay pocas repercusiones si no lo hacen.

En este caso preocupan las declaraciones que Merck y Schering-Plough hicieron ayer, según las cuales habrían cambiado las medidas principales de impacto del ensayo clínico. Las compañías dicen que solo utilizarán una parte de los resultados para medir el éxito del ensayo: retraso de la formación de placa que puede ocasionar que se bloqueen las arterias y provocar un ataque cardíaco.

Merck y Schering dicen que el cambio es adecuado y les permitirá terminar su trabajo a tiempo para presentar los resultados en marzo, en la reunión anual del Colegio Americano de Cardiología que tendrá lugar en Chicago. Pero los científicos asumen que para que un ensayo clínico sea válido, los objetivos tienen que definirse al principio del estudio y no deben cambiarse. De lo contrario, los investigadores podrían cambiar sus objetivos y ajustarse a los resultados que proporcione el estudio.

El Dr. Bruce Psaty, profesor de medicina y epidemiología de la Universidad de Washington dijo “esto me parece muy inusual”... “tienen que seguir utilizando las medidas de impacto originales”.

Pfizer recibió críticas severas en el 2001 por decir que, a los seis meses de tratamiento, el analgésico Celebrex producía menos úlceras que otros medicamentos más antiguos. El estudio de Pfizer se había diseñado para informar sobre la presencia de úlceras tras un año completo de tratamiento, pero fracasó.

Ayer Merck y Schering dijeron que no conocían los resultados del ensayo pero que estaban cambiando las medidas de impacto porque querían acelerar el análisis

de los datos. Un vocero de Schering, Lee Davis, dijo que un panel de científicos había recomendado que se hiciera el cambio pero el Sr. Davies no quiso dar los nombres de los panelistas.

El Dr. Howard Weintraub, director clínico del centro para la prevención de la enfermedad cardiovascular de New York University, dijo que los cardiólogos estaban especialmente preocupados por los resultados del ensayo porque el mecanismo de acción de Zetia es diferente al de otros medicamentos hipocolesterolemiantes como el Lipitor (atorvastatina) o Zocor (simvastatina).

Al contrario de las estatinas, todavía no se ha comprobado si Zetia previene los ataques cardíacos. La FDA aprobó su comercialización en el 2002 en base a la información de los ensayos en donde se demostraba que podía disminuir las LDL, o colesterol malo, en un 15 a 20%.

Zetia es el nombre comercial de ezetimibe, y se puede tomar en combinación con cualquier estatina. Vytorin combina Zetia y simvastatina, el ingrediente activo de Zocor (de Merck), en una sola píldora.

Zetia y Vytorin han capturado casi el 20% del mercado de los hipocolesterolemiantes gracias a la promoción agresiva que Merck y Schering-Plough han hecho y que ha destacado las características únicas de Zetia frente a los otros hipocolesterolemiantes.

Como los efectos hipocolesterolemiantes de Zetia se suman a los que producen otras estatinas, los médicos con frecuencia prescriben estos medicamentos en combinación con estatinas en dosis bajas, como alternativa a dosis más elevadas de estatinas. Algunos pacientes no quieren tomar dosis elevadas de estatinas porque producen dolor muscular.

Zocor (de Merck) ahora tiene que enfrentarse a la competencia de su genérico, la simvastatina, que cuesta peniques al día. Pero Merck puede seguir dominando el mercado de los medicamentos de marca a través de Zetia y Vytorin, ambos cuestan alrededor de tres dólares diarios, parecido a lo que cuestan otros hipocolesterolemiantes como Lipitor.

Merck y Schering promueven conjuntamente Zetia y Vytorin y se distribuyen los ingresos y beneficios a partes iguales.

A pesar del éxito de la campaña promocional, algunos cardiólogos están preocupados porque piensan que al reducir el colesterol con Zetia no se protege tanto el sistema cardiovascular como cuando se utiliza una estatina.

El Dr. Steven Nissen, jefe de medicina cardiovascular de Cleveland Clinic dijo “reducir los niveles de colesterol con este producto puede no aportar los mismos beneficios que hacerlo a través de estatinas, para el mismo nivel de reducción en los niveles de colesterol”.

Enhance se suponía que iba a responder estas preguntas. Se esperaba que demostrase que la combinación de Zetia y simvastatina reducía el crecimiento de la placa en las paredes de los vasos sanguíneos más que la simvastatina sola, lo que es una medida importante de la efectividad de los hipocolesterolemiantes.

Las compañías dijeron que iban a medir el grosor de la placa en dos arterias – la carótida, que pasa por el cuello e irriga al cerebro, y la femoral que pasa por las caderas e irriga las piernas. La medida de impacto del ensayo debía ser la cantidad de placa en tres puntos de la carótida. Pero las compañías dijeron ayer que habían cambiado la medida de impacto y solo medirían el grosor de la placa en un punto de la carótida, y que no publicarían los resultados del impacto en la arteria femoral.

El Dr. John Kastelein, cardiólogo holandés que supervisó el estudio Enhance, expresó que en su opinión el ensayo seguía siendo válido; y dijo que una sola medida en la arteria carótida es una medida importante de la efectividad del medicamento.

La polémica Zetia-Vytorin añade a la controversia que ha afectado a los ensayos clínicos. La industria, después de haber sido criticada por ocultar los resultados negativos de los ensayos clínicos, prometió que mejoraría sus comunicaciones incluyendo los nombres de los ensayos clínicos antes de su inicio en un registro financiado por el gobierno federal que estaría disponible en el internet. Además, se supone que un registro separado y manejado por un grupo de cabilderos de la industria proveerá espacio para que las compañías informen sobre los resultados de los ensayos clínicos tan pronto como estén disponibles.

Los médicos dicen que el que todavía no se hayan revelado los datos del ensayo Enhance demuestra las limitaciones del sistema. No hay repercusiones para las compañías que no publiquen los resultados, y pueden atrasar la divulgación de los mismos argumentando que todavía están analizando la información.

El ensayo Enhance involucró a 720 pacientes con colesterol muy alto y empezó en junio 2002. En junio 2006, un ejecutivo de Schering informó a los inversionistas de que los datos de Enhance estarían disponibles a finales de año, pero que quizás no se presentarían al público hasta el 2007. Los médicos esperaban que a más tardar los datos se dieran a conocer durante la reunión anual de la Sociedad Americana de Cardiología en marzo de 2007.

Ayer por la mañana, durante una entrevista con el director del estudio, el Dr. Kalstein dijo que él esperaba haber presentado los resultados del estudio en la conferencia de marzo 2007, pero que Schering y Merck controlan los datos originales y habían cuestionado su validez, lo que había ocasionado largos atrasos; y añadió “hay fricción y tensión”, pero dijo que no creía que las compañías hubieran manipulado los datos.

Los atrasos en la presentación de los datos de Enhance contrastan con un ensayo parecido que hizo AstraZeneca con su hipocolesterolemizante Crestor (rosuvastatina). Ese ensayo, llamado Meteor, comparó el Crestor con un placebo en pacientes con colesterol moderadamente elevado y también midió la placa. El estudio se terminó en mayo 2006 y los resultados se hicieron públicos a los 10 meses, demostrando resultados positivos para Crestor. El Dr John R. Crouse, profesor de Wake Forest University, supervisó el estudio de AstraZeneca y dijo que tenía los resultados del ensayo clínico en septiembre 2006.

El Dr. Crouse añadió que medir la placa es complicado y que podría ser que Merck y Schering hubieran sufrido un atraso al hacer el análisis, dijo “es fácil que las cosas no salgan de la forma que se esperaba que salieran”.

Otros cardiólogos tienen menos interés en que Merck y Schering finalicen su análisis. El Dr. Eric J Topol, un cardiólogo y director de Scripps Translational Science Institute en La Jolla, California, dijo “las estatinas tienen otros efectos que van más allá de disminuir los niveles de las LDL” y refiriéndose a Zetia comentó “No hay ningún ensayo clínico que pruebe que ezetimibe tiene un impacto positivo en los indicadores clínicos”.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver “EE.UU.: El Congreso estudia los resultados de un ensayo con medicamentos para el colesterol (ezetimibe)” en la esta misma Sección, apartado de noticias sobre EE.UU. y “Nuevos cuestionamientos entorno al tratamiento del colesterol” en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos donde se comenta el reciente anuncio de Merck y Shering-Plough sobre el ensayo Enhance. Según dieron a conocer Vytorin (ezetimibe + simvastatina) no había reducido el crecimiento de la placa arterial; de hecho, los pacientes tratados con el medicamento tenían mayor crecimiento de la placa que los que solo recibieron tratamiento con Zocor (simvastatina). Además retoma el debate en torno a uno de los principios más importantes en cardiología: disminuir los niveles de colesterol siempre es beneficioso.

Un experto en diabetes acusa a una compañía farmacéutica de haberlo intimidado

Traducido por Boletín Fármacos de: Burton B. Diabetes expert accuses Drug Company of “intimidation”, *BMJ* 2007;335:1113.

El ex-presidente de investigación y desarrollo de GlaxoSmithKline, Tadataka Yamada, ha sido llamado a testificar frente a un comité del senado estadounidense para explicar su papel en la intimidación de John Buse, profesor de medicina de la Universidad de Carolina del Norte.

En 1999 el Dr. Buse cuestionó la seguridad de la rosiglitazona, un antidiabético oral, que se comercializa

como Avandia (*BMJ* 2007;334:1237). Estaba hablando en un simposio organizado por la Sociedad Americana de Diabetes.

Un informe realizado por personal del Comité de Finanzas del Senado de EE.UU. muestra que un empleado de la compañía escribió un correo electrónico al Dr. Yamada proponiendo que se enviara una “carta firme” al Dr. Buse advirtiéndole que “el castigo será que nos quejaremos a sus supervisores académicos y a los organismos que conceden los créditos de formación continuada por sus actividades docentes”.

En respuesta el Dr. Yamada escribió: “Pienso que se pueden hacer dos cosas. Una es llevarlo a juicio por difamar nuestro producto incluso después de haberle aclarado los hechos; la otra es lanzar una ofensiva bien planeada a favor de Avandia”. El informe también dice que el Dr. Yamada telefoneó a Fred Sparling, jefe del departamento del Dr. Buse.

Tres días después de la llamada, el Dr. Buse escribió al Dr. Yamada para informarle sobre el número de llamadas que había recibido de la compañía y de que el Dr. Sparling le había informado de “amenazas implícitas con juicios legales”.

En junio 1999 el Dr. Buse firmó una carta escrita por SmithKlineBeecham (SKB), como se conocía entonces la compañía, diciendo que sus comentarios originales “se habían sacado de contexto” y que “solo años de uso, mayor utilización por parte de los pacientes, y ensayos clínicos comparativos” proporcionarían la información necesaria para poder tener una buena perspectiva de cualquier medicamento “incluyendo las tiazolidindionas”. La carta iba dirigida “A quién le interese” y se utilizó para persuadir a los analistas financieros para cambiar la evaluación de su producto.

En otro correo a un colega, el Dr. Buse dijo “realmente me sentí intimidado... me avergüenza el haber cedido hace unos años”.

El Comité sacó el tema de la venganza contra el Dr. Buse con SKB en mayo 2007, pero la compañía desmintió la sugerencia diciendo que era “absolutamente falsa”. El informe del comité dice que SKB en lugar de reconocer la equivocación, “lanzó una campaña de relaciones públicas negándolo”.

En un comunicado a los medios de comunicación, que se emitió después de que se publicase el informe, la compañía defendió sus acciones pero admitió que “quizás hubiéramos podido manejar mejor las relaciones con el Dr. Buse”.

Poniendo el informe sobre la mesa, el senador republicano Charles Grassley de Iowa, expresó preocupación porque este caso podría indicar que el problema es mucho mayor e invitó a los investigadores médicos que hayan recibido amenazas por parte de una industria farmacéutica a contactar a su oficina. En un correo a *BMJ* el Dr. Buse explicó “Ni siquiera yo estaba

al corriente de la atención que había captado en SKB. Me preocupa que el senador Grassley esté en lo correcto”. El Dr. Yamada no estuvo disponible para hacer sus comentarios.

La FDA ha incluido una advertencia de caja negra para la rosiglitazona y otros medicamentos combinados al mencionar que 42 estudios clínicos han indicado que hay

un riesgo más elevado de que produzcan efectos secundarios como angina y ataque de corazón (*BMJ* 2007;335:586, 22 Sep; *BMJ* 2007;335:1064, 24 Nov).

El informe del comité está disponible en:

<http://finance.senate.gov/press/Bpress/2007press/prb111507a.pdf>

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Guías operativas para los Comités de Ética (CEI-II). Evaluación de protocolos de investigación biomédica

Inés Galende Domínguez

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 329, Editorial: Madrid, Fundación AstraZeneca

Inés Galende ha coordinado la elaboración de dos guías para investigación en seres humanos. El que mencionamos arriba, y otro titulado “Guías operativas para los CEIC Evaluación de Ensayos Clínicos”, publicado también por la Fundación AstraZeneca en el 2007. Ambos libros pueden ser de utilidad a los miembros de Comités de Ética de Investigación y se complementan el uno al otro. Tienen en común que ambos contienen una sección metodológica (desde conceptos estadísticos hasta el manejo de la información y la redacción de los informes), estudios de caso (evaluación de protocolos), listados y preguntas que pueden ayudar a evaluar los protocolos de investigación, y la legislación española sobre investigación biomédica.

Final report of the expert meeting – Clinical trials and protection of trial subjects in low income and developing countries (*Informe final de la reunión de expertos - Ensayos Clínicos y protección de los sujetos de prueba en los países de bajos ingresos y en los países en desarrollo*)

WEMOS – European Parliament

Año: Diciembre de 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 49

Cada vez más los ensayos clínicos se están llevando a cabo con personas provenientes de países de bajos ingresos y en países en desarrollo, debido al ahorro de costos que esto puede traer. Aunque existen directrices internacionales que especifican las condiciones en las que deben hacerse tales ensayos clínicos, en muchos países en desarrollo, estas condiciones no se pueden atender, por ejemplo, a causa de pobres sistemas de salud o por la falta de supervisión. Los derechos de las personas que participan en los ensayos, por lo tanto, están inadecuadamente protegidos.

La UE, como consumidor de los medicamentos que están siendo probados en los países en desarrollo, tiene una responsabilidad para con estos ensayos clínicos. El 6 de noviembre de 2007 se realizó una reunión de expertos en el Parlamento Europeo para debatir los problemas y riesgos de llevar a cabo ensayos clínicos en los países en desarrollo, y las medidas que podrían ser adoptadas a nivel europeo para luchar contra la falta de ética en los ensayos clínicos. En particular, se debatió la responsabilidad de las agencias de medicamentos de Europa - con respecto a la concesión de la autorización de comercialización de medicamentos probados en los países en desarrollo.

Revista de revistas

Medicamentos para la osteoporosis: ¿prevención o enfermedad inventada?

Editado por Boletín Fármacos: Ainhoa Iriberry, Exceso de fármacos para mujeres sanas, *Publico.es* (España), 17 de enero de 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Alonso-Coello P et al., Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008;336:126-129.

La mayoría de las veces la prescripción de un fármaco debería ir acompañada de una serie de mejoras en el estado de salud o de una disminución considerable de los riesgos de sufrir una patología.

Un análisis publicado en la revista British Medical Journal alerta sobre la posibilidad de que esto no sea así en lo referido a los fármacos para la osteoporosis. Los

autores están coordinados por Pablo Alonso-Coello, médico de familia del Hospital de Sant Pau y miembro del grupo de salud de la mujer de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC).

Según explican, la publicación de reanálisis de ensayos clínicos con medicamentos para la osteoporosis puede llevar a recetar medicamentos a mujeres con osteopenia, una condición que implica riesgo de tener osteoporosis y una debilidad ósea muy común en las mujeres mayores, pero que no es una enfermedad en sí misma.

Según explica Alonso-Coello, el problema reside en no explicar bien las cosas a los pacientes: “Un estudio puede concluir, con razón, que el riesgo de sufrir fracturas disminuye un 50% en las mujeres con

osteopenia que se medican, pero la cosa cambia si a eso se añade que ese riesgo es sólo del 1%”.

El médico comenta que estos resultados, que son explicados sólo parcialmente, son los que llegan a la consulta de los especialistas en los materiales promocionales que les facilitan los visitantes médicos de la industria farmacéutica: “Los reanálisis se han difundido para aumentar la cuota de mercado, lo que supone una cierta manipulación”.

Desde su identificación, la osteoporosis ha sido una enfermedad controvertida, tal y como destacan los autores en el trabajo. “Para algunos, menos comprometidos con la industria, la popularización de la osteoporosis representa el clásico ejemplo de promoción de enfermedades: un factor de riesgo transformado en una patología para vender pruebas y fármacos a mujeres relativamente sanas”, se puede leer en el análisis.

Para Alonso-Coello, la osteoporosis “es como el exceso de colesterol; al igual que éste no implica que se vaya a sufrir un infarto, la primera no garantiza que se vayan a romper los huesos”.

El médico puntualiza que la OMS está desarrollando un algoritmo de riesgo de fracturas que desvelará qué hacer con las mujeres con osteopenia ya que “cada vez está más claro que la densidad mineral ósea es un mal predictor del riesgo de fracturas”.

Responsabilidad del patrocinador después de un ensayo clínico

Benites Estupiñán E, *Acta bioeth* 2006;12(2):251-255
Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S1726-569X2006000200014&lng=es&nrm=iso&tlng=es

Este artículo describe algunos problemas éticos derivados de los estudios multicéntricos en países en desarrollo, particularmente los referidos al rol de los patrocinadores luego de concluido un ensayo clínico. Luego de pasar revista a algunas normativas internacionales, propone un conjunto de obligaciones éticas para los patrocinadores de estos ensayos. Las evidencias mostradas hacia el final sugieren más bien pesimismo respecto de su cumplimiento.

Registro de ensayos clínicos: Una discusión internacional y las posiciones posibles para Brasil

Traducido por Boletín Fármacos de: da Rocha Carvalheiro J, Quental C, Registro de ensaios clínicos: a discussão internacional e os posicionamentos possíveis para o Brasil, *R Eletr de Com Inf Inov Saúde* (RECIIS) 2007;1(1):63-69.

Disponible en:

<http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/42/59>

El propósito de este trabajo es presentar los debates actuales sobre el registro de los ensayos clínicos que están en marcha en todo el mundo y debatir las posibilidades de inserción internacional que tiene Brasil. Los ensayos clínicos son una de las más valiosas fuentes de evidencia sobre la efectividad y la seguridad de las intervenciones sanitarias. Sin embargo, esta evidencia se difunde principalmente a través de revistas científicas y es, por tanto, susceptible al “sesgo de publicación”: tienen una mayor probabilidad de ser publicados aquellos artículos que presentan resultados estadísticamente significativos, obtenidos a través de estudios de gran escala y buena calidad, y que son favorables para la industria. Desde un inicio, el registro de protocolos de ensayos clínicos en bases de datos públicos ha sido propuesto como una solución alternativa para minimizar este problema. Un registro de los ensayos clínicos ha sido defendido por muchas otras razones: éticas, de salud, científica y económica. Pese a ello, no hay consenso sobre los principios que deben regular estos registros o cómo llevarlos a la práctica, debido a los intereses divergentes de los investigadores, la industria farmacéutica, el gobierno y la sociedad.

Publicación selectiva de ensayos clínicos con antidepressivos y su influencia en la eficacia aparente

Traducido por Boletín Fármacos de: Turner EH et al., Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 2008;358:252-60.

Antecedentes: La medicina basada en la evidencia es valiosa en la medida en que las pruebas en que se basa sean completas e imparciales. La publicación selectiva de los ensayos clínicos -y los resultados de estos ensayos- puede ocasionar que se hagan estimaciones poco realistas de la eficacia de los medicamentos y alterar la relación riesgo-beneficio aparente.

Métodos: Se evaluaron las revisiones de la FDA de 12 antidepressivos que involucraban un total de 12.564 pacientes. Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura para identificar publicaciones que presentasen información sobre esos mismos antidepressivos. Para los ensayos publicados, se compararon los resultados publicados con los resultados de los informes de la FDA. También se comparó la magnitud del efecto derivado de los informes publicados con la magnitud del efecto derivado del conjunto de datos de la FDA.

Resultados: Entre los 74 estudios registrados en la FDA, 31%, que involucraban a 3.449 participantes, no fueron publicados. Un total de 37 estudios considerados positivos por la FDA, fueron publicados; un estudio considerado como positivo no se publicó. Los estudios considerados negativos o dudosos por la FDA fueron, con 3 excepciones, o bien no publicados (22 estudios) o publicados de una forma que, en nuestra opinión, se transmitió un resultado positivo (11 estudios). De acuerdo a la literatura publicada, parecería que el 94% de los ensayos realizados fueron positivos. Por el contrario,

el análisis de la FDA mostró que el 51% fueron positivos. El metanálisis separado de los datos de la FDA y de los de las revistas muestra que el aumento de la magnitud del efecto positivo varió entre el 11 y el 69% para los fármacos individuales y en forma global fue del 32%.

Conclusiones: No se pudo determinar si el sesgo observado fue debido a una falla en la presentación de los manuscritos por parte de los autores y patrocinadores, por la decisión de los editores de revistas y revisores de no publicar, o por ambas razones. La publicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos puede tener consecuencias adversas para los investigadores, los participantes del estudio, los profesionales de la salud y los pacientes.

Economía y Acceso

Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes

Reportes Breves

Informe KEI sobre el Grupo de Trabajo Intergubernamental de la OMS sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual. La segunda sesión del IGWG

Judit Rius Sanjuán, con contribuciones de James Love, Michelle Childs, Thiru Balasubramaniam, Spring Gombe y Malini Aisola.

30 de noviembre del 2007

La segunda sesión del Grupo de Trabajo de la OMS sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (IGWG) tuvo lugar en Ginebra del 5 al 10 de noviembre del 2007. Más de 500 delegados gubernamentales y representantes de la industria y de la sociedad civil asistieron a la reunión que se suspendió el día 10 de noviembre para reanudarse del 28 de abril al 3 de mayo del 2008 (fechas tentativas).

La reunión se suspendió con un resultado esencialmente positivo pues aunque no se finalizó una Estrategia Mundial y un Plan de Acción, si se avanzó sustancialmente en esta importante negociación que pretende reconciliar innovación con acceso, asegurando la innovación médica necesaria y garantizando el acceso de todos a la misma. Algunas de las propuestas sobre las que se alcanzó consenso son el reconocimiento del mandato de la OMS en innovación y propiedad intelectual, la de incluir una serie de principios orientadores al documento de Estrategia Global y la necesidad de continuar discusiones sobre un tratado en investigación y desarrollo (I&D) en materia de salud y biomedicina.

Antecedentes

Por la resolución WHA59.24, el IGWG tiene como mandato elaborar una Estrategia Mundial y Plan de Acción a fin de proporcionar un marco a medio plazo a la OMS basado en las recomendaciones del informe de la Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (Informe CIPIH, 2006 [1]).

La Estrategia Mundial y Plan de Acción deben de tener por objeto, entre otros elementos:

- a) Establecer prioridades y objetivos claros para la I&D esencial para enfermedades que afectan de manera desproporcionada a los países en desarrollo,
- b) Estimar las necesidades de financiación de esta I&D, y
- c) Proporcionar una base más firme y sostenible a las actividades de I&D, desarrollando sistemas de financiación sostenibles.

Una de las conclusiones más importantes, aunque controvertida, del informe CIPIH fue que los derechos de

propiedad intelectual poco pueden hacer para estimular la innovación cuando se carece de un mercado rentable para los productos de la innovación, situación que caracteriza paradigmáticamente los mercados de los países en desarrollo.

Por lo tanto, el mandato del IGWG incluye examinar mecanismos existentes y proponer nuevos mecanismos de incentivo y financiación de la innovación en enfermedades en las que existen lagunas de innovación por carecer de un mercado rentable. Pero el IGWG no sólo tiene un mandato en innovación, el grupo de trabajo también debe implementar otras recomendaciones del Informe CIPIH que incluyen garantizar el acceso a los productos sanitarios, existentes o no, que están fuera del alcance para la mayoría de los países en desarrollo.

Como indicó el Dr. Ahmed Ogwell, Director de Relaciones Sanitarias Internacionales del Ministerio de Salud de Kenya, al finalizar la segunda sesión del IGWG, la razón de ser de este grupo de trabajo es intentar buscar soluciones al reconocimiento de que los sistemas actuales no han respondido a las necesidades de salud de los pobres. Los productos de salud existentes son demasiado caros para los pobres y no existe I&D para enfermedades que afectan de manera desproporcionada a los países en desarrollo.

La resolución WHA59.25 indica que el IGWG debe presentar una Estrategia Mundial y Plan de Acción definitivos a la 61ª sesión de la Asamblea Mundial de Salud, prevista para mayo de 2008, por conducto del Consejo Ejecutivo de la OMS que se reúne en enero de 2008. Para más información sobre el proceso y el mandato del IGWG, véase el informe de Knowledge Ecology International sobre el IGWG de Mayo del 2007 [2] y la página web de la OMS sobre el IGWG: <http://www.who.int/phi/es/index.html>

En preparación de la segunda reunión del IGWG, en julio de 2007 la secretaria del IGWG hizo público un proyecto de Estrategia Mundial y Plan de Acción [3]. Entre agosto y octubre de 2007 se celebraron reuniones regionales y sub-regionales para examinar el proyecto [4]. La secretaria del IGWG organizó una segunda audiencia pública en la página web entre agosto/septiembre de 2007 donde representantes de la sociedad civil presentaron observaciones [5], aunque un informe denunció los vínculos de algunas contribuciones con la industria farmacéutica [6].

Algunas de las observaciones al proyecto de Estrategia Mundial y Plan de Acción de la secretaria del IGWG fueron:

- Injustificable limitación con enumeración de 14 enfermedades y exclusión de enfermedades de tipo I de algunas iniciativas.
- Insuficiente referencia al Informe CIPIH y sus recomendaciones, en especial a los efectos que los monopolios tiene en la innovación y en el precio de los productos sanitarios.
- Sobreestimación de la función de la propiedad intelectual como incentivo para la innovación de productos sanitarios para tratar enfermedades que afectan a países en desarrollo.
- Insuficiente análisis de mecanismos alternativos de financiación e incentivo a la innovación médica.
- El plan de acción no reconoce la urgencia necesaria en la búsqueda de soluciones y no contiene claridad sobre quien deberá asumir el liderazgo en la ejecución de la estrategia acordada.

De especial relevancia es el Documento de Río [7], una alternativa al proyecto de Estrategia Mundial de la secretaria del IGWG apoyado por más de 18 países de la región Latino Americana. El Documento de Río es el resultado de dos consultas sub-regionales en Bolivia / agosto 2007 y Brasil / septiembre 2007. Inicialmente fue consensuado por 14 países: Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, Honduras, México, Perú, Suriname, Uruguay y Venezuela. Durante la consulta regional organizada por la OPS y el gobierno de Canadá en octubre 21-22 del 2007 en Ottawa, los siguientes países indicaron su apoyo al documento: Barbados, Guatemala, Panamá, Paraguay, Jamaica y St. Lucia. Posteriormente Perú [8] y México [9] expresaron reservas a algunas de las propuestas.

El cambio de postura de algunos países latino americanos se puede haber debido al hecho de que días antes al inicio de la sesión, el Gobierno de EE.UU. circuló entre algunos países latinoamericanos con los que han firmado o están negociando acuerdos de libre comercio, una demarche en la que busca evitar que la OMS asuma competencias suplementarias sobre propiedad intelectual y pueda afectar las obligaciones que algunos países están adquiriendo en virtud de estos acuerdos comerciales [10].

IGWG II

La segunda sesión del IGWG tuvo lugar en Ginebra del 5 al 10 de noviembre del 2007. Más de 500 delegados gubernamentales, y representantes de la industria y de la sociedad civil asistieron a la reunión [11]. No obstante, la mayoría de las negociaciones se realizaron en dos grupos de redacción paralelos en la que sólo delegados gubernamentales y un número limitado de expertos y entidades interesadas pudieron participar [12]. Esta estructura dificultó el seguimiento de la negociación por la sociedad civil y las delegaciones gubernamentales con pocos representantes.

El proyecto de Estrategia Mundial y Plan de Acción en negociación incluye texto sobre el contexto, la finalidad, los principios y sobre ocho elementos:

1. Establecimiento de un orden de prioridad de las necesidades de I&D.
2. Promoción de las actividades de I&D.
3. Creación de capacidad de innovación y mejora de la misma.
4. Transferencia de tecnología.
5. Aplicación y gestión de la propiedad intelectual para contribuir a la innovación y promover la salud pública.
6. Mejora de la difusión y el acceso.
7. Promoción de mecanismos de financiación sostenibles.
8. Establecimiento de sistemas de seguimiento y presentación de informes.

El Plan de Acción, sobre la base de la Estrategia Mundial, incluye las partes interesadas, el calendario y los indicadores de progreso.

El grupo de redacción A, presidido por el Dr. V. Tangcharoensathien de Tailandia, se ocupó de los párrafos introductorios (contexto, finalidad, centro de atención y principios) y del elemento 5. El grupo de redacción B, presidido por el Dr. N. Dayal de la India, se ocupó de los elementos 1 al 4. También se creó un sub-grupo de redacción para el plan de acción.

Los grupos de redacción trabajaron en textos actualizados, incluyendo las propuestas de modificación de los Estados Miembros sobre el proyecto de 31 de julio de la Secretaría del IGWG. Muchas de las propuestas actualmente incluidas provienen del Documento de Río que fue incorporado al texto de negociación el primer día. Las delegaciones de Kenya (en representación de los 46 países de la región AFRO), India y Tailandia también fueron claves en sus aportaciones. Las propuestas de los países en desarrollo se centraron en solicitar que la OMS desempeñe una función más importante en la promoción de las flexibilidades contenidas en el Acuerdo sobre los ADPIC y la Declaración de Doha y en aumentar los esfuerzos para estimular la innovación en productos sanitarios destinados al tratamiento de enfermedades desatendidas en los países desarrollados, pero buscando mecanismos que no tengan efectos perjudiciales en el precio y el acceso a los mismos. También se solicitó que haya un mayor acceso a la tecnología y los conocimientos, así como la creación de capacidad tecnológica para producir localmente estos productos.

EE.UU. y otros países se opusieron inicialmente a que la OMS mantuviera un mandato en propiedad intelectual o innovación, defendiendo en sus intervenciones el sistema actual de incentivo de la innovación mediante monopolios y negaron que tuviera efectos perjudiciales para las políticas públicas que intentan garantizar el acceso. Por ejemplo, en la sección de finalidad de la Estrategia Mundial, EE.UU. expresó su oposición a explorar y aplicar planes de incentivos innovadores o alternativos de I+D, no tomando en consideración la conclusión del informe CIPIH de que el actual sistema es inapropiado en algunas circunstancias.

La Unión Europea inicialmente centró sus esfuerzos en oponerse a cualquier noción de obligatoriedad, como, por ejemplo, la inclusión de la palabra tratado en el texto o limitando el estudio de pools de patentes para la promoción de la competencia genérica a sistemas voluntarios. La presidencia de la Unión Europea, ocupada por Portugal, intentando conseguir el apoyo del grupo Africano y limitar el mandato de este grupo de trabajo, ofreció la creación de un fondo para la I&D de productos sanitarios donde los países realizarían aportaciones voluntarias y sólo para un número limitado de enfermedades desatendidas. Los detalles de la propuesta son aún desconocidos pero parece tener un elemento de diferenciación de precios y estar basada en la propuesta de Novartis [13].

Los representantes de las grandes compañías farmacéuticas (PhRMA, BIO, IFPMA) parecen querer evitar cualquier estructura multilateral que aborde los problemas de la I&D y la consideración a mecanismos alternativos al actual sistema de monopolios. Su estrategia es la de solicitar el mantenimiento del actual modelo de incentivos basado en las patentes, y aceptar recursos e incentivos adicionales con asociaciones público privadas, pero sólo para enfermedades de tipo II y III.

Después de 6 días de intensas negociaciones, la reunión se suspendió el 10 de noviembre sin una Estrategia Mundial y Plan de Acción final pero con importantes avances y un texto en negociación que incluye excelentes propuestas. Los debates se han centrado principalmente en torno a la Estrategia Mundial, el primer anexo, el trabajo en el segundo anexo, el Plan de Acción, ha sido muy limitado.

Temas claves

A continuación una selección de temas y propuestas:

a) *El mandato del IGWG*

Existe el intento de limitar el mandato del IGWG y la Estrategia Mundial y el Plan de Acción resultantes en dos aspectos principalmente:

El informe CIPIH divide las enfermedades en tres tipologías: enfermedades de tipo I, II y III. Algunos países desarrollados y la industria farmacéutica están intentando que el IGWG sólo se ocupe de las enfermedades de Tipo II y III, excluyendo enfermedades de Tipo I.

No obstante, la resolución WHA 59.24 es clara en su mandato para el IGWG al hacer referencia al término “enfermedades que afectan de manera desproporcionada a los países en desarrollo”. Como el informe CIPIH demostró, existen enfermedades de tipo I que afectan desproporcionadamente a los países en desarrollo como, por ejemplo, el cáncer del cuello del útero y existen importantes lagunas de innovación en enfermedades de tipo I. El criterio deben ser enfermedades o dolencias de gran importancia para la salud pública de los países en

desarrollo para las cuales no existe un tratamiento adecuado al que se pueda recurrir en medios de escasos recursos, bien por no haber tratamiento alguno o, en caso de haberlo, por ser éste inapropiado para países con sistemas asistenciales deficientes, o inasequible.

Asimismo, algunos países pretenden limitar el centro de atención de la Estrategia Mundial a 14 enfermedades que se incluyeron en un pie de página del proyecto de Estrategia Mundial de la secretaría del IGWG, y cuyo origen es desconocido pero puede situarse en las negociaciones (2001-03) sobre el párrafo 6 de la Declaración de Doha que rechazaron una limitación similar:

“La Comisión define las enfermedades de tipo I, de tipo II y de tipo III, y las enfermedades específicas en las que se centra el presente proyecto de estrategia, como sigue: Las enfermedades de tipo I afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, con amplia población vulnerable en unos y otros. La estrategia se centrará en las siguientes enfermedades de tipo I, con una prevalencia cada vez mayor en los países en desarrollo: *la diabetes, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer*. Las enfermedades de tipo II afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, pero una proporción importante de los casos se localizan en estos últimos. La estrategia se centrará sobre todo en el *VIH/sida y la tuberculosis*. Las enfermedades de tipo III son las que afectan de manera muy predominante o exclusiva a los países en desarrollo. La estrategia se centrará en las nueve enfermedades infecciosas desatendidas que afectan de forma desproporcionada a las poblaciones pobres y marginadas, según las prioridades establecidas en el Programa UNICEF/PNUD/Banco Mundial/OMS de Investigaciones y Enseñanzas sobre Enfermedades Tropicales: *la enfermedad de Chagas, el dengue y el dengue hemorrágico, la leishmaniasis, la lepra, la filariasis linfática, el paludismo, la oncocercosis, la esquistosomiasis y la tripanosomiasis africana humana.*” (Pie de página del proyecto inicial de Estrategia Mundial de la Secretaría del IGWG. Énfasis añadido)

Existe consenso sobre buena parte del contexto y la finalidad de la Estrategia Mundial. En este sentido, se ha acordado fomentar la I+D centrada en las enfermedades de tipo II y III y las necesidades específicas de los países en desarrollo en relación con las enfermedades de tipo I. No obstante, la limitación del mandato del IGWG es un tema que aun no está resuelto. La limitación a 14 enfermedades es aún un pie de página, aunque se encuentra entre paréntesis y va a ser reexaminado.

Se prevé que será controvertido al reanudarse la sesión del Grupo de Trabajo. Como elemento de apoyo a la negociación, KEI distribuyó entre los asistentes un informe sobre la carga mundial de morbilidad que demuestra la alta incidencia de enfermedades de tipo I y II en los países en desarrollo [14].

b) El rol de la OMS

Uno de los resultados más importantes de la segunda sesión del IGWG es que suspendió con el claro reconocimiento del mandato de la OMS en la promoción de las flexibilidades contenidas en el Acuerdo sobre los ADPIC y en la búsqueda de una nueva concepción de los mecanismos de apoyo y financiación a la innovación médica, en especial de soluciones que tengan un efecto positivo sobre el precio de los productos sanitarios y aseguren el acceso para todos. En su discurso de clausura, Margaret Chan, Directora General de la OMS, reconoció el mandato de la OMS en innovación y propiedad intelectual, y prometió hacer más.

Un importante párrafo fue incluido en el texto de Estrategia Mundial a iniciativa de los países apoyando el Documento de Río, con consenso pendiente a la espera de EE.UU.:

“La Constitución de la OMS dice lo siguiente: “la finalidad de la Organización Mundial de la Salud será alcanzar para todos los pueblos el grado más alto posible de salud”. Por consiguiente, al contribuir al programa sobre salud pública, innovación y propiedad intelectual, la OMS desempeñará una función estratégica y previsoras conforme a su mandato y sus objetivos constitucionales. Para lograr esto la OMS, incluidas sus oficinas regionales y de país, fortalecerá la competencia institucional y los programas para aplicar esta estrategia y plan de acción, así como los existentes mandatos establecidos por las resoluciones pertinentes de la Asamblea Mundial de la Salud”.

La reafirmación del mandato de la OMS en el campo de propiedad intelectual se ha visto reforzada por recientes cambios institucionales donde el tema pasa a depender directamente de la Directora General [15].

c) Principios orientadores

El Documento de Río propuso introducir una sección de principios a la Estrategia Mundial destinado a destacar los aspectos sociales y de salud pública del documento y a orientar su implementación. Venciendo la reticencia inicial de la Unión Europea y EE.UU., el documento actual contiene un párrafo introductorio y 11 principios.

Existe consenso sobre importantes principios, como que los derechos de propiedad intelectual no impiden ni deberán impedir que los Estados Miembros adopten medidas para proteger la salud pública. Sin embargo, no existe consenso aún sobre un principio propuesto en el Documento de Río: “el derecho a la salud tiene precedencia sobre los intereses comerciales”. Se plantea como una alternativa el siguiente texto propuesto por los países desarrollados: “los objetivos de la salud pública y los intereses comerciales se deben equilibrar y coordinar de manera apropiada”. Tampoco existe aún consenso el derecho de toda persona al disfrute de la salud, reconocido como derecho humano fundamental en instrumentos internacionales, en particular el Pacto Internacional de Derechos Económicos, Sociales y

Culturales, aunque se encuentra reconocido en el preámbulo de la propia constitución de la OMS.

d) Tratado en I&D

Otro de los puntos positivos de esta segunda sesión del IGWG fue el acuerdo que se adoptó de alentar nuevos debates sobre un tratado en I&D en materia de salud y biomedicina. El objetivo es ayudar a establecer necesidades y prioridades en materia de I&D, identificar mecanismos de financiación sostenible y mejorar la coordinación internacional, para proporcionar una base más firme y sostenible a las actividades de I&D.

Las grandes compañías farmacéuticas y las delegaciones de algunos países europeos [16] estaban en contra de la inclusión de esta propuesta en la Estrategia Mundial, no obstante después de intensas negociaciones, Brasil, China, Kenya (en representación de los 46 países de la región AFRO), la India y EE.UU. contribuyeron a que la Unión Europea y Suiza superaran su oposición inicial. Al final un texto propuesto por Canadá fue aprobado por consenso y ya forma parte del elemento 2 (promoción de las actividades de I&D) de la Estrategia Mundial en los siguientes términos:

“2.4.c. Alentar nuevos debates de carácter exploratorio sobre la utilidad de posibles instrumentos o mecanismos para actividades esenciales de I&D en materia de salud y biomedicina, incluido, entre otras cosas, un tratado a este respecto.”

En sus intervenciones durante la segunda sesión del IGWG, Médicos Sin Fronteras [17], Oxfam [18] y Knowledge Ecology International [19] defendieron la propuesta.

e) Mecanismos de incentivo a la I+D

Una de las conclusiones más importantes del informe CIPIH es que los derechos de propiedad intelectual son mecanismos inadecuados para estimular innovación en productos destinados principalmente a los países en desarrollo al carecerse de un mercado rentable. Por lo tanto, una parte esencial del mandato del IGWG es la de explorar y aplicar mecanismos de incentivo de la innovación destinada a los países en desarrollo.

En este sentido, el siguiente párrafo de la Estrategia Mundial tiene ya consenso:

“Los derechos de propiedad intelectual constituyen un incentivo importante para el desarrollo de nuevos productos de atención sanitaria. Este incentivo por sí solo no basta para satisfacer la necesidad de desarrollar nuevos productos contra enfermedades cuando el mercado comercial potencial de dichos productos es pequeño o incierto.”

Knowledge Ecology International (KEI) y otras organizaciones así como algunos de los expertos designados, están proponiendo el estudio y la aplicación de fondos de recompensas, en lugar de monopolios,

como mecanismo de incentivo que separe el coste de la innovación del precio de los productos [20]. El IGWG representa una oportunidad única en este respecto y el texto en negociación de la Estrategia Mundial y Plan de Acción contiene importantes propuestas.

La reciente resolución WHA 60.30 fue muy importante al pedir a la Directora General de la OMS que aliente la formulación de propuestas relativas a actividades de I&D, incluidos diversos mecanismos de incentivos, en que se afronte la vinculación entre los costos de I&D y el precio de los productos. No obstante, EE.UU. se ha opuesto a incluir cualquier referencia a esta resolución en la Estrategia Mundial y el siguiente párrafo de la sección de contexto se encuentra con consenso pendiente de EE.UU.:

“Se deben formular propuestas sobre actividades de I&D impulsadas por las necesidades sanitarias, propuestas que abarquen una variedad de incentivos, además de abordar la relación entre los costos de las actividades de I&D, y los precios de los medicamentos, vacunas, estuches de diagnóstico y otros productos de atención sanitaria, así como un método para adaptar la combinación óptima de incentivos a una afección o producto determinados con objeto de combatir las enfermedades que afectan desproporcionadamente a los países en desarrollo.”

Tradicionalmente, la industria farmacéutica y muchos de los países desarrollados se han opuesto tradicionalmente a explorar y aplicar incentivos alternativos al sistema de monopolios. Durante la segunda sesión del IGWG, EE.UU. se opuso a la utilización de la palabra “alternativo” en todo el documento, y están defendiendo el concepto de “mecanismo complementario (a los ya existentes)”.

En este sentido, los elementos 5 y 7 de la Estrategia Global que se encuentran aún por negociar serán claves. Es alentador que el siguiente párrafo introductorio al elemento 5 ha obtenido ya consenso:

“35. Los regímenes internacionales sobre propiedad intelectual tienen la finalidad, entre otras cosas, de incentivar el desarrollo de nuevos productos sanitarios. No obstante, hay que estudiar y aplicar planes de incentivos para las actividades de I&D, especialmente por lo que respecta a las enfermedades de tipo II y tipo III y a las necesidades específicas en materia de I&D de los países en desarrollo en cuanto a las enfermedades de tipo I. Es una necesidad ineludible reforzar la capacidad de innovación, así como la capacidad de gestionar y aplicar la propiedad intelectual en los países en desarrollo, en particular el uso pleno de las disposiciones del Acuerdo sobre los ADPIC y de los instrumentos relacionados con ese acuerdo, que proporcionan flexibilidades para adoptar medidas de protección de la salud pública”.

Retos para el futuro

Un informe emitido por la Secretaría del IGWG el 10 de noviembre muestra los progresos realizados por los grupos de redacción A y B hasta las 21:30 horas del 9 de noviembre [21]. El informe debe ser finalizado y revisado por la secretaria del IGWG, teniendo en cuenta los debates del 10 de noviembre.

La secretaria anunció que la segunda sesión del IGWG se reanudará antes de la próxima Asamblea Mundial de la Salud, donde el IGWG debe presentar la Estrategia Mundial y Plan de Acción definitivos por resolución WHA 59.24. Tentativamente, la secretaria anunció que la reunión se realizará en Ginebra del 28 de abril al 3 de mayo de 2008.

Pero antes de la reanudación del IGWG II, el sub-grupo de redacción sobre el Plan de Acción continuará sus trabajos y está previsto que se reúna durante 3 días en Ginebra después del Consejo Ejecutivo de la OMS, previsto del 21 al 26 de enero del 2008.

Asimismo, los Estados Miembros tienen hasta el 31 de enero del 2008 para presentar propuestas de texto sobre las partes de la Estrategia Mundial y el Plan de Acción que aún no se han discutido. No se aceptarán propuestas sobre texto negociado. La secretaria divulgará las propuestas que haya recibido a principios de marzo.

Para la continuación de esta importante negociación, serían deseables unas sesiones más abiertas con una mayor participación de la sociedad civil y de expertos. Las expectativas para los próximos meses son muy altas, pues después de la reunión de noviembre es innegable que las negociaciones del IGWG tienen el potencial de cambiar el modelo de I&D médico por un sistema que asegure innovación y acceso (I+A). Los Estados Miembros y la secretaria del IGWG están afrontando esta negociación con un importante nivel de compromiso y seriedad honrando esta oportunidad histórica de reconciliar los incentivos a la innovación y las necesidades de salud pública de las poblaciones más pobres.

Referencias

1. El informe CIPIH está disponible en varios idiomas en:
<http://www.who.int/intellectualproperty/report/en/>
2. El informe de KEI sobre el IGWG de Mayo del 2007 está disponible en:
http://www.keionline.org/index.php?option=com_content&task=view&id=49
3. El proyecto de Estrategia Mundial y Plan de Acción de la secretaria del IGWG (julio 2007) está disponible en:
http://www.who.int/gb/phi/pdf/igwg2/PHI_IGWG2_2-sp.pdf
4. Los informes de estas reuniones están disponibles en:
http://www.who.int/phi/public_hearings/second/regional_consultations/en/index.html

5. Las contribuciones a la segunda audiencia pública están disponibles en: http://www.who.int/phi/public_hearings/second/es/index.html, un resumen de las contribuciones se encuentra disponible en: http://www.who.int/gb/phi/pdf/igwg2/PHI_IGWG2_ID4-sp.pdf
6. El informe de Essential Action sobre las observaciones a la segunda audiencia pública está disponible en: http://www.essentialaction.org/access/uploads/igwg_contributorlinks.pdf
7. El Documento de Río está disponible en: http://www.who.int/phi/public_hearings/second/regional_consultations/Sub-regional_Consensus_Document.pdf
8. Las reservas de Perú están disponibles en la matriz preparada sobre la reunión de Ottawa (comments post-meeting) y disponible en: http://www.who.int/phi/public_hearings/second/regional_consultations/RC_AMRO.pdf
9. Las intervenciones de México durante el IGWG II fueron documentadas, por ejemplo en: http://actualidad.terra.es/sociedad/articulo/mexico_euu_ong_1990602.htm y en: http://www.keionline.org/index.php?option=com_jd-wp&Itemid=39&p=88
10. La demarche y la carta de KEI al respecto, están disponible en: <http://lists.essential.org/pipermail/ip-health/2007-November/011872.html>
11. La lista de participantes en la segunda sesión del IGWG está disponible en: http://www.who.int/gb/phi/pdf/igwg2/IGWG_PHI2_DIV2R1.pdf
12. El listado de expertos y entidades interesadas invitados está disponible en: <http://www.who.int/gb/phi/pdf/igwg2/listofexpert-sp.pdf>
13. Para un resumen de la propuesta de Novartis, ver la observación presentada por Paul Herrling en la segunda audiencia pública en septiembre del 2007 y disponible en: http://www.who.int/phi/public_hearings/second/contributions_section1/Section1_HerrlingPaul-Novartis.pdf
14. El informe de KEI sobre la carga de morbilidad está disponible en: http://www.keionline.org/index.php?option=com_jd-wp&Itemid=39&p=90
15. Para más información sobre el cambio institucional en la OMS, la nota de la Directora General está disponible en: <http://lists.essential.org/pipermail/ip-health/2007-November/011986.html>, y un artículo de IP-Watch al respecto en: <http://www.ip-watch.org/weblog/index.php?p=844>
16. Para un análisis de la posición de la Unión Europea respecto el Documento de Río, vean el resumen de Michelle Childs de KEI, disponible en: <http://lists.essential.org/pipermail/ip-health/2007-November/011893.html>
17. La declaración de Médicos sin Fronteras está disponible en: http://www.msf.org/msfinternational/invoke.cfm?objectid=20758DB3-15C5-F00A-254EB828BE6153FA&component=toolkit.article&method=full_html
18. La declaración de Oxfam está disponible en: <http://lists.essential.org/pipermail/ip-health/2007-November/011924.html>
19. La declaración de Knowledge Ecology International está disponible en: http://www.keionline.org/index.php?option=com_content&task=view&id=159
20. Para un resumen de la propuesta de premios de recompensa, ver la observación presentada por Jaime Love de KEI en la segunda audiencia pública en septiembre del 2007 y disponible en: http://www.who.int/phi/public_hearings/second/contributions_section2/Section2_JamesLove-KEI_prizes.pdf
21. Una copia del informe del 10 de noviembre está disponible en: <http://www.oliver-moldenhauer.de/msf/draftIGWG.pdf>

América Latina

Colombia: Proyecto de ley para el ADPIC y TLC con Canadá sin capítulo de propiedad intelectual sobre medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Eliminarán barreras a medicamentos costosos, *La República*, 22 de noviembre de 2007; Excluyen capítulo de propiedad intelectual sobre medicamentos de TLC con Canadá, *El Tiempo* (Colombia), 6 de diciembre de 2007.

Se encuentra en análisis y debate legislativo, el proyecto por el cual se aprueba el “Protocolo que enmienda el Acuerdo de Aspectos de Propiedad Intelectual Relacionados con el Comercio (Adpic)”.

La exposición de la iniciativa la hizo el gobierno nacional y el protocolo fue hecho en Ginebra, Suiza, el 6 de diciembre de 2005. El informe para iniciar su estudio

en la Comisión Segunda fue sustentado por la senadora y presidenta del Senado, Nancy Patricia Gutiérrez.

Esta iniciativa permitiría exportar productos farmacéuticos fabricados al amparo de licencias obligatorias a los países que no tienen capacidad de fabricación, lo que permitiría abastecer el mercado interno en caso de una emergencia nacional, la cual podría ser decretada por cada país.

En el tratado de libre comercio con Canadá

Colombia ha decidido excluir el capítulo de propiedad intelectual sobre medicamentos del TLC con Canadá. El jefe de la negociación por Colombia, Ricardo Duarte, explicó que al encontrar que no fue atendida por los negociadores canadienses una petición expresa del gobierno colombiano de incluir la biodiversidad en este

capítulo, se tomó la decisión de no contar con un capítulo de este tema.

“De hecho, nuestros intereses están tratados en otros apartes del TLC: en el preámbulo incorporamos unas disposiciones referentes a reconocimientos de Adpic (sobre temas de propiedad intelectual) con sus flexibilidades y la mención de la declaración de Doha con lo cual se reafirma la discrecionalidad de Colombia de adoptar medidas en salud pública”, dijo Duarte.

El funcionario no descartó que si más adelante llegara a haber un entendimiento con los negociadores

canadienses en los temas que ha pedido Colombia, se los retome.

No obstante, si bien no habrá capítulo de propiedad intelectual sobre medicamentos, otros temas de biodiversidad serán incorporados en otros capítulos como el de cooperación ambiental. La defensa de la biodiversidad busca evitar que las transnacionales tomen recursos naturales y utilicen conocimiento ancestral de los países andinos para una explotación comercial de medicamentos y otro tipo de productos, sin pagar por ello.

Generales

Diferencias en la aplicación del Acuerdo sobre los ADPIC por parte de países en desarrollo

Catherine Saez, *Intellectual Property Watch*, 22 de diciembre de 2007

Según los oradores en un reciente evento organizado por el Centro del Sur

(http://www.southcentre.org/newindex_ES.htm) existen diferencias significativas en la aplicación por parte de países en desarrollo del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de la Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y del uso de las flexibilidades previstas en él.

Si bien los países en desarrollo plantean su profunda preocupación por el Acuerdo sobre los ADPIC, muchos de ellos han aplicado normas de propiedad intelectual más rigurosas que aquellas estipuladas en dicho Acuerdo, según un estudio de investigación realizado en 107 países presentado por Carolyn Deere, Directora del Programa de Gobernanza Económica Mundial de la Universidad de Oxford.

El seminario del 5 de diciembre que se titula “The Implementation Game: Developing Countries; the TRIPS Agreement and the Global Politics of Intellectual Property” (El juego de la implementación: países en desarrollo; el Acuerdo sobre los ADPIC y la política mundial sobre la propiedad intelectual) forma parte de la serie de seminarios que realiza el Centro del Sur.

Deere clasificó a los países estudiados en tres grupos: los países con normas ADPIC plus (países que trascendieron las obligaciones estipuladas en el Acuerdo sobre los ADPIC); los países que hicieron un uso mixto de las flexibilidades previstas en el Acuerdo sobre los ADPIC y los países que aún se encuentran en el proceso de reformas para cumplir con los compromisos de dicho Acuerdo.

Según el análisis de las reformas legislativas que se basan en el Acuerdo sobre los ADPIC, los países con normas ADPIC plus comprenden desde Malí y Camboya hasta República Dominicana, México y Perú. En la lista se incluyen 14 países menos adelantados. El estudio de

Deere reveló que no existe una correlación clara entre la rigurosidad de las normas de propiedad intelectual y el producto bruto interno per cápita. Algunos de los países más pobres del mundo, como Níger, se encuentran entre los países con normas ADPIC plus, señaló Deere.

La explicación de la variación entre los países en desarrollo parece residir en la interacción de las políticas domésticas y la presión internacional, afirmó Deere. Los países en desarrollo se ven influenciados por el nivel de presión que ejercen los donantes internacionales, los inversores y los socios comerciales, señaló; sin embargo, agregó que esto no explica las variaciones. Algunos países, como Brasil, que han recibido presión por parte de EE.UU. no se encuentran en el grupo ADPIC plus, sino que hacen un uso mixto de las flexibilidades, manifestó Deere.

El juego de la aplicación: una lucha por la influencia

Se observan dos posiciones en las deliberaciones sobre la aplicación del Acuerdo sobre los ADPIC: una a favor de la observancia rápida y del uso limitado de las flexibilidades y la otra que aboga por un enfoque más flexible y adaptado a las prioridades nacionales específicas relacionadas con el desarrollo. Los defensores de la primera posición utilizan presiones coercitivas, tales como acuerdos comerciales y amenazas, diferencias sustanciadas en la OMC y pedidos diplomáticos, señaló Deere. Para estimular un “clima favorable a la propiedad intelectual”, este grupo hizo uso del “poder de las ideas”, en alusión al recurso a los medios de comunicación, el acercamiento a la comunidad, la investigación y la creación de capacidades. El segundo grupo no cuenta con los medios necesarios para ejercer una presión coercitiva, afirmó Deere, pero utiliza el poder “conceptual”, que incluye, por ejemplo, llevar a cabo campañas para poner fin a las presiones “ADPIC plus” que afectan a la salud y al acceso a los conocimientos. Con el fin de ganarse a los responsables de la toma de decisiones de los países en desarrollo, los dos grupos se aventuraron en una “batalla de investigación” y en una “competencia” en el área de creación de capacidades, señaló.

Según Deere, la política en el ámbito nacional contribuye a la variación, ya sea amplificando o filtrando la

influencia de las presiones externas. En la mayoría de los países en desarrollo, la falta de conocimientos técnicos y consultas dentro de los gobiernos y el pequeño número de grupos de interés locales activos restringen el debate nacional acerca de la aplicación del Acuerdo sobre los ADPIC. En lugar de ello, la mayoría de los gobiernos defieren a las oficinas nacionales de propiedad intelectual para obtener asistencia, afirmó, las que a su vez se ven fuertemente influenciadas por los grandes donantes, tales como la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI). También existe una falta de coordinación entre los capitales nacionales y los representantes de gobiernos internacionales, declaró.

Se espera que la investigación de Deere se publique en un libro en 2008.

Dificultad para aplicar las flexibilidades previstas en el Acuerdo sobre los ADPIC

Boumediene Mahi de la misión permanente de Argelia ante las Naciones Unidas y coordinador del Grupo Africano ante la OMPI, quien fue invitado a opinar sobre la presentación de Deere, agregó que la mayoría de los países africanos heredaron los sistemas de propiedad intelectual coloniales y suscribieron el Acuerdo sobre los ADPIC sin haber participado en las negociaciones. Además, afirmó que “los países en desarrollo sufrieron grandes presiones durante las negociaciones del Acuerdo sobre los ADPIC y aún las padecen”.

El desconocimiento de las flexibilidades y el modo de utilizarlas han impedido que los países puedan sacar provecho de ellas. En ocasiones, “las oficinas subregionales, tales como la Organización Africana de la Propiedad Intelectual, tomaron una decisión que se aplicó en países particulares sin que estos tuvieran la posibilidad de analizar la decisión en el ámbito nacional”, afirmó Mahi.

También observó que la asistencia técnica es fundamental para hacer uso de las flexibilidades. “Recién en los últimos dos años la OMPI ha comenzado a impartir asistencia técnica” relacionada con las

flexibilidades, pero aún quedan varios países menos adelantados que no saben cómo utilizarlas. Mahi señaló que el nuevo Programa de la OMPI para el Desarrollo fomenta la idea de la protección equilibrada: estimular la innovación y, al mismo tiempo, proteger el interés público, lo cual, destacó, es un primer paso alentador hacia una mayor imparcialidad.

Para Christoph Spennemann, experto jurídico del equipo de propiedad intelectual de la Conferencia de las Naciones Unidas sobre Comercio y Desarrollo, existe una sólida conexión entre el nivel de conocimientos técnicos y el uso de las flexibilidades en los países en desarrollo. Los países que participaron en la Ronda Uruguay de negociaciones de la OMC que condujo al Acuerdo sobre los ADPIC hacen uso de las flexibilidades y conocen sus implicancias, mientras que en los países en desarrollo que desempeñaron un pequeño papel en las negociaciones, existe un nivel de protección más alto.

Los países con normas ADPIC plus, a veces, están más familiarizados con los posibles beneficios de la propiedad intelectual que con los desafíos que esta puede plantear, especificó Spennemann. Citó el ejemplo de productores locales en países de África occidental que muestran interés por las patentes farmacéuticas, pero desconocen el impacto de la propiedad intelectual en el dominio público. Spennemann señaló que estos productores piensan que una mayor protección de la propiedad intelectual puede atraer inversiones extranjeras, pero ignoran la importancia de las flexibilidades como una posible atracción de inversores en las industrias de medicamentos genéricos. Como resultado, las leyes coloniales anteriores al Acuerdo sobre los ADPIC permanecen intactas o se transforman en normas de tipo ADPIC plus, sentenció Spennemann. Estos países también deben enfrentar una “carrera de proveedores de asistencia técnica para ganar el juego”, afirmó. Para obtener mejores resultados en el uso de las flexibilidades, destacó la importancia de la creación de capacidades relacionadas con la propiedad intelectual que tengan en cuenta tanto los objetivos de desarrollo como las flexibilidades.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

All costs, no benefits: How TRIPS-plus intellectual property rules in the US-Jordan FTA affect access to medicines (*Todos son costos, pero no beneficios: ¿Cómo las leyes de propiedad intelectual del ADPIC plus en el TLC EE.UU. - Jordania afectan el acceso a los medicamentos?*)

Oxfam International / Make Trade Fair - Oxfam Briefing Paper N° 102

Año: Marzo de 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 37

Disponible en:

http://www.oxfam.org/en/files/bp102_jordan_us_fta.pdf/download

EE.UU. sigue imponiendo las reglas ADPIC-plus en los países en desarrollo, evitando así que los países pobres accedan a medicamentos genéricos de bajo costo. Dicha

normativa fue requisito para el ingreso de Jordania a la OMC, aceptando la inclusión de los ADPIC plus en su Tratado de Libre Comercio con EE.UU.

Los precios de los medicamentos han aumentado drásticamente, y las normas ADPIC fueron en parte responsables de este aumento. Además, niveles más estrictos de protección de la propiedad intelectual han conferido pocos beneficios con respecto a la inversión extranjera directa, la investigación y el desarrollo nacional, o a acelerar la introducción de nuevos y eficaces medicamentos. Los precios de los medicamentos seguirán aumentando en Jordania, pero el país no estará en condiciones de utilizar las salvaguardias del Acuerdo sobre los ADPIC para reducir su costo. Otros países en desarrollo que está estudiando aplicar los

acuerdos de libre comercio con las reglas de los ADPIC deberían considerar las consecuencias para la salud pública.

La propiedad intelectual y el acceso a los medicamentos

Andrea Onori (Dirección) // Centrale Sanitaire Suisse Romande
Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 63, Precio: €16
Disponible en: http://www.css-romande.ch/commissions/information/trips_index_esp.php
<http://www.css-romande.ch/downloads/trips/ADPIC-CSSR-sp.pdf>

La Centrale Sanitaire Suisse Romande (CSSR) desea presentar el Acuerdo sobre los ADPIC a las personas que no son especialistas en el tema y hacer una lectura crítica de lo que está sucediendo. Esta publicación, de 120 páginas, se dirige a todas aquellas personas interesadas, en especial a las que intervienen en el sector de la salud y de las políticas sanitarias. En este libro se hace un repaso de las principales etapas de la negociación del Acuerdo y de las diferentes adaptaciones que se han hecho bajo las presiones contrapuestas de los distintos protagonistas.

El documento describe los principales actores y las etapas de la aplicación del Acuerdo, explica los mecanismos disponibles y evalúa sus posibles consecuencias. Mediante estudios de casos, ilustra el problema y muestra que, según la voluntad política de los gobiernos, la aplicación del Acuerdo puede tener consecuencias desastrosas para la salud pública o, por el

contrario, se incorpora positivamente en el programa de desarrollo de un país.

La obra incluye dos breves contribuciones independientes sobre el tema: una aclaración oficial de la OMS y una presentación más didáctica redactada por Anne-Lise Lelong.

La CSSR ha concebido una herramienta de sensibilización en la que cada capítulo se puede leer de modo independiente, según los intereses de los distintos lectores. Se puede considerar una lectura complementaria y de más fácil acceso al reciente informe de la Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (CIPHI), del 3 de abril de 2006 (ver: www.who.int/intellectualproperty). Ante todo, este libro debe servir como base para la discusión de acciones militantes en materia de acceso a los medicamentos.

Índice:

Preámbulo por Germán Velásquez pp. 7-9
Introducción Acceso a los medicamentos. Protección de la propiedad intelectual: su repercusión en la salud pública, texto oficial de la OMS, publicado en inglés en WHO Drug Information pp. 13-22
Capítulo 1: Contexto pp. 23-36
Capítulo 2: Problemas generados por el Acuerdo sobre los ADPIC pp. 37-56
Capítulo 3: Estudios de casos pp. 57-72
Capítulo 4: Conclusión pp. 73-81
Anexos: Acuerdo sobre los ADPIC y consecuencias para el acceso a los medicamentos esenciales, por Anne-Lise Lelong pp. 85-100

Revista de revistas

TRIPS, acuerdos bilaterales y patentes: Cómo están fracasando en los países en desarrollo y en los desarrollados y qué se puede hacer al respecto

Traducido por Boletín Fármacos de: Palombi L, TRIPS, bilateralismo e patentes: o desamparado dos mundos desenvolvido e em desenvolvimento e o que fazer, *R Eletr de Com Inf Inov Saúde* (RECIIS) 2007;1(1):71-81. Disponible en: <http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/40/61>

La gran mayoría de los recursos biológicos del mundo y de los conocimientos tradicionales se encuentran en el mundo en desarrollo y, sin embargo, la gran mayoría de los derechos de propiedad intelectual del mundo sobre biotecnología pertenece a los países desarrollados.

Desde la formación de la OMC, los países en desarrollo han apoyado a los países desarrollados en la demanda de mayor protección de la propiedad intelectual. Sin embargo, ahora busca el apoyo de los países desarrollados para explotar estos recursos, y descubren que éstos responden sólo a través del bilateralismo.

Por otra parte, los incrementos esperados en la inversión extranjera directa no se han materializado y, han apostado a China, país que es el mayor productor mundial de productos falsificados. En este trabajo, se analizan los ADPIC, los acuerdos bilaterales y patentes en el contexto de los recursos biológicos y los conocimientos tradicionales, tratando de ofrecer una solución al estancamiento actual en materia de propiedad intelectual.

Propiedad Intelectual y Salud Pública: la copia de medicamentos HIV/Sida por parte de los laboratorios públicos y privados de Brasil

Traducido por Boletín Fármacos de: Cassier M, Correa M, Propriedade intelectual e saúde pública: a cópia de medicamentos contra HIV/Aids realizada por laboratórios farmacêuticos brasileiros públicos e privados, *R Eletr de Com Inf Inov Saúde* (RECIIS) 2007;1(1):83-91. Disponible en: <http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/view/38/63>

La experiencia de los laboratorios públicos y privados de Brasil en la copia de ARVs desde 1993 ha sido un proceso de aprendizaje tecnológico que en algunos casos ha producido innovaciones. Reproducir medicamentos y sintetizar sus principios activos implica la combinación de información disponible en los documentos de patentes y el redescubrimiento parcial de determinados conocimientos a través de procedimientos de laboratorio. Los químicos tienen que reconstruir las numerosas “lagunas” (“pulos-do-gato”) en los documentos de patentes, y al hacerlo a menudo mejoran el proceso de las fórmulas publicadas.

Los laboratorios de genéricos también son capaces de utilizar esta base de conocimiento para inventar nuevas fórmulas, combinaciones de moléculas ya existentes, o para descubrir nuevas moléculas. Desde el año 2000 los cinco laboratorios estudiados han presentado alrededor de diez patentes de ARVs. Analizaremos este proceso de aprendizaje tecnológico mediante entrevistas a los profesionales de los laboratorios de genéricos, utilizando los métodos de la sociología de la ciencia.

Otros temas de Economía y Acceso

Investigaciones

La prioridad del G8: ¿Los niños pobres o las ganancias?

Donald W. Light

División de Ciencias Sociales y Conductuales, Departamento de Psiquiatría, University of Medicine & Dentistry of New Jersey

Traducido por Margarita Cervantes de: Is the G8 putting profits before the world's poorest children? *The Lancet* 2007;370:297-8.

Varios países ricos han anunciado donaciones por US\$1.500 millones para la compra de vacunas para erradicar las enfermedades neumocócicas entre los niños más pobres del mundo [1]. Las donaciones, provenientes del Reino Unido, Italia, Canadá, Rusia y Noruega, han hecho pensar a muchos que estamos entrando en una nueva etapa en la lucha contra las enfermedades y en favor del fomento del crecimiento económico. Sin embargo, solamente una cuarta parte del dinero se destinará a la compra de vacunas, y tres cuartas partes se irán a enriquecer los cofres de las empresas que ya obtienen beneficios por la venta de estas vacunas.

El problema está precisamente en el Compromiso Hacia un Mercado (Advanced Market Commitment AMC), para el cual el G8 y la Fundación Bill & Melinda Gates han comprometido fondos. AMC es una iniciativa que se está promoviendo a todo bombo y platillo antes de que se sepa si va a tener éxito porque todavía no se ha implementado. Su objetivo es ayudar a que las grandes compañías farmacéuticas inviertan en investigación y desarrollo de nuevas vacunas para enfermedades olvidadas. Se trata de que las empresas obtengan ganancias al igual que las obtienen al desarrollar un nuevo producto para los mercados de mayor poder adquisitivo. Si no existiera este incentivo económico de promesa de compra, las farmacéuticas no invertirían recursos en el desarrollo de vacunas que los países pobres no pueden comprar [2]. Al comprometerse a comprar un gran volumen de vacunas a un precio alto, la AMC crea un gran mercado potencial instantáneamente, ya que no se desembolsa el dinero hasta que no se ha desarrollado la vacuna.

En realidad, el nivel de las ganancias que provengan de AMC dependerá de si se desarrolla una nueva vacuna o no, si hay segundos y terceros competidores, y si los países pobres que pueden participar tienen interés en hacerlo ya que ello les comprometería a montar programas de vacunación para los niños [3,4]. Estos factores socavan la idea de proporcionar fondos que garantizan ganancias y también hace difícil que las compañías puedan estimar con alguna seguridad sus ganancias. Además hay algunas dificultades legales y contractuales, ninguna de las cuales fueron discutidas en el informe de Tremonti [5] o en el resumen preparado por los líderes del G8 [6]. Si no tenemos en cuenta estos problemas que son parte inherente del diseño de AMC, la idea podría resultar atractiva ya que serviría para estimular a las empresas a buscar soluciones para las enfermedades olvidadas.

Sin embargo, la lógica de la AMC no es aplicable a las enfermedades neumocócicas porque ya existen vacunas de Wyeth y GlaxoSmithKline y los ensayos clínicos están financiados porque las empresas saben que estas vacunas generarán grandes ganancias en mercados de alto poder adquisitivo. De modo que el llamado plan piloto AMC del G8 es en realidad un simple programa que garantiza la financiación de compras de vacunas durante varios años, aunque los líderes del G8 lo promuevan como si fuera otra cosa que requiere un plan piloto.

Si los líderes del G8 y la Alianza GAVI utilizan las ideas de AMC habrá tres repercusiones negativas. En primer lugar, de acuerdo a mis estimaciones las nuevas vacunas contra enfermedades neumocócicas pueden producirse a

un costo sostenible de US\$1,25 por dosis, cifra que incluye los costos de capital asociados a la capacidad de manufactura. A ese precio, un contrato de compra por varios años haría atractiva la inversión para aumentar la capacidad productiva y que los gobiernos se comprometieran a inmunizar a los niños [7]. De modo que una donación de US\$1.500 millones permitiría comprar 1.200 millones de dosis de vacunas. El modelo AMC, sin embargo, ha fijado el precio en US\$5,00 o más (en un apéndice consultado aparece US\$7,53) [8], con lo cual solamente se podrían vacunar unos 300 millones de niños, mientras las farmacéuticas se quedarían con el 80% de la donación.

En segundo lugar, dado que AMC fue diseñado para ofrecer ganancias comparables a las obtenidas en mercados de alto poder adquisitivo [9], su implementación transforma el movimiento humanitario para la erradicación de enfermedades en los países pobres en un mercado mundial orientado hacia las ganancias. ¿Apoyarán los donantes y los países pobres al G8 y la Alianza GAVI para que paguen cuatro veces el costo promedio sostenible de unas vacunas que ya rinden ganancias simplemente porque están asociadas a un modelo de compra ridículo?

En tercer lugar, los principios en los que se basa AMC, es decir la comercialización de las vacunas para los pobres, promueven aún más la cultura de ganancia de la Alianza GAVI. Para decirlo de otra forma, la producción de vacunas para los pobres se convierte en una nueva fuente de riqueza para las farmacéuticas. En su revisión de cinco iniciativas de inmunización, Hardon y Blume [10] concluyeron que la Alianza GAVI tiene más en cuenta los intereses corporativos que la salud de la población, es menos transparente, se niega a dar explicaciones de sus acciones, y está más dispuesta que otras iniciativas previas a pagar precios más altos que lo requerido. La afirmación -altamente dudosa- que ha hecho GAVI de que AMC evitará 4 millones de muertes de niños parece ser una forma de encubrir la orientación mercantil de la Alianza. Todo ello resulta altamente preocupante, sobre todo si se tiene en cuenta que, de acuerdo a la afirmación, el 89% de las muertes de niños que dicen que se van evitar tendrá lugar después de que se haya gastado el dinero de los donantes [11].

Los líderes políticos y la Fundación Bill & Melinda Gates deben exigir que el número de niños beneficiados pase de 300 millones a 1.200 millones. Mucho mejor sería incluso presionar a las compañías para que concedan licencias de producción de manera que los productores en los países en desarrollo puedan competir por contratos de largo plazo. De esta forma el dinero donado tendría un gran impacto en los países de menores ingresos y no en los países ricos. Los factores del precio de costo es menor en los países en desarrollo y el precio de la vacuna podría reducirse a un dólar por dosis, de manera que otros 300 millones de niños pudieran

salvarse. Esta estrategia alternativa pudiera llamarse Compromiso Hacia el Beneficio Máximo (The Advance Maximum Benefit Commitment AMBC). Los líderes del G8 deberían considerar reemplazar la AMC por la AMBC.

Referencias:

1. Rosenthal E. Wealthy nations announce plan to develop and pay for vaccines. *New York Times*, 10 de febrero de 2007. <http://www.nytimes.com/2007/02/10/world/europe/10vaccine.html?ex=1182484800&en=c54a0195cce17887&ei=5070> consultado junio 25 de 2007.
2. Center for Global Development. Making markets for vaccines: ideas into action. Washington DC: Center for Global Development, 2005. <http://www.cgdev.org/vaccine> consultado junio 25 de 2007.
3. Farlow A. Accelerating the innovation of vaccines. *Innovation Strategy Today* 2005;1: 66–202.
4. Light DW. Making practical markets for vaccines. *PLoS Med* 2005;2:101–05.
5. Tremonti G. Advanced Market Commitments for vaccines: a new tool in the fight against disease and poverty. Report to the G8 Finance Ministers. Roma: Italian Minister of the Economy and Finance, 2005. <http://blogs.cgdev.org/globalhealth/archive/RepFinDoc> consultado junio 25 de 2007.
6. AMC Pilot Proposal. Washington DC: Center for Global Development, 2006. <http://www.cgdev.org/doc/ghprn/AMCPilot.pdf> consultado junio 25 de 2007.
7. Barder O, Yeh E. The costs and benefits of front-loading and predictability of immunization. Washington DC: Center for Global Development, 2006 (report number 80). http://www.cgdev.org/files/6178_file_WP_80.pdf consultado junio 25 de 2007.
8. Levine O. GAVI Alliance investment case: accelerating the introduction of pneumococcal vaccines into GAVI-eligible countries. Geneva: Global Alliance for Vaccines and Immunization, 2006. http://www.gavialliance.org/resources/19brd_IC_Pneumo.pdf consultado junio 25 de 2007.
9. Kremer M, Glennester R. Strong medicine: creating incentives for pharmaceutical research on neglected diseases. Princeton, NJ: Princeton University Press, 2004.
10. Hardon A, Blume S. Shifts in global immunization goals (1984–2004): unfinished agendas and mixed results. *Soc Sci Med* 2005; 60: 345–56.
11. GAVI Alliance and World Bank Group. Q&A: Advance Market Commitments (AMCs). Ginebra: Global Alliance for Vaccines and Immunization, 2007. <http://www.vaccineamc.org/files/AMC%20Q&A.pdf> consultado junio 25 de 2007.

Reportes Breves

Los grandes laboratorios y el acceso a los medicamentos

Editado por Boletín Fármacos

El impacto desproporcionado de las enfermedades en los países en desarrollo y las dificultades para garantizar el acceso a los tratamientos recomendados capta la atención mundial. Organismos internacionales, gobiernos y organizaciones de ayuda humanitaria vienen desarrollando distintas estrategias para obtener una mejora en el acceso a los medicamentos, y las compañías farmacéuticas también han ido incorporando en sus políticas algunas actividades y programas que apuntarían en este sentido.

Intermon Oxfam desde hace algunos años está estudiando el comportamiento de los grandes laboratorios con respecto a esta problemática, y les reclama que cumplan con su parte de responsabilidad social. En su último documento (titulado “Invertir en la vida: Cómo lograr el acceso a medicamentos esenciales a través de prácticas empresariales responsables” [1] [a]) releva y analiza lo sucedido entre el 2002 y el 2007 en tres de las áreas que a su entender son relevantes para avanzar hacia un mejor acceso: fijación de precios, patentes e investigación y desarrollo (I&D). Evalúa cómo las compañías han manejado la presión frente a un contexto donde se le pide un cambio de actitud, una reducción en los precios y una mayor transparencia. En este último tiempo, señala Oxfam, las críticas a la industria farmacéutica por su defensa del sistema de propiedad intelectual no cesan de multiplicarse y asimismo se extiende el rechazo que causa la influencia del mercado en las políticas de desarrollo de los nuevos medicamentos. Al mismo tiempo, los inversores están visiblemente preocupados porque esta industria no proporciona los beneficios que dio en el pasado.

Las grandes empresas farmacéuticas han orientado sus medidas principalmente a programas filantrópicos, de donaciones, y a las enfermedades infecciosas predominantes en los países en desarrollo (por sobre todo HIV-sida, malaria y tuberculosis). De manera lenta y segmentada avanzan sobre las tres áreas en que se focaliza el estudio de Oxfam.

A modo general Oxfam plantea que existen tres factores que han impedido que la industria farmacéutica realice los cambios esperados:

1. Han buscado estrategias que abordan el acceso a los medicamentos simplemente como un problema de reputación, lo que ha generado enfoques fragmentarios ad hoc, más que soluciones sostenibles.
2. Las respuestas de las farmacéuticas a sus menguantes resultados económicos (subir los precios, defender sus patentes de forma agresiva y prolongar las ya existentes a través de la práctica del “*ever-greening*”, en lugar de invertir en I&D de nuevos medicamentos) han socavado la necesidad de precios más bajos, de enfoques flexibles en materia

de patentes y de inversión en I+D para enfermedades predominantes en los países en desarrollo.

3. La industria ha sido incapaz de reconocer el acceso a los medicamentos como un derecho humano fundamental consagrado en el derecho internacional, así como de aceptar que las compañías tienen responsabilidades en este contexto.

La nueva edición del informe de MSF “Aclarando la confusión sobre los precios de los medicamentos: Una guía de precios para la compra de antirretrovirales para países en desarrollo” [2], debate sobre las dificultades que enfrenta la opción por los genéricos.

MSF afirma que para la inmensa mayoría de las personas en el mundo en desarrollo, los elevados precios de los medicamentos contribuyen a su vulnerabilidad, y que estas personas dependen, en gran medida, de la competencia de genéricos para que se reduzcan los precios. Un medicamento genérico suele ser entre un 20 y un 90% más barato que un medicamento “de marca”. La disponibilidad de genéricos a precios más bajos reduce también el precio de las versiones “de marca” a través de la competencia en el mercado.

Las agencias de ayuda dependen enormemente del acceso a genéricos baratos para llevar adelante sus proyectos. Por ejemplo, el 40% del presupuesto de MSF para medicamentos orales se destina a genéricos, y hasta el 70% de los antirretrovirales (ARVs) usados por el Plan de Emergencia del Presidente de EE.UU. para combatir el sida (PEPFAR, por sus siglas en inglés) son genéricos procedentes de la India.

MSF considera que hay problemas comunes que afectan a la disponibilidad de los medicamentos esenciales. Estos incluyen:

1. que, en ausencia de competencia por parte de varios productores, las empresas pueden cobrar precios prohibitivos,
2. que existen considerables limitaciones y problemas relacionados con el diferencial de precios,
3. que en el caso particular de los ARVs pediátricos, la falta de un atractivo mercado farmacéutico y el lento proceso de normalización de la preparación de las directrices para el tratamiento ha dado lugar a que muchos terminen adaptando preparados que no cumplen todos los requisitos

Los grandes laboratorios mantienen una constante campaña de desprestigio contra los productos genéricos. Insisten en que pueden entrañar riesgos por falta de calidad y seguridad; que no favorecen necesariamente la llegada de medicamentos a los pacientes más desprotegidos puesto que en muchas ocasiones la producción se desvía a otros mercados; que aunque contengan el mismo principio activo no son intercambiables para el tratamiento de una misma patología (de ahí cuestionan la prescripción por principio

activo); y que no siempre son más baratos que las marcas [3].

A su vez argumentan que las patentes no son un problema para el tema de acceso porque casi la mayoría de los medicamentos considerados esenciales por la OMS está fuera de las patentes. Como bien apunta Oxfam, la realidad en la problemática del sida es otra, porque hasta hace dos años sólo un producto, el AZT, estaba fuera del periodo de protección [4].

En su informe, MSF avizora una futura crisis en relación con la compra de los fármacos para el HIV-sida, especialmente a medida que la OMS revise sus pautas de tratamiento para reemplazar los medicamentos de primera línea más antiguos con equivalentes patentados de menor toxicidad. En las recomendaciones de la OMS se han ido incluyendo nuevos fármacos que son más caros, para los que existen pocos competidores genéricos y cuya demanda sigue siendo baja [5]. Los ARVs de segunda línea pueden llegar a ser hasta diez veces más caros que los tratamientos de primera línea, y se calcula que casi medio millón de pacientes requerirán esas drogas para el 2010. Por lo tanto, para MSF existe un grave riesgo de que se produzca una crisis en el precio de los ARVs que perjudique aún más su acceso.

Los precios de los nuevos ARVs son muy elevados debido a que no hay suficiente competencia genérica, y MSF explica esta insuficiencia por una serie de factores. Por un lado, el mercado de estos productos es todavía relativamente pequeño. A su vez, hasta ahora, la falta de un sistema de normas para los fármacos de segunda línea hace que el mercado esté fragmentado, y que a las empresas productoras de genéricos les sea más difícil tomar decisiones en cuanto a qué tipo de medicamentos deben darle prioridad.

Para MSF la razón principal por la cual la competencia era posible con los viejos medicamentos para la terapia del HIV era que no existían las patentes en los países en desarrollo con capacidad de producción farmacéutica, tales como Brasil, India o Tailandia. Pero esta situación ha cambiado. Aunque los países menos adelantados no están obligados a cumplir las normas consagradas en la Declaración de Doha de 2001 para conceder o hacer valer las patentes de los productos farmacéuticos hasta por lo menos 2016, otros países en desarrollo han agotado el tiempo de transición para adecuar sus leyes de patentes (este periodo de transición culminó en enero de 2005). En este último grupo están incluidos los países con una importante capacidad de producción, como India, que se vio obligada a introducir nuevas leyes de patentes de productos farmacéuticos con el fin de cumplir con las normas de la OMC. Es fundamental observar que los cambios en las leyes de patentes en los países con capacidad de fabricación también afectan a otros países que dependen de las importaciones procedentes de estos países.

La nueva Ley India de Patentes (2005) [b] no afecta a los medicamentos que salieron al mercado antes de 1995. Sin embargo, las solicitudes de patentes podían ser

presentadas en India desde 1995 en adelante. Las oficinas de patentes han comenzado a examinar las miles de solicitudes de patente en trámite.

Según lo establece la nueva ley, si en India se concediera una patente para un medicamento para el que se disponía de versiones genéricas antes de enero de 2005, no se interrumpiría la fabricación de ese genérico, siempre y cuando se lo viniese produciendo de manera regular, su fabricante hubiese hecho una “inversión importante” y que pague una regalía “razonable” (prevista dentro de la ley en un sistema de licencias automáticas).

Si se concediera en India una patente para un medicamento del cual no ha habido versión genérica comerciable antes de 2005, sólo los titulares de patentes tendrán el derecho a producir el medicamento, a menos que India y otros países en el que el medicamento se encuentra bajo patente, hagan uso de las flexibilidades plasmadas en la Declaración de Doha. Podrían, por ejemplo, autorizar el uso gubernamental o emitir las licencias obligatorias, dando así a un tercero el derecho a producir, comercializar, importar y exportar versiones genéricas del producto patentado.

MSF señala que aún cuando algunas de las patentes en trámite no se otorgasen en India, los fabricantes de genéricos son reacios a invertir en el desarrollo de varios de los nuevos productos. Y, si decidiesen hacerlo, la experiencia ha demostrado que lleva al menos dos o tres años que un fabricante de genéricos pueda producir y varios años más para que los precios bajen.

Un serio problema fue que en la Declaración de Doha no se especificaba el procedimiento para establecer el licenciamiento obligatorio y esta indefinición propició a que en la práctica la industria farmacéutica lograra neutralizar el potencial que tenían los acuerdos negociando directamente con cada uno de los países pobres una rebaja en los precios. O bien, conseguía por medio de intermediarios acuerdos conjuntos; por ejemplo, el acuerdo anunciado en mayo de 2007 entre la Fundación de Bill Clinton [c] y los productores de genéricos Cipla y Matrix Laboratorios para distribuir píldoras de uso diario de una combinación de segunda línea (tenofovir, lamivudina y efavirenz) a precios reducidos [6].

En el 2007 ha habido países emergentes -India, Tailandia, Malasia y Brasil- que se han atrevido a decretar licencias compulsivas u obligatorias para medicamentos contra el sida. Indonesia también está evaluando una medida similar [7]. La respuesta de los grandes laboratorios ha sido la de amenazarlos con que decisiones de este tipo solo llevarían a que se retiren las inversiones o se demore la llegada al país de medicamentos nuevos [4] [d].

Mientras esto no ocurra, los países más pobres van a depender cada vez más de la ayuda internacional para poder acceder a los nuevos tratamientos. Y muchas veces esta ayuda queda condicionada al respeto a las patentes o a ciertas pautas dentro de los programas. Por ejemplo,

muchos de estos países reciben un importante aporte del Programa Especial del Presidente de EE.UU. para el Sida (PEPFAR), que cuenta con un presupuesto de US\$1.000 millones (€673 millones). Sin embargo, para recibir la contribución, los gobiernos tienen que comprometerse a respetar las patentes y, como si esto fuese poco, deben destinar una parte de la ayuda a programas que fomenten la castidad [4] [e].

A su vez, casi todos los grandes fabricantes tienen fundaciones o programas de apoyo y los gobiernos buscan mantener buenas relaciones con los grandes laboratorios para poder mantener estas ayudas. Entre estos proyectos hay uno de erradicación de la oncocercosis (o ceguera de río), financiado por Merck, que dona su fármaco Mectizan a varios países de América y África; el de creación de hospitales pediátricos contra el sida en Suazilandia, Lesoto, Botsuana y Kenia, los mayores de su especialidad en el mundo, que financia la Fundación Secure the Future (tras la que está Bristol-Myers Squibb) o el programa de investigación en una vacuna contra la malaria que dirige el español Pedro Alonso y que cuenta con el apoyo de GlaxoSmithKline [4]; son cinco los proyectos que están en marcha para obtener una vacuna contra el Dengue; Glaxo también anunció (marzo de 2007) que registraría una vacuna contra la meningitis (Globorix) en África con la que, según la empresa, no recuperará los costes de I&D [8]; Bayer tiene un acuerdo con la OMS para donarle comprimidos de nifurtimox para la enfermedad del Chagas (la última de las tres donaciones que ha concretado fue en abril de 2007) [9].

MSF afirma que bajo la presión de la competencia genérica y la amenaza de licencias obligatorias, las empresas suelen ofrecer precios diferenciales, que igual continúan siendo muy elevados para las economías de algunos países. En general, para Oxfam, el enfoque que suelen tomar las compañías farmacéuticas en este tema sigue siendo el de adoptar políticas específicas analizadas caso por caso, que en gran medida son reflejo del grado de publicidad que rodea a la enfermedad o al país. Todavía parece quedar muy lejos un enfoque global para precios diferenciados y aquellas compañías que los han introducido siguen careciendo de una política clara para la fijación de precios y su aplicación.

De manera algo simplista, según entiende Oxfam, varias empresas farmacéuticas segmentan en dos el mercado en algunos países en desarrollo. Por un lado, estarían las personas ricas y de ingresos medios, para las cuales los precios de los medicamentos son similares al de los medicamentos de los países desarrollados; y, por otro, las personas pobres, a las que se les proporciona medicamentos a precios supuestamente no lucrativos, a través de programas filantrópicos y asociaciones o mediante programas para fomentar el acceso de los pacientes. Novartis, Eli Lilly y Johnson & Johnson son algunos de los laboratorios que han tomado este camino.

Al laboratorio Abbott, por ejemplo, se le recriminó durante mucho tiempo que su combinación de lopinavir y ritonavir solo estuviese disponible a precio reducido en

su versión que necesitaba refrigeración (Kaletra), y que dejaba la versión moderna, que no la requiere, a precio de países de alta renta. En el 2007, en medio de los conflictos con Tailandia por su decisión de conceder una licencia obligatoria para Kaletra, Abbott acordó con la OMS reducir el precio de ambas versiones a US\$1.000 paciente/año para ONGs y gobiernos de 40 países de ingresos bajos y medio-bajos. La ONG Knowledge Ecology International (KEI) advirtió en seguida que el nuevo precio no estaría disponible de manera automática, sino que debían cumplirse ciertas condiciones [10].

Como ha señalado la organización Agua Buena y otras tantas ONGs, es posible que los anuncios de reducciones de precios de las compañías farmacéuticas sean solamente eso, anuncios, y que lleve años lograr su cumplimiento. Los productos previstos en estos planes con frecuencia permanecen fuera de servicio en los países destinatarios porque no están registrados o comercializados. El registro de un medicamento por la autoridad sanitaria competente de cada país es condición necesaria para que pueda ser comprado o importado en el país. En algunos casos se puede llegar a obtener del Ministerio de Salud autorizaciones de importación de medicamentos sin registrar, pero en el informe MSF señala que la obtención de estas autorizaciones pueden llegar a ser un proceso extremadamente complejo y que consume mucho tiempo.

Por ejemplo, Gilead anunció entre el 2003 y el 2005 programas de reducción del precio de dos de sus ARVs (Viread [tenofovir] y Truvada [emtricitabina y tenofovir]) que beneficiaría alrededor de 97 países, entre ellos un número importante de países latinoamericanos [f]. Hacia finales del año 2006 solo 13 países incluidos en el “Programa de acceso de Gilead” [11] se beneficiaban con estos ARVs a precios reducidos debido a que el registro de estos medicamentos se hallaba pendiente o porque la compañía no había solicitado la autorización. Según la información provista por la misma compañía (actualizada a enero de 2008) los países que potencialmente se podrían incluir en el programa ascienden a unos 120 y de ellos en 43 está aprobado Viread y en 36 Truvada [g].

La asociación Agua Buena viene denunciando que en países como Honduras, Nicaragua y Guatemala para los cuales se podría aplicar el descuento en el precio, lo cierto es que los pacientes no pueden acceder a Viread y Truvada. Según ha informado Gilead, la causa de esta demora se debe a los complicados procesos de autorización y la demora en la traducción de la información necesaria para el registro. La ONG argumenta que, por el contrario, la compañía no ha tenido problemas para lograr el ingreso en países como Brasil, Costa Rica y México, donde los descuentos no son aplicables, y que no hubo problemas con las traducciones presentadas en esos casos [12].

Otro inconveniente con el tenofovir era que no estaba incluido en la lista de medicamentos esenciales de la OMS, gestión que MSF le reclamaba a la empresa desde

hace años, y que finalmente se logró en el listado del 2007 [13].

Esto sucede cuando Gilead está negociando con varios productores de genéricos indios conceder la “licencia voluntaria” de tenofovir tras haber conseguido en el año 2006 su patente en India. La compañía espera que al conceder licencias voluntarias le sea posible aumentar la capacidad de producción. Defendiendo el progreso de la compañía, el director del programa de acceso de Gilead, Joe Steel, declaró a *Aidsmap*: “No disponemos de infraestructuras o personal en ninguno de esos países. Las autorizaciones se están produciendo muy lentamente. Por ello, queremos contar con el apoyo de socios” [14].

En este contexto auspicioso para Gilead, se produce la aprobación de Atripla, un fármaco que, en una sola toma, reúne dos de sus productos (tenofovir 300mg y emtricitabina 200mg) y efavirenz 600mg, que comercializa la compañía Bristol-Myers Squibb. Atripla ha sido fruto de la colaboración entre ambas compañías y Merck Sharp & Dohme -que tiene la patente de efavirenz fuera de EE.UU. y de Europa Occidental. La Unión Europea lo aprobó para el tratamiento del VIH en adultos en diciembre de 2007 y la FDA lo hizo en el julio de 2006 [15,16].

El precio de Atripla en EE.UU. es muy elevado, asciende a unos US\$1.150 mensuales. Cuando el medicamento obtuvo la aprobación de la FDA, las farmacéuticas anunciaron que estaban considerando un precio reducido para que la píldora estuviese disponible en los países en desarrollo [15]; y a principios de 2007 Merck informó que la nueva combinación tendrá un precio de US\$613 al año para los países menos desarrollados y los países de ingresos medios con mayor prevalencia (>1% de prevalencia del VIH), y de US\$1.032 al año para los otros países de ingresos medios. A su vez, detalló que Atripla se venderá en países en desarrollo como una pastilla de color blanco a fin de diferenciarla de la pastilla de color rosa salmón que se vende en EE.UU., con el objetivo de reducir el riesgo de que el producto se desvíe de los países en desarrollo. Merck afirma que está tratando de registrar Atripla en 66 países en desarrollo [17].

Como pudimos ver, aún cuando en la enunciación de los programas y medidas de los grandes laboratorios aparece la preocupación por contribuir a un mejor acceso a los medicamentos en los países con menores recursos, entre sus principales motivaciones parece más bien figurar la posibilidad de ponerle freno a los genéricos, como también dar respuesta a la creciente presión de la opinión pública que ha generado una imagen desfavorable hacia la industria farmacéutica por la actitud que ésta mantiene ante la crisis de la salud a nivel mundial.

Notas de los editores:

- La información reunida por Oxfam para este estudio proviene de doce de las compañías farmacéuticas más destacadas, en términos de capitalización del mercado, así como de la compañía de biotecnología

Gilead (debido a su línea de medicamentos para VIH-sida). También de material de carácter público relacionado con las compañías, y de información específica de distintos países recogida por el personal de los programas de Oxfam.

- Ver “India: Aprueba la modificación de la ley de patentes sobre medicamentos. Primeras repercusiones” en la Sección [Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2005;8\(3\)](#).
- Las actividades de la Fundación Clinton son financiadas por UNITAID, una organización formada por Francia y otros 19 países que han destinado una pequeña porción de sus ingresos por impuestos a aerolíneas para programas de VIH/Sida en países pobres.
- Si bien han sido pocos los casos, la licencia compulsiva para productos farmacéuticos ha sido utilizada por países desarrollados, como Italia y Canadá, y también por países en vías de desarrollo. Italia, por ejemplo, desde el 2005 concedió patentes compulsivas a dos productos de MSD (un antibiótico y un medicamento para la próstata y la calvicie), y a un producto de GSK (para migrañas). En el caso de los ARVs, desde el año 2002, doce países de África y Asia ya han concedido licencias obligatorias para estos medicamentos y producen sus propias versiones genéricas o compran a productores de genéricos. Ahora se sumaron Brasil y Tailandia [18].
- Ver “Brasil: Rechaza ayuda contra el sida porque va condicionada a condenar la prostitución”, en *Boletín Fármacos 2005;8(3)*.
- El mapa de los países incluidos en el Programa de Acceso de Gilead, disponible en: http://www.gilead.com/gap_map
- Para consultar el estado del registro de los fármacos de Gilead, ver: http://www.gilead.com/pdf/GAP_Registration_Status.pdf

Referencias:

- Oxfam Internacional, “Invertir en la vida: Cómo lograr el acceso a medicamentos esenciales a través de prácticas empresariales responsables”, Noviembre de 2007, 68 páginas. Disponible en: http://oxfam.intelldirect.com/e/d.dll?m=235&url=http://www.oxfam.org/es/files/invertir_vida_pharma.pdf/download
- MSF, Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries, 10a edición, Julio de 2007, 60 páginas.
- Esther Arroyo, Farmaindustria se lava las manos ante la inaccesibilidad a los medicamentos en el Tercer Mundo, *El Confidencial*, 24 de noviembre de 2007.
- Emilio de Benito, Las farmacéuticas ceden a la presión, *El País* (España), 1 de diciembre de 2007.
- DHHS, Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, 2006, disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

6. Acuerdos con farmacéuticas para rebajar precios de ciertas drogas antisida, anuncia Bill Clinton, *El Tiempo* (Colombia), 9 de mayo de 2007.
7. Indonesia considera licencias obligatorias para tres medicamentos más contra el VIH/sida, *Intellectual Property Watch*, 28 de noviembre de 2007.
8. GSK registra una vacuna con la que asegura no ganar nada, *El Confidencial*, 31 de marzo de 2007.
9. Bayer aporta a la OMS fármacos para la enfermedad de Chagas, *Jano On-line y agencias*, 11 de abril de 2007.
10. KEI, http://www.keionline.org/index.php?option=com_content&task=view&id=43&Itemid=1
11. Una “mano divina” produce obstáculos a los fármacos antirretrovirales. *AIDS Portugal*, disponible en: <http://www.aidsportugal.com/article.php?sid=6345> (consultado el 27 de diciembre de 2007).
12. Agua Buena, Gilead aún no tiene fecha para registro de Viread y Truvada en países de Latinoamérica, mayo de 2007.
13. MSF, “Programa de acceso” al Tenofovir de Gilead para países en desarrollo, febrero de 2006.
14. Keith Alcorn, Gilead will license tenofovir to Indian companies; Merck to take Atripla to Africa, *Aidsmap*, 26 de julio de 2006.
15. EE.UU. aprueba la polipíldora antisida, *El Mundo* (España), 13 de julio de 2006.
16. La CE aprueba Atripla, el primer comprimido único una vez al día para adultos con infección de VIH-1, *PRNewswire*, 18 de diciembre de 2007.
17. Keith Alcorn, Merck anuncia planes para emitir licencias de Atripla de forma generalizada en el mundo en desarrollo, *gTt*, 21 de febrero de 2007.
18. James Packard Love, Recent examples of the use of compulsory licenses on patents, KEI Research Note 2007:2 - Knowledge Ecology International, 8 March 2007, revised 6 May 2007. Disponible en: http://www.keionline.org/misc-docs/recent_cls.pdf (18 pág.)

Argentina: Aumento de precios y creación de un “Observatorio” de Medicamentos y de una Comisión de URM

Editado por Boletín Fármacos

En diciembre de 2005 el gobierno nacional firmó el primer acuerdo de precios con los laboratorios farmacéuticos, por el cual éstos se comprometían a disminuir en un 10% el precio final de 237 productos y garantizar la estabilidad de precios durante 60 días del resto de las especialidades medicinales que se comercializan en todo el país. Desde entonces, en sucesivas ocasiones, se fueron anunciando nuevos acuerdos, que modificaban el tamaño y la composición de esa canasta y/o autorizaban el aumento de precios de ciertos productos.

Diversos sectores han indicado que estos acuerdos no han funcionado y que los precios de los medicamentos

han aumentado más allá de lo previsto [a]. En 2007, la situación no ha variado demasiado: se anunciaron nuevos acuerdos de precios y se denunció una vez más que no se cumplieron porque las subas han sido mayores y se han sumado a la escalada que comenzó en el 2006.

A fines de 2006 se informó sobre un acuerdo que regiría en el 2007 y que incluía la aplicación de descuentos a una canasta de 216 productos y el incremento de un 3% al resto de los medicamentos; sin embargo el gobierno lo suspendió [1]. En un principio se habló de fines de abril – principios de mayo como nueva fecha para comenzar a aplicar las subas, y que volverían a reunirse para estudiar un reajuste para fines de año [1]; sin embargo, luego, se autorizaron dos aumentos del 3%, uno en marzo y otro en julio. Estas cifras coinciden bastante con lo que dice el Informe de precios de los medicamentos de octubre de la Unidad de Investigación Estratégica en Salud (UIES) del Ministerio Nacional de Salud, en el cual se afirma que “los precios de los medicamentos, medidos por el Índice de Precios Promedio de Medicamentos presentaron un aumento acumulado de 5,7% en los primeros diez meses de 2007, cifra que se ubica por debajo del incremento acumulado del nivel general de precios (IPC) que fue de 6,6%” [b]. Se supone que no habrá más retoques por acuerdos de precios en el año, pese a que los laboratorios insisten en que es necesario reacomodar aún más los precios [2].

Antes de las fechas previstas para los aumentos, ya había denuncias de las farmacias en casi todo el país de que los responsables de la distribución estaban subiendo los precios de los medicamentos casi diariamente, de a centavos. Cuando llegó el frío, a fines de mayo, las quejas por los aumentos de precios fueron mayores y se vio afectado el abastecimiento de ciertos medicamentos estacionales, que luego se extendió a las listas generales. Por ejemplo, en la provincia de Entre Ríos, los farmacéuticos admitían subas de precios de casi 30% en antibióticos, jarabes e ibuprofeno [3]. En noviembre seguían notificándose aumentos de precios [4].

En agosto la Asociación Defensa de Usuarios y Consumidores (DEUCO) denunció que el acuerdo de precios que el Gobierno selló con la industria farmacéutica en marzo de 2007 “no se está cumpliendo”. Los precios de los medicamentos de mayor consumo habrían aumentado hasta un 20% durante la primera semana de julio pasado, de acuerdo con un relevamiento efectuado por la Asociación. Pedro Busetti, titular de esta entidad, precisó que casi el 70% de los productos que se venden en las farmacias (que son alrededor de 17.000), han aumentado sus precios entre enero y julio últimos. Y aseguró que durante los primeros días de agosto “también hemos detectado aumentos de precios” en las farmacias [5].

La industria insiste en que no logran equilibrar la balanza, que los costos y salarios aumentan cada vez más. Los laboratorios acusan una rentabilidad anual promedio del 10%, cifra que, dicen, viene en baja desde el 15%-20% de un par de años atrás [1].

Los laboratorios les venden sus productos a los distribuidores (droguerías y distribuidoras) con subas de precios y, según afirman las droguerías, son ellas las que suelen absorber estos mayores costos. Las droguerías – que dicen tener una rentabilidad que no supera el 1%– sostienen que son las más perjudicadas por estas subas y buscan formas de amortiguar el impacto. Una forma de hacerlo a corto plazo, y que se anunció en la ciudad de La Plata (capital de la provincia de Buenos Aires), fue la de recortar su red de distribución durante los fines de semana, de modo de achicar su esquema de costos [2,6]. Otra es que han comenzado a exigir a las farmacias un tiempo menor de pago, lo que –según denuncian las farmacias– desajusta la cadena de pagos y les obliga a prescindir de algunos pedidos y disminuir el stock [7].

Las farmacias, por su parte, no tienen demasiada libertad para incrementar los precios, ya que cerca del 70% de su negocio se sostiene sobre la seguridad social, como obras sociales y empresas de medicina prepaga, con quienes tiene acordados determinados descuentos para sus afiliados [2].

Un farmacéutico de la provincia de Catamarca daba algunos detalles sobre la situación: “Todos los meses hay como mínimo tres aumentos importantes y de forma escalonada. La situación del stock de antigripales es complicada, porque las droguerías lo dan a pagar en un plazo de siete o diez días, y si al medicamento lo vendiste a través de una obra social lo estás cobrando recién a los 70 ó 90 días. Lo que significa que hay que tener un colchón financiero muy grande para sostener las constantes subas de precio y las farmacias más chicas son las que más sufren estas variaciones. Porque no cuentan con la plata en el acto para pagarle a las droguerías y comprar la cantidad necesaria” [8].

Otra preocupación de los farmacéuticos es que varios laboratorios están extendiendo la práctica de ofrecer al público en forma directa los productos que fabrican, mediante sistemas de entrega que evitan la intermediación de las farmacias. Según ha expresado la Federación Argentina de Trabajadores de Farmacia, este procedimiento es una forma de enmascarar el no cumplimiento del compromiso asumido por los laboratorios de mantener los precios, a través de una reducción de los márgenes de ganancias de las farmacias. Los trabajadores no profesionales, además de contemplar los riesgos que para la salud podría implicar quitar a las farmacias de la dispensación, sienten que peligran sus fuentes de trabajo por posibles cierres de locales [9]. Su temor es aún mayor cuando ven que está prevista la regularización de esta estrategia en un proyecto de ley presentado en la Cámara de Diputados de la Nación que, según afirman, se resume en que los medicamentos serían encargados en las droguerías y éstas los enviarían por correo [10].

Los laboratorios a su vez han decidido que desde el 1º de julio de 2007 los descuentos del Recetario Solidario [c] pasen del 25% al 20%. A fines del 2004, y en el marco de la aprobación de la Ley de prescripción por denominación común internacional, los laboratorios

establecieron este Recetario con descuentos para disminuir la venta de genéricos y promover las ventas de productos de marca. Las rebajas las asumen a partes iguales los laboratorios y las farmacias. Lo cierto es que la reducción de los descuentos también constituye una suba de precios [11].

Según las farmacias, el desabastecimiento de ciertos medicamentos se debió a los efectos estacionales que afectaron principalmente a los medicamentos para enfermedades respiratorias. Otra causa es el aumento de las exportaciones que disminuye la disponibilidad de medicamentos para el país [7]. Las empresas productoras de medicamentos intentaron explicar la falta de medicamentos en la crisis energética que sufre el país; y las droguerías en sus comunicados enumeran causas como “mayores demandas del mercado local y del exterior, falta de mano de obra especializada en la industria y demoras en las entregas por cambios logísticos y frecuentes robos” [12].

Medicamentos de alto costo y el Observatorio. También una Comisión de Uso Racional de los Medicamentos...

José Charreau, dirigente de la Asociación de Agentes de Propaganda Médica de la República Argentina (AAPM-CTA), explicó que los precios actualizados de los productos de venta bajo receta deberían ser informados en el Manual Farmacéutico, Kairos, IMS, etc., sin embargo, en los últimos años, la industria farmacéutica no incluye las drogas de mayor costo para el tratamiento de patologías graves (como ser Glivec [imatinib, oncológico-Novartis], Fortovase [saquinavir, VIH-Roche], Avastin [bevacizumab, oncológico-Roche], Nexavar [sorafenib, oncológico-Schering], entre otros). Estos medicamentos representan un 20% de los medicamentos comercializados, no existe control de precios sobre ellos, tiene valores de 3.000, 5.000 o 15.000 pesos mensuales, y se manejan por ventas directas sin ningún tipo de registro estadístico. Charreau clamó por “una acción férrea sobre la fiscalización del mercado de los medicamentos y la industria farmacéutica” [13].

“Los medicamentos de alto costo tienen cada vez más incidencia en los gastos de las obras sociales”, afirmó el Dr. Juan Carlos Biani, gerente de control de prestaciones de la Superintendencia de Servicios de Salud (SSS) [14]. La subvención que hace la seguridad social de estos medicamentos la financian todos los trabajadores a través de las cuotas que pagan a los seguros médicos. Los seguros tienen un sistema solidario por el que el 10% de la recaudación de cada obra social va a la Administración de Programas Especiales (APE), que se hace cargo de los tratamientos de alta complejidad y alto costo como trasplantes, discapacidad, drogadependencia, prótesis y otros. “En ese rubro hace dos años gastábamos unos 50 millones de pesos en medicamentos de alto costo y baja incidencia, y ahora ese gasto se disparó a casi 200 millones de pesos”, afirmó Biani [14].

Ante esta situación, la SSS anunció a principios de mayo de 2007 la conformación del “Observatorio de Medicamentos del Sistema Nacional del Seguro de

Salud”. En la primera reunión convocada por el SSS participaron representantes de Universidades Nacionales, Colegios Profesionales, Sociedades Científicas y más de un centenar de Obras Sociales. Según se expresó en ese momento, el Observatorio funcionaría en el ámbito de la SSS y desarrollarían tareas de consulta, asesoramiento e información permanente para las Obras Sociales [15]. Entre sus objetivos se destacaban:

- Análisis y evolución del gasto en medicamentos oncológicos, los de uso en tratamientos especiales y aquellos de alto costo utilizados en patologías de baja incidencia.
- Elaboración de protocolos terapéuticos para oncología y patologías de baja incidencia y alto costo.
- Revisión y actualización de un Formulario Terapéutico Social de medicamentos de alto costo y de 100% de cobertura.
- Mejorar la racionalidad de la prescripción.
- Análisis estadístico-epidemiológico de la información generada por el sistema y su devolución a las Obras Sociales.
- Elaboración de un recetario unido para oncología y tratamientos especiales en el ámbito del Sistema Nacional del Seguro de Salud.

Desde ese anuncio hasta octubre, semanalmente se reunieron en la SSS representantes de distintas entidades: la Administración de Programas Especiales (APE) del Ministerio de Salud de la Nación, la Asociación de Agentes de Propaganda Médica (AAPM), los laboratorios públicos de producción de medicamentos, la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA), la Asociación de Farmacias Mutuales y Sindicales de la República Argentina, la Federación Farmacéutica (FEFARA), la Confederación Médica Argentina (COMRA), la Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (FEMEBA), y otros actores relevantes. Para poder avanzar en las tareas previstas se solicitó la creación formal del Observatorio la cual fue aprobada a fines de octubre por Resolución de la SSS [16].

El Observatorio de Medicamentos, según se determinó en la Resolución, estará integrado por representantes de la SSS; la APE; los Agentes del Seguro de Salud; los Institutos u Obras Sociales Provinciales; los Agentes del Seguro de Personal de Dirección; la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA); la Asociación de Farmacias Mutuales y Sindicales; la Cámara Argentina de Farmacias; de Laboratorios estatales; la Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (CILFA); la Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (COOPERALA); la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (CAEMe); las Facultades de Medicina y de Farmacia y Bioquímica dependientes de Universidades nacionales.

En esta lista de integrantes llamó la atención el ingreso de las Cámaras Farmacéuticas y la ausencia de varios de los participantes de las reuniones preparatorias, entre ellos AAPM, FEFARA (entidad gremial de más reciente conformación que reúne a farmacéuticos) y, salvo por la

participación de los representantes de las Universidades Nacionales, la ausencia total de la profesión médica que tiene un papel importante en el uso de los medicamentos. Tanto la Federación Médica de Provincia de Buenos Aires (FEMEBA) como la Confederación Médica de la República Argentina (COMRA), instituciones gremiales que habían participado activamente en las reuniones preparatorias, así como las entidades colegiadas que representan a la profesión, han quedado fuera. Tampoco se ha contemplado la incorporación de los odontólogos, que junto a los médicos, son los únicos profesionales autorizados para prescribir medicamentos que requieren receta.

Los objetivos del nuevo Observatorio son muy diferentes a los que se enunciaron durante las reuniones preparatorias. La finalidad ya no son los medicamentos de alto costo sino los medicamentos en general. En su Art. 2º lo expresa de la siguiente manera: “El Observatorio de Medicamentos tendrá por finalidad analizar la composición, el comportamiento y el consumo de medicamentos así como su correcta prescripción y dispensación” [16]. Con este objetivo es aún más extraño que no esté contemplada la representación de los profesionales médicos. No ha habido explicación alguna sobre las razones del cambio de objetivos.

El dictado de la Resolución 649/07 motivó la reacción de varios de los participantes que, por considerarse miembros fundadores del Observatorio, decidieron hacer llegar sus reparos ante la nueva composición del Observatorio a la SSS a través de una carta. Entre sus puntos principales el texto señala:

“... La deliberada inclusión de CAEMe, CILFA Y COOPERALA, y la exclusión de otras entidades y personas representativas participantes desde su inicio en el Observatorio de Medicamentos, obedece a una decisión de las autoridades de la Superintendencia de Servicios de Salud, totalmente divorciada de los compromisos adquiridos y plasmados en el proyecto resolutivo inicial del Observatorio y en las reuniones mantenidas al efecto.”

“...La inclusión de las Cámaras de la Industria Farmacoquímica en este ámbito, no hace más que confirmar las políticas y acciones desarrolladas en los últimos años, en obras sociales como PAMI y IOMA (COSSPRA), ocupando de este modo el rol de socios interesados del Estado Nacional y la Seguridad Social como actores centrales de «otro observatorio»...”

“...No será precisamente la política de cobertura sanitaria, la transparencia y regulación del precio de los medicamentos, ni la conformación de un modelo de gestión con equidad, accesibilidad y eficiencia, el que se vaya a discutir, teniendo en cuenta el conflicto de intereses creados, por la composición oficial de la comisión.”

“...Lamentamos, que una entidad de contralor y regulación de las prestaciones sanitarias en las obras

sociales nacionales de Argentina, de la envergadura de la Superintendencia de Servicios de Salud, postergue una vez más las posibilidades de llevar a cabo un PROGRAMA de MEDICAMENTOS orientado a cubrir las necesidades sanitarias prioritarias de la población, que nunca serán resueltas desde los intereses comerciales de los mercados”

“...Sentarse en la mesa equivocada puede llevar a convalidar prácticas y acciones con las que no podemos acordar y por lo tanto nunca serán para nosotros, parte de la solución del problema.”

También llamó la atención que casi una semana antes de la firma de la Resolución del SSS, y en un contexto de elecciones presidenciales con cambios ya anticipados de las autoridades de salud a nivel nacional, desde el mismo Ministerio de Salud de la Nación fuese creada la Comisión Nacional Asesora para el Uso Racional de Medicamentos dentro de la Subsecretaría de Políticas, Regulación y Fiscalización del Ministerio de Salud [d]. Su creación se fundamenta en la política de medicamentos seguida por el Poder Ejecutivo en los últimos años y en las múltiples resoluciones de la Asamblea Mundial de la Salud de la OMS a través de las cuales se insta a los Estados Miembros a adoptar medidas concretas sobre el uso racional de los medicamentos. Tiene por objetivos la generación de pautas, estrategias de intervención y herramientas de información que promuevan el uso adecuado de los medicamentos; la identificación de problemas relacionados con la prescripción y resistencia a los fármacos; y el desarrollo de guías de práctica clínica [17].

La Comisión, estará conformada por representantes de las unidades del Ministerio que tienen a su cargo programas relacionados al uso de medicamentos y por otras representaciones del Poder Ejecutivo nacional; como así también por la Subsecretaría de Defensa del Consumidor (dependiente del Ministerio de Economía y Producción) y por las Facultades, Colegios Profesionales, Sociedades y Asociaciones Científicas, Académicas y de Profesionales vinculadas a la prescripción y dispensa de medicamentos. A diferencia del Observatorio de la SSS, esta Comisión previó la participación de médicos y odontólogos; y si bien no incluyó en su composición a las Cámaras empresarias dejó abierta la posibilidad de invitarlas a participar (Art. 5) [e] [17].

La idea de crear una Comisión está dentro de un camino deseable si lo que se pretende es implementar una política nacional que busque mejorar el uso de los medicamentos, sin embargo era de esperar que una decisión de este tipo fuese tomada por las nuevas autoridades. Además, como se ha mostrado en reiteradas oportunidades y con diversas temáticas, el problema no es siempre la falta de instituciones sino la incapacidad de los gobiernos para implementar las leyes ya existentes o las de reciente creación, y las presiones y prácticas corruptas que se generan en torno a ciertas actividades que se intentan regular y controlar.

Notas de los editores:

- a. Para más información sobre los aumentos y sobre convenios de los laboratorios con el Estado nacional, se recomienda ver “Argentina: Presentan denuncias por aumento de precios de medicamentos” en la Sección Economía del *Boletín Fármacos* 2006;9(4) y “Argentina: Nuevos acuerdos pero suben los precios” en la Sección Economía del *Boletín Fármacos* 2006;9(3) y las otras notas a las que allí se hace referencia.
- b. Los informes de la UIES se pueden consultar en: <http://www.msal.gov.ar/hm/Site/UIES/site/precios.htm>
- c. El Recetario Solidario, según informa Pfizer en su web, “es para aquellas personas sin cobertura social y tiene como objetivo ayudar económicamente al paciente respetando el criterio profesional de los médicos. El Recetario no tiene costo para el paciente. Es entregado a los médicos por los visitadores médicos y es el primer emprendimiento conjunto entre laboratorios y farmacias”. La cobertura es para un listado de medicamentos determinado y comenzó siendo del 30%-40% en todo el país. Cada Recetario tiene un código de barras y deben tener los siguientes datos “de puño y letra del Profesional”: Nombre y Apellido del paciente; Tipo y N° de Documento; Medicamentos recetados y cantidad de cada uno en números y letra; Forma farmacéutica y potencia de cada producto prescripto; Firma y sello con número de matrícula del profesional y especialidad; y Fecha de prescripción [18].
- d. En los últimos meses desde el Ministerio de Salud de Nación se dictaron una serie de resoluciones que se adelantaron a proyectos de ley que están en debate en las Cámaras. Ver “Argentina: Resolución Ministerial sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos” en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 2007;10(5); y “Argentina: Nueva normativa sobre promoción de medicamentos de venta bajo receta” en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 2007;10(4).
- e. Según el Art. 5, la Presidencia de la Comisión queda facultada para invitar a participar “a otras entidades representativas de la temática a desarrollar, representantes jurisdiccionales designados por los Ministros que integran el COFESA y/o Instituciones Académicas, así como otras entidades públicas o privadas que considere con la adecuada solvencia para el logro del fin prefijado”.

Referencias:

1. Los laboratorios ajustan el precio de los remedios, Matías Bonelli, *El Cronista* (Argentina), 19 de abril de 2007.
2. Matías Bonelli, Podrían faltar medicamentos durante los fines de semana, *El Cronista* (Argentina), 28 de junio de 2007.
3. Farmacéuticos admiten subas de precios de casi 30% en antibióticos, jarabes e ibuprofeno, *Uno de Entre Ríos* (Entre Ríos, Argentina), 20 de junio de 2007.

4. Mientras los remedios suben de precio más farmacias locales están por cerrar, *El Independiente* (La Rioja, Argentina), 22 de noviembre de 2007.
5. Confirman aumento en los precios de medicamentos, *El Portal de las Noticias de Mar del Plata*, 9 de agosto de 2007.
6. Hay falta de medicamentos y reajuste de precios, *La Verdad de Junín* (Buenos Aires, Argentina), 17 de julio de 2007.
7. Se complica la provisión de medicamentos para las farmacias puntanas, *El Diario de la República* (San Luis, Argentina), 8 de julio de 2007.
8. Se duplicó la demanda de remedios antigripales, *El Ancasti* (Catamarca, Argentina), 30 de junio de 2007.
9. Preocupación de trabajadores de farmacia por la venta directa de medicamentos, *La Opinión de Pergamino* (Argentina), 23 de noviembre de 2007.
10. Farmacéuticos contra la venta directa, *Uno de Entre Ríos* (Argentina), 25 de octubre de 2007.
11. Siguen moviéndose los precios de los remedios, *El Territorio* (Misiones, Argentina), 2 de julio de 2007.
12. Leandro Sturniolo, Se agudiza la falta de remedios en las farmacias, *Los Andes* (Mendoza, Argentina), 11 de julio de 2007.
13. Mauro Federico, En enero aumentaron los precios de seis de cada diez medicamentos, *Página 12*, 19 de febrero de 2007.
14. Laboratorios ganan hasta 33.000% con la venta de diversos medicamentos, *Hoy de La Plata* (Buenos Aires, Argentina), 9 de junio de 2007.
15. Área de Prensa y Difusión - Superintendencia de Servicios de Salud, mayo de 2007.
16. Superintendencia de Servicios de Salud, Resolución 649/2007 (publicada en el Boletín Oficial del 29 de octubre de 2007), “Dispónese la creación de un Observatorio de Medicamentos”, disponible en: <http://www.sssalud.gov.ar/normativas/consulta/001419.pdf>
17. Ministerio de Salud, Resolución 1412/2007 (23 de octubre de 2007), “Créase la Comisión Nacional Asesora para el Uso Racional de Medicamentos. Objetivos”, disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Legislaion/NormasGenerales/Resolucion_1412-2007.pdf
18. Pfizer. Información sobre Recetario Solidario, en: http://www.pfizer.com.ar/pf_comunidad/recetario.asp (acceso 26 de diciembre de 2007).

El Salvador: Altos precios, denuncias por desabastecimientos de medicamentos y anuncio de medidas variadas

Editado por Boletín Fármacos

Mientras que una red de organizaciones no gubernamentales (ONGs) que se dedican al estudio del sistema público de El Salvador denunciaron aumentos de precios y le solicitaron a la Defensoría del Consumidor y a las autoridades sanitarias que los vigilen y que de una vez por todas se discuta el anteproyecto de ley de medicamentos presentado en el año 2002; la Red

Centroamericana de Organizaciones del Consumidor y la Universidad de El Salvador (UES) se han pronunciado sobre la problemática del precio de los medicamentos pero ubicándola a nivel regional. A su vez, la Superintendencia de Competencia inició un estudio sobre el sector farmacéutico que terminó con laboratorios sancionados porque no brindaban la información solicitada. Por último, y como ya ha sucedido en otras oportunidades, las denuncias de desabastecimiento en el sistema público de salud salvadoreño y en el Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) llevaron a que las autoridades de salud tomaran medidas y tuvieran que dar reiteradas explicaciones por dificultades en el proceso de licitación. Algunos sectores atribuyen el permanente desabastecimiento a una coartada gubernamental para la privatización de la salud pública en el país.

ONGs y la Universidad denuncian precios elevados

La red de ONGs Acción para la Salud en El Salvador (APSAL) solicitó a principios de 2007 a la Defensoría del Consumidor (DC) que vigile el precio de los medicamentos, tal como lo hace con otros productos. El pedido se fundamenta en un estudio de monitoreo que realizó la red, entre noviembre y diciembre de 2006, de los precios de 12 medicinas de uso común en farmacias de seis municipios de diversas partes del país. Los datos fueron comparados con iniciativas similares realizadas en 1996, 1999 y 2003 [1].

Según el estudio, el costo se había incrementado como mínimo un 16%, y variaba en función de la zona del país, aun cuando se tratase del mismo medicamento. La investigación detalla que los medicamentos que más aumentaron de precio en el plazo fijado por el estudio son los antihistamínicos y antianémicos, que subieron más de 5 colones [un dólar equivale a 8,9 colones]. También los tratamientos para infecciones respiratorias subieron al menos 2 colones (\$). De los 12 medicamentos comunes tomados para el estudio, el único que bajó de forma considerable (un 26%) fue el acetaminofén [1].

El sulfato ferroso costaba a los salvadoreños el doble que hace 10 años. Los antiparasitarios basados en mebendazol también aumentaron en un 84% su costo y el ibuprofeno aumentó su precio un 48%. Desde 1996 hasta el 2006 el precio del medicamento más barato aumentó en un 17% y el más caro aumentó en un 143%, afirman desde la organización de la salud [1,2].

Margarita Posada, coordinadora de APSAL, reiteró el llamado a las autoridades de Salud: “El incremento puede sonar no tan alarmante, pero si se trata de un tratamiento, el impacto económico es grande, en especial con las carencias que presenta el sistema de salud pública, que muchas veces obliga al usuario a comprar fuera la medicación” [1].

Las ONGs proponen, además de monitoreos de la DC, la creación de una ley que reduzca la variación de los precios de fármacos. La ONG propuso en 2002 un anteproyecto de ley de medicamentos que pide la regulación de los precios, pero que aún no ha sido

discutido. Los representantes piden que se revise la propuesta [1].

El anteproyecto de ley busca también el uso de genéricos, medida que fue avalada por el Colegio de Médicos, por el Colegio de Químicos y Farmacéuticos, también contaron con el apoyo del Consejo de Superior de Salud Pública (CSSP) y diferentes organizaciones sociales. Asimismo, contempla controlar la automedicación, regular el uso excesivo de fármacos, y vigilar que todos los medicamentos sean prescritos con receta médica [2].

El alto precio de los medicamentos parece ser algo generalizado en Centroamérica según lo muestran dos recientes estudios. Uno es el de la Red Centroamericana de Organizaciones de Consumidores, y en él se afirma que el precio de los fármacos esenciales en la región varía hasta en 1.300% de un país a otro. Uno de los ejemplos es la hidroclorotiazida (para la hipertensión) que en Guatemala se vende a \$0,42 la tableta, mientras que en El Salvador a \$0,32, y en Nicaragua se encuentra a \$0,03, lo que significa que este medicamento tiene un precio superior al 1.300% y 966% en los primeros dos países antes referidos, respectivamente [3].

Según este estudio, El Salvador tiene los precios más altos en medicamentos genéricos. Los resultados indican que el país tiene 7 de las 20 medicinas más caras de la región; entre las que se destacan: aciclovir, amitriptilina, carbamazepina, captopril, hidroclorotiazida y nifedipina, ranitidina y omeprazol y salbutamol, fluconazol y lovastatina [3].

Nicaragua, en cambio, es el país de la región que tiene los medicamentos con los precios más bajos: 16 de los 20. La muestra de medicamentos esenciales investigada incluyó 20 fármacos listados por la OMS y en su análisis se utilizó la mediana como medida estadística que recomienda la OMS [3].

También ha estudiado la problemática el Observatorio de Políticas Públicas en Salud, del Centro de Investigación y Desarrollo en Salud (CENSALUD) de la Universidad de El Salvador (UES). En el informe final – titulado “Disponibilidad y Precio de Medicamentos Esenciales en El Salvador durante el Segundo Trimestre de 2006”- se detallan las grandes dificultades que tiene El Salvador para comprar y vender medicamentos [3]. El estudio de campo se realizó entre octubre y diciembre de 2006 y se basó en la metodología estandarizada desarrollada por la OMS y HAI, que permitió hacer comparaciones con otros 30 estudios equivalentes [4].

Algunos de los ejemplos que muestra el estudio sobre los altos precios que se pagan en El Salvador son: hidroclorotiazida se compra 480 veces más caro de lo que estipula el Precio Internacional de Referencia (PIR) de la OMS; glibenclamina se compra a un precio 50 veces más alto de lo que estipula la OMS (le sigue el país africano Malí, quien lo adquiere a un precio 20 veces más alto). La OMS estipula que los precios finales no

deberían exceder 5 veces el PIR en los de marca innovadora y 2,5 veces para los genéricos [4,5].

Otro hallazgo del estudio son los amplios márgenes de ganancia de las farmacias. Por ejemplo, un frasco de 60 tabletas de ranitidina de 150 mg cuesta un promedio de \$29, mientras que el fabricante lo vende a \$1, aproximadamente [4].

Mientras que la OMS ha establecido como límite máximo el equivalente a un día de trabajo para adquirir los medicamentos necesarios para tratar una enfermedad, en El Salvador se necesita un promedio de 2,4 días de trabajo para que un trabajador urbano con salario mínimo adquiriera un medicamento genérico (y si el medicamento requerido es de marca innovadora se requiere en promedio 4,2 días de trabajo) [5].

El estudio de la UES también pone de manifiesto que el Ministerio de Salud tiene una compra eficiente del 62% de los medicamentos y la del ISSS es del 50% [5]; y que el abastecimiento en los centros de atención del Ministerio de Salud, fue de un 44%, mientras que en los del ISSS se alcanzó el 58%. La población salvadoreña estaría destinando un 50% de sus ingresos a la compra de medicamentos [4].

El investigador principal del estudio, Dr. Eduardo Espinoza, sostiene que es necesario que tanto el Ministerio de Salud como el ISSS realicen licitaciones conjuntas para tener una compra eficiente. Además, dijo que Centroamérica tiene que tener licitaciones como región para hacerlos más competitivos en el mundo. “Se necesita crear una política nacional de medicamentos para evitar esto. El estudio lo presentaremos a la Comisión de Salud de la Asamblea para que sepan de esto”, agregó Espinoza [5]. Entre las recomendaciones también figura la regulación de los márgenes de ganancias de los intermediarios locales, incremento del presupuesto para compras en el sector público y mayor transparencia en los procesos de compra, estímulo al uso de medicamentos genéricos, eliminación del IVA y programas que garanticen la calidad de los medicamentos tanto en su la producción/importación como en su distribución y dispensación [4].

El ISSS y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) apoyan una solución similar a la que plantea el estudio: la negociación y compra conjunta con las demás instituciones de salud de la región con la industria farmacéutica. “Lo que se debe de hacer en realidad es crear una política que regule el precio de los medicamentos en la región”, sostuvo Josefina de Trabanino, representante de la Liga del Consumidor de Guatemala [3]. Unificar el mercado y convertirlo de local a regional fue una de las propuestas que se discutió en la XXIII Reunión del Sector Salud de Centroamérica y República Dominicana (RESSCAD) realizada en El Salvador a fines de octubre [3,6].

Sin embargo, el Ministerio de Salud y la Industria Química Farmacéutica (INQUIFAR) desestimaron el estudio de la UES. El presidente de INQUIFAR, Mario

Ancalmo, dijo que el estudio es como “comparar manzanas con naranjas” y que “es mentira lo reflejado en ese informe” [7].

Desde el Observatorio de Políticas Públicas y Salud (OPPS), de la UES, respondieron a estos señalamientos diciendo que el estudio está hecho con “estricto rigor científico”. El Dr. Espinoza explicó que la base de datos para consignar los PIR de los medicamentos, que sirvió de base en el estudio, es actualizada todos los años por la Management Science for Health, ligada a la Universidad de Harvard y otras instituciones académicas y agencias de cooperación técnica y financiera de “larga trayectoria y respeto” [8].

Desde INQUIFAR sostiene que los medicamentos importados son los que realmente son los más caros. “Las medicinas nacionales son mucho más baratas. Las importadas cuestan en promedio entre el 30% y el 50% más”, aseguró Ancalmo [7].

Con respecto a la propuesta del ISSS y de la OPS, de negociar y comprar conjuntamente con los países centroamericanos los medicamentos, el presidente de INQUIFAR afirmó que esto obedece a que este organismo internacional obtiene una comisión por dicha transacción [7].

“En una sola compra, el Seguro Social gasta hasta US\$700.000 de más, cuando adquieren productos importados, pudiendo priorizar los nacionales”, dijo el presidente de INQUIFAR. La solución entonces para esta organización es crear una política de Estado, en la cual se priorice la compra de medicamentos nacionales sobre los importados, como primera opción [7]. INQUIFAR en un comunicado también se mostró de acuerdo con eliminar el Impuesto al Valor Agregado (IVA), siempre y cuando esto sea tanto para los medicamentos nacionales como para los importados [8].

La Defensoría del Consumidor (DC) retomó las inquietudes del estudio de la UES. La presidenta de dicha entidad, Evelyn Jacir de Lovo, reconoció los altos costos en el mercado de los medicamentos, aunque no en los porcentajes de 300% expuestos en el informe de la UES, pero sí en un 50%, en especial en el caso de los medicamentos genéricos [9].

Antes de comprometerse a una intervención reguladora en este mercado, De Lovo destacó que primero se debe profundizar en el estudio de la UES. Para ello, la entidad prepara un informe regional que prevé tener listo en febrero de 2008 y que busca investigar por qué se dan estos altos precios, para después determinar el tipo de acciones a tomar [9].

Un estudio que terminó en sanciones a productores de medicamentos por negarse a dar información

La Superintendencia de Competencia (SC, <http://www.sc.gob.sv/>) en marzo de 2006 inició un estudio del sector farmacéutico para indagar sobre las condiciones del mercado. El encargado del análisis pidió información sobre ventas anuales a escala nacional,

categorías terapéuticas, marcas, estados financieros, detalle de farmacias propias, canales de distribución, de comercialización y competidores por producto [10].

Los productores de medicamentos no dieron la información y la SC, por primera vez desde su creación, les impuso en marzo de 2007 una sanción. La SC multó por \$52,463.27 a cinco laboratorios: López, Billca (de Billy Cañas, S. A. de C. V.), Pharmasil, Ferson y Meditech (de Quimex, S.A. de C.V.). Se les impuso una multa diaria de \$1,202.80 por falta al artículo 38 de la Ley de Competencia. Este enmarca las sanciones para agentes que no suministren información en los tiempos requeridos o que lo hagan de forma incompleta [11].

Desde los Laboratorios Ferson argumentaron que hizo falta tiempo para entregar lo solicitado. Este laboratorio dice manejar 282 ítems y que en 10 días –plazo que supuestamente les fijó la SC- no podían organizar la información requerida. Por su parte, responsables de Laboratorios Billca, aseguraron haber recibido el pedido de información pocos días antes de anunciada la sanción y que estaban recopilando los datos. Laboratorios Pharmasil, según indicaba el periódico Prensa Libre, desaparecieron del mercado en marzo de 2006 [10].

Desabastecimiento y dificultades en el proceso de licitación del Ministerio de Salud

Como dijimos, nuevamente las denuncias de desabastecimiento en el sistema de salud salvadoreño obligaron a que las autoridades de salud tomaran algunas medidas y dieran reiteradas explicaciones.

Las denuncias comenzaron en abril, pero recién a mediados de mayo el Ministro de Salud, Guillermo Maza, admitió sin matices el desabastecimiento de medicamentos: “En todos los hospitales hay problemas, y en todos estamos teniendo las mismas medidas”. Se buscaron los faltantes en la reserva central o la cobertura mediante los adelantos de los proveedores [12].

La compra anual de medicamentos realizada por el Ministerio de Salud, principal fuente de abastecimiento de los centros públicos de atención, se inició en marzo y la mayoría de medicinas —según Maza— ya habían sido adjudicadas, por lo que se pudo solicitar a los proveedores que adelantaran la entrega de los medicamentos. En ese momento, según informaba el Ministro, se habían anticipado 206 renglones, que representaban el 56% del total de medicamentos [12], y a fines de mayo, aseguró que solo faltaba la adjudicación de 14 de los 421 fármacos en proceso de licitación [13].

Desde los hospitales se consideraba que el comentario del Ministerio minimizaba los problemas, puesto que, por ejemplo, el Hospital Rosales, centro de mayor referencia en el país, decía registrar a finales de abril escasez de 170 medicamentos, mientras que el Ministerio reducía la cifra a 40, de los cuales a mediados de mayo solo había suministrado 25 [12]. El Hospital tuvo que hacer una compra de urgencia de varios medicamentos de especialidades a finales de abril [14].

La escasez, según explicó el Ministro, podía estar provocada por la presentación de recursos de los proveedores de algunos de los medicamentos al proceso de licitación [4]. Asimismo justificó las faltas por la demora en el inicio de la licitación de algunos medicamentos (sobre todo de tercer nivel) que generó el proceso de precalificación, aún cuando había asegurado que agilizaría la licitación. El desabastecimiento llegó a los principales centros de especialidades a principios de abril, cuando aún no había concluido ni la presentación de ofertas [13,14].

El funcionario también atribuyó el retraso a los problemas con el presupuesto y a la espera de un aporte extra. Maza aseguraba que para agilizar la aprobación del presupuesto anual, se presentó una propuesta “balanceada” con la promesa de un refuerzo a tiempo. El aporte extra de \$15 millones llegó en febrero [13].

El Ministerio esperaba que la entrega completa de medicamentos pudiese terminar en agosto [13], sin embargo, en julio debió admitir que la compra de 40 medicamentos tuvo que declararse desierta. Así estos fármacos fueron incluidos en una nueva licitación que se inició a fines de junio. Entre los medicamentos se encontraban ATB, cardiovasculares, hematológicos y otros para el sistema nervioso central. Según explicó el Ministerio esto les sucede todos los años: no tienen oferentes para aquellos medicamentos que se compran en pequeñas cantidades por ser especializados. No fue sólo falta de oferentes, sino que también hubo incumplimiento por parte de una empresa, que a última hora cambió los precios. La empresa quedó descalificada del proceso y fue sancionada, según afirman desde la cartera de salud [14].

El diario Prensa Gráfica sostiene que esta afirmación no concuerda con lo ocurrido en 2006, cuando Salud marcó récord y para el 1º de junio ya todo el cuadro básico estaba adquirido [14].

En medio de la crisis generalizada en los hospitales nacionales por la falta de insumos y medicamentos, el Ministerio de Salud recibió en octubre de 2007 la noticia de que el proyecto Oportunidades de Salud para las Personas en Todas Partes (Hop, por sus siglas en inglés) les entregará una donación de hasta \$12 millones en medicinas, insumos y suministros médicos, provenientes de donaciones de farmacéuticas [15].

“Esos \$12 millones, son casi el 40% de los medicamentos que compramos para un año, (esto) vendría a resolver una gran cantidad de necesidades que tenemos en este momento de desabastecimiento y que siempre experimentamos a final de año”, expresó Maza [15].

Salud Pública invirtió en el 2007 \$35 millones en compra de medicinas y \$14 millones en insumos quirúrgicos; y tuvo que solicitar a Hacienda \$30 millones de refuerzo presupuestario para abastecer a los hospitales. Sin embargo, sólo habrían recibido \$10 millones [15].

En el Instituto Salvadoreño del Seguro Social
Desde hace algunos años, el sindicato de trabajadores y médicos del Seguro Social y de los hospitales públicos, vienen denunciado que el gobierno de Antonio Saca está privatizando los servicios médicos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (ISSS) mediante la concesión de los servicios a la empresa privada. En el último tiempo, según ellos afirman, el gobierno está realizando medidas que tienen como objetivo hacer creer que el seguro social no tiene dinero para la compra de medicamentos y para la contratación de médicos generales y especialistas; es decir, se trata de justificar la ineficacia del sector para favorecer a las empresas privadas [16].

En el último tiempo el Sindicato de Trabajadores del Seguro Social (STISSS) denunció una vez más que la institución enfrentaba desabastecimiento. Ya en noviembre de 2006 advirtió que la institución enfrentaba desabastecimiento de unos 59 medicamentos en las unidades médicas de todo el país. El sindicato responsabilizó por el desabastecimiento a la jefa de la unidad de adquisiciones y contrataciones (UACI) del Seguro, pues consideró que había incurrido en faltas administrativas y retrasó la compra de las medicinas. También señaló como responsables de la escasez a funcionarios de auditoría interna del ISSS [17].

Ante la delicada situación, el director del ISSS, Nelson Nolasco, anunció a fines de abril un plan de contingencia, que debía ser aprobado por el consejo directivo. Este plan de emergencia consistía en la creación de un fondo especial por el cual, y ante la no existencia de algunos medicamentos en las farmacias del instituto, los pacientes podían adquirirlos en las farmacias privadas y luego se les reintegrarían los fondos [18].

Al mismo tiempo que se denunciaba la falta de medicamentos en el ISSS, se dio a conocer que se incineraron 145 toneladas de medicamentos vencidos. Ante estos hechos, el FMLN (Frente Farabundo Martí para la Liberación Nacional) solicitó que se investigue al ISSS y que el director se presente a brindar un informe ante la comisión correspondiente [19] [a].

Los representantes del FMLN aseguraron que desde abril existe una petición formal en la comisión política para crear un equipo especial que investigue la situación general del Seguro Social en un plazo “no mayor” de tres meses. El comité deberá incluir a miembros de todos los partidos. Pero a juicio de Zoila Quijada, diputada del Frente, los avances han sido nulos [19].

Anuncios de ley de genéricos, cambios en el sistema de compra de medicamentos y de eliminación del IVA
En junio de 2006 el gobierno presentó a la Asamblea Legislativa un proyecto de ley para reformar el sistema de salud, que según diversas opiniones deja abierta la puerta a la empresa privada, aunque desde el poder ejecutivo se asegure que no se privatizará el sistema. La Mesa Permanente sobre el Derecho Humano a la Salud en El Salvador destaca que la propuesta gubernamental

no establece el carácter público del sistema ni que el garante principal en el aseguramiento y garantía de la salud, como derecho humano, es el Estado. En tal sentido el Sindicato de Médicos del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (SIMETRISSS) propusieron un anteproyecto de ley que exige prohibir privatizaciones y concesiones de servicios en ese sector [16].

Mientras la Asamblea Legislativa estudia el proyecto de ley de reforma del sistema de salud, el Presidente Saca ha hecho anuncios de una serie de medidas de corte social, bajo la denominación Alianza por la Familia, entre las cuales incluyó una ley de genéricos y la reforma al sistema público de compras de medicamentos. Estas dos medidas además de aliviar el bolsillo de los salvadoreños buscarían abaratar los costos de las instituciones públicas [6].

“Hay una serie de ideas en lo que ha mencionado, pero lo más importante es que la gente pueda recibir información de que existen varias opciones de compra de medicamentos, dar libertad para comprar el más adecuado, y eso incluye el genérico”, explicó Saca, que dejó abierta la posibilidad de revisar la actual tarifa arancelaria del 5% para la importación de medicamentos. “Es un arancel superbajo”, detalló la Ministra de Economía, Yolanda de Gaviria. Saca prefiere sin embargo centrarse en medidas que permitan abaratar los precios, antes de tocar la protección que se mantiene a la industria farmacéutica nacional [20].

Esta protección se podría ver afectada por la propuesta del PDC (Partido Demócrata Cristiano), con el apoyo del FMLN, para eliminar el IVA a los medicamentos importados y beneficiar al consumidor final. El Presidente Saca se opone a este proyecto [21].

Como se ha indicado anteriormente INQUIFAR también se opone a la eliminación del IVA a los importadores si no se elimina el impuesto a los medicamentos nacionales ya que los dejaría en clara desventaja frente a los extranjeros. Ante el panorama planteado, la organización sugiere que se utilice la modalidad de “tasa cero”, que significa que las industrias no paguen el IVA por los insumos que utilizan para fabricar los medicamentos, y así poder venderlas baratas [21].

La postura del Presidente Saca es que este tipo de medidas -exonerar del IVA a los importadores de medicinas- necesitan ser estudiadas en profundidad, porque en lugar de favorecer a los consumidores pueden más bien favorecer a los comerciantes. “Tenemos que analizar fiscalmente los impactos, tenemos que analizar si va a favorecer a la gente”, insistió. El gobernante criticó que apenas se anuncia que le van a bajar el IVA, los comerciantes suben el precio a los productos [21].

Pero en el Gobierno no todos opinan igual. El Ministro de Salud, Guillermo Maza, opinó –aclarando que era a título personal- que “en numerosos países del mundo los medicamentos no tienen IVA. Creo que nadie podría dar una opinión desfavorable a una iniciativa (como la del PDC)” [21].

Mientras la propuesta del PDC generó debate en varios sectores, para algunas empresas importadoras de fármacos no es un asunto que les genere preocupación. Roche, por ejemplo, factura sus productos en Costa Rica y en El Salvador y sólo da “seguimiento” a los pedidos, es decir que se reciban los medicamentos y se despachen a las droguerías o distribuidores. “A ellos les cae el pago del IVA”, comentó una fuente de la empresa [21].

Nota de los editores:

- a. Se pueden ver antecedentes en “El Salvador: Pérdida de ISSS en medicina vencida es de \$9,3 millones”, en la Sección Economía del Boletín Fármacos 2006; 9(4).

Referencias:

1. Clara Villatoro, Piden que la DC monitoree el precio de las medicinas, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 16 de febrero de 2007.
2. Verónica Fernández y Carmen Morán, Piden regular precios a los medicamentos, *El Salvador.com*, 14 de marzo de 2007.
3. Daniel Trujillo y Santiago Leiva, Precio de medicamentos varía hasta 1.300%, *Diario Co Latino*, 19 de octubre de 2007.
4. Eduardo A Espinoza (Investigador principal) / Observatorio de Políticas Públicas y Salud (OPPS) de la Universidad de El Salvador (UES), Disponibilidad y precio de medicamentos esenciales en El Salvador durante el segundo semestre de 2006. Informe final, septiembre 2007. Disponible en: <http://www.ues.edu.sv/descargas/invest-medicamentos.pdf> (89 pág.)
5. Daniel Trujillo, El Salvador compra y vende medicamentos a precios más altos en el mundo, *Diario Co Latino* (El Salvador), 24 de septiembre de 2007.
6. Evelyn Machuca, Salud habla de una ley de prescripción, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 11 de diciembre de 2007.
7. Eduardo Toledo, INQUIFAR desestima informe de UES, sobre medicamentos caros, *Diario Co Latino* (El Salvador), 17 de octubre de 2007.
8. Daniel Trujillo, UES afirma que estudio tiene “estricto rigor científico”, *Diario Co Latino* (El Salvador), 25 de octubre de 2007.
9. Rossy Tejada y Mayency Linares, DC reconoce alto costo de medicinas, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 20 de octubre de 2007.
10. Claudia Contreras, Multan a laboratorios por negar información, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 22 de febrero de 2007.
11. Claudia Contreras y Sara V. López, SC multa por \$52,000 a laboratorios por negar información, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 31 de marzo de 2007.
12. Clara Villatoro, Maza: “Hay problemas en todos los hospitales”, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 17 de mayo de 2007.
13. Clara Villatoro, Salud recibió \$15 millones de refuerzo, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 30 de mayo de 2007.
14. Clara Villatoro, 10% de medicinas sin adjudicar, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 7 de julio de 2007.

15. Yamileth Cáceres, Entidad donará a Salud Pública \$12 millones en insumos y medicinas, *El Diario de Hoy* (El Salvador), 24 de octubre de 2007.
16. Denuncian ardid para privatizar salud pública salvadoreña, *Prensa Latina*, 15 de mayo de 2007.
17. Jéssica Ávalos, El STISSS denuncia desabastecimiento de medicamentos, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 29 de noviembre de 2006.
18. Evelyn Machuca, Dirección ISSS plantea solución a la escasez, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 28 de abril de 2007.
19. Clara Villatoro, FMLN pide citar al director del ISSS, *Nación* (El Salvador), 6 de junio de 2007.
20. Karla Ramos, Saca alista un segundo paquete de medidas, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 12 de junio de 2007.
21. Katlen Urquilla e Y. Cáceres, Empresarios y Saca rechazan eliminar IVA a medicamentos, *El Diario de Hoy* (El Salvador), 10 de octubre de 2007.

América Latina

Argentina: El supermercado Carrefour establece su red de farmacias

Editado por Boletín Fármacos de: Alfredo Sainz, Inaugurará Carrefour su propia cadena de farmacias, *La Nación* (Argentina), 5 de diciembre de 2007; Carrefour lanzará su propia red de farmacias, *Clarín* (Argentina), 5 de diciembre de 2007.

La cadena de supermercados Carrefour va a abrir 10 farmacias propias en la Ciudad de Buenos Aires durante los próximos 12 meses. Así lo anticipó el titular de la empresa, Daniel Fernández, quien dijo que la primera farmacia funcionará antes de fin de año en el Carrefour de Colegiales.

La cadena de farmacias operará con la marca Carrefour y al menos en una primera etapa todos sus locales estarán ubicados en los mismos predios donde funcionan sus supermercados. Las aperturas de 2008 se concentrarán todas en la Capital Federal por las regulaciones, que frenan la expansión de las cadenas de farmacias en el Gran Buenos Aires.

En Carrefour adelantaron además que sus farmacias trabajarán tanto con medicamentos genéricos como con los de marca.

Nota de los editores:

- La cadena de supermercados Wal-Mart ya ha avanzado en esta línea tanto en EE.UU. como en México. Ver: “México: Aumento de precios, medicamentos seguirían sin IVA y Wal-Mart lanza su línea de genéricos” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(3) y “La venta de genéricos en supermercados Wal Mart cumple un año y Medicaid cambia sistema de reembolso” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(4).

Chile: Investigan relación comercial entre cadenas de farmacias y laboratorios farmacéuticos

Editado por Boletín Fármacos de: José Troncoso Ostornol, Fiscalía Económica investiga relación comercial entre Cruz Verde y SalcoBrand, *Economía y*

Negocios (Chile), 29 de noviembre de 2007; Corte Suprema desecha reclamación por competencia desleal de farmacéuticas, *La Nación* (Chile), 26 de octubre de 2007.

La Fiscalía Nacional Económica (FNE), a cargo de Enrique Vergara, volvió a poner su lupa sobre el mercado farmacéutico chileno al iniciar una investigación de oficio sobre la relación comercial entre las cadenas Cruz Verde y SalcoBrand.

Esta investigación se daría en el marco de un acuerdo alcanzado en octubre de 2007 por el cual la distribuidora de medicamentos Socofar, parte del grupo Cruz Verde, se había comprometido a suministrar todos los productos genéricos a su competidor, SalcoBrand.

Los dueños de Cruz Verde tienen además participación en los laboratorios Mintlab, que producen medicamentos genéricos.

Fuentes de la industria indicaron que la señal de alarma se debe a la advertencia recibida por Laboratorios Chile de que SalcoBrand (controlada por la familia Yarur), podría reducir la compra de sus medicamentos genéricos. La medida de SalcoBrand puso una voz de alerta entre los laboratorios medianos y pequeños, ya que las participaciones sumadas de esa cadena y Cruz Verde alcanzan al 61% del mercado chileno en venta de medicamentos.

Si bien reconocen estar atentos, en las oficinas en Chile del laboratorio de la multinacional Teva Pharmaceutical, afirman que su relación con las farmacias se mantiene en sus cánones normales.

Frente a esto, la FNE inició una investigación y le ha solicitado información a todas las cadenas de farmacias y a los grandes y pequeños laboratorios. Además, ha citado a declarar a varios ejecutivos del sector.

Si bien son varios los ejecutivos que reconocen la incertidumbre que genera el acuerdo entre Cruz Verde y SalcoBrand, la industria de los laboratorios guarda absoluto silencio.

El gerente general de Socofar, Eduardo Gilberto, dijo que están “seguros de que esta investigación concluirá que no existen infracciones de ningún tipo a la libre competencia, pues hemos actuado con estricto apego a la ley y en beneficio del consumidor”. Además, aseguró que “en cuanto a los requerimientos de información, como es nuestra política habitual, hemos aportado toda la información que nos ha sido solicitada por parte de la autoridad”. SalcoBrand prefirió no hacer comentarios.

El presidente de la Unión de Dueños de Farmacias de Chile (Unfach) -que agrupa a las pequeñas cadenas de farmacias-, Raúl Álvarez, aseguró que las grandes cadenas presionan en forma indebida a los laboratorios para conseguir mejores precios. “Porque tienen poder de compra”, sostuvo.

Buena relación

Cruz Verde (de la familia Harding) tiene una larga relación con el Banco BCI (de la familia Yarur), el que ha financiado parte del plan de expansión de la compañía. Adicionalmente, luego de que los Yarur compraran SalcoBrand, varios ejecutivos de Cruz Verde pasaron a administración de la empresa competidora.

Cristián Steffens (quien llegó a tener una participación minoritaria en la firma de los Harding) asumió como director ejecutivo de SalcoBrand; Ramón Ávila llegó a la gerencia comercial (el mismo cargo que tenía en Cruz Verde). A ellos se sumó Claudio Hoffman, quien fuera gerente de cadena Cruz Verde.

La Corte Suprema rechaza demanda

La Tercera Sala de la Corte Suprema ha rechazado el recurso de reclamación interpuesto por la Asociación de Químicos Farmacéuticos de Farmacias Independientes (AFFI), entidad que denunció al Tribunal de la Libre Competencia (TDLC) a los grandes laboratorios por prácticas predatorias y desleales.

El tribunal resolvió que las pruebas presentadas por la AFFI no son pertinentes para acreditar los cargos imputados y dejó en pie la resolución del TDLC que también rechazó la demanda. Para el tribunal, las acciones emprendidas por las grandes cadenas no constituyen una infracción.

Según el requerimiento, por más de un año Novasalud y otros laboratorios entregaron a seleccionados profesionales médicos talonarios, cuponeras e informativos de propaganda que promueven la prescripción de determinados medicamentos, con descuentos o dosis gratis, sólo en las grandes cadenas de farmacias.

Esta práctica discriminaría a los establecimientos independientes, pues quedan excluidos de este “círculo vicioso” que pretende dirigir la prescripción e incentivar su venta en sitios específicos que pertenecerían a grandes conglomerados. Entre las pruebas que presentaron estaban los registros de las ofertas y los muestrarios de medicamentos donde se presentaban las ofertas.

La demanda iba dirigida contra laboratorios Boehringer Ingelheim, Pfizer Chile, Novartis Chile, Corporación Farmacéutica Recalcine, ITF Farma Chile, Farmacias Ahumada, Farmacias SalcoBrand, Sociedad Farmacéutica Cruz Verde y ABF Administradora de Beneficios Farmacéuticos.

Nota de los editores:

- Ver “Chile: Se reanuda la guerra de precios entre farmacias y se reestructura el sector” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(3).

Bolivia: El gobierno busca introducir decreto para limitar los aumentos de precios

Editado por Boletín Fármacos de: Más de 18 laboratorios suben el precio de los medicamentos, *La Prensa* (Bolivia), 21 de noviembre de 2007; El Gobierno regulará los precios de los fármacos, *La Razón* (Bolivia), 23 de noviembre de 2007.

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

Colombia: OBSERVAMED lanza base de datos con Precios Institucionales Encuestados del mercado PIE *Boletín Informática & Salud*, Año 17 N° 44/2007, Colombia, 29 de octubre al 4 de noviembre de 2007

Luego que la Circular 04 de 2006 [a] de la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos (CNPM) eliminó el reporte de Precios Promedio a Distribuidor (PPD) y Precios Sugeridos al Público (PSP) que venía funcionando regularmente desde el año 2002 y los reemplazó por el reporte del Precio Unitario Mínimo (pum) y el Precio Unitario Máximo (PUM), el Observatorio del Medicamento de la Federación Médica Colombiana adelantó una serie de estudios técnicos y económicos para determinar las consecuencias de esta medida sobre las asimetrías de información prevalentes en este mercado y su impacto sobre el acceso al medicamento. De estos estudios preliminares se desprenden las siguientes consideraciones y propuestas:

- *El precio unitario mínimo (pum) no reemplaza el Precio Promedio Distribuidor (PPD) y posiblemente no será de conocimiento público*

El “pum” corresponde al precio unitario más bajo de ventas netas y el “PPD” era un promedio aritmético de precios a diferentes canales de distribución, por lo tanto, no son equivalentes. En cuanto a su difusión pública, las farmacéuticas consideran que los “pum” deben protegerse como “secreto industrial” y dicen sus voceros que existe un compromiso del gobierno para no divulgarlos. El PPD no tenía restricciones legales en su difusión y se había convertido en uno de los indicadores más razonables de los precios reales del mercado, dadas

las deformaciones absurdas que se presentaban con el Precio Sugerido al Público (PSP). Por lo tanto, es posible que inicialmente los “pum” no sean divulgados, pero, seguramente las organizaciones de consumidores sostendrán que el conocimiento de este precio es un derecho adquirido y que el “derecho a la información” está limitado solo en los casos en que se afecte la seguridad nacional. Por lo tanto, es previsible una batalla legal que puede conducir a la publicación de estos precios o reajustes en la norma.

- *El Precio Unitario Máximo (PUM) no reemplaza el Precio Sugerido al Público (PSP) y tampoco servirá como precio de referencia*

El “PUM” corresponde al precio unitario más alto de ventas netas y el “PSP” era un precio sugerido al consumidor final, por lo tanto, no son equivalentes. El PSP había perdido gran parte de su valor por reportes de precios demasiado elevados, casos de marcas genéricas y secundarias reportando precios superiores a los de la marca original, casos de diferencias de más del 1.000% entre PPD y PSP del mismo reporte, etc. Posiblemente el “PUM” no será deformado por este tipo de prácticas, pero, necesita ser reajustado para servir como un precio de referencia, porque en todo caso se trata de un precio “de fábrica”, al que obviamente debe agregársele un margen de comercialización. ¿Cuál?

- *El sistema general de salud requiere información farmacológica y económica del mercado real*

Es un hecho cierto que el sistema general de salud necesita el flujo de información farmacológica y económica de calidad entre todos los actores de la oferta y demanda farmacéutica para disminuir las imperfecciones que caracterizan este mercado. Por esta razón y luego de analizar las circulares de la CNPM y concluir que no resolverán los problemas de información imperfecta, el Observatorio del Medicamento de la Federación Médica Colombiana decidió que su Sistema Vademecum Med-Informática - Catálogo Farmacéutico Nacional incluya precios *encuestados* reales del mercado para mantener los beneficios del Precio Promedio Distribuidor (PPD) que no debió ser eliminado y mejorar la calidad de los precios al consumidor, creando incluso una categoría “institucional” que refleja una realidad inobjetable de este mercado.

- *¿En que consiste el Precio Distribuidor Estimado (PDE)?*

El Precio Distribuidor Estimado (PDE) es el que busca mantener los beneficios del Precio Promedio Distribuidor (PPD). Toma los datos del PPD reportado hasta el 2006 y estima un incremento de acuerdo con el índice de precios al productor (IPP). En los productos nuevos y de “alto costo”, puede tomar precios encuestados “del” distribuidor o restar un porcentaje de comercialización al “PPE” real del mercado.

- *¿En que consiste el Precio Público Encuestado (PPE)?*

El Precio Público Encuestado (PPE) es el que busca corregir las deformaciones del antiguo Precio Sugerido

al Público (PSP). Toma datos de encuestas reales de precios del mercado y publica el más difundido. Seguramente permitirá analizar la coherencia del Precio Unitario Máximo (PUM) cuando éste se publique.

- *¿En que consiste el Precio Institucional Encuestado (PIE)?*

El Precio Institucional Encuestado (PIE) también toma datos reales de las listas de “precios institucionales” que se han difundido ampliamente en las negociaciones con entidades. Pueden ser sustancialmente menores porque suponen grandes volúmenes.

Nota de los editores:

- a. Los antecedentes sobre la Circular 04 se pueden ver en: “Colombia: ¿Nuevo sistema de control o de liberación de precios?” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2006;9(5); y “Colombia: Federación Médica Colombiana solicita cambios en Nuevo Régimen de Precios de Medicamentos” en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2007;10(3).

Chile: El Servicio Nacional del Consumidor (Sernac) alerta sobre la financiación de los medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Detectan diferencias 127 por ciento en compra de medicamentos a crédito, *Radio Universidad de Chile*, 24 de noviembre de 2007

El Sernac advirtió sobre una diferencia de hasta 127% en la compra de medicamentos en una misma farmacia, utilizando tarjetas de crédito de diferentes empresas como medio de pago.

La entidad reiteró el llamado a los consumidores a exigir la información necesaria y sobre todo a conocer las tasas de interés de estos instrumentos, recordando que incluso por tres medicamentos comprados a pagar en doce meses, se puede acabar pagando el doble.

Para el análisis del costo de la compra a crédito de medicamentos, la entidad fiscalizadora consideró las tarjetas de nueve empresas de venta al por menor (supermercados, tiendas por departamento y farmacias), 15 bancos, una cooperativa y tres cajas de compensación.

De la simulación de la compra a doce meses de tres medicamentos de uso común en personas mayores (para el tratamiento de la hipertensión y la diabetes melitus) con todas las tarjetas, se concluye que con la sola decisión de cuál tarjeta utilizar en una farmacia, el ahorro puede alcanzar los 58.962 pesos chilenos [US\$1= 470 pesos].

La diferencia entre el valor al contado de un medicamento y el costo de su financiación se relaciona con cobros agregados como: la tasa de interés, comisiones e impuestos (más gastos notariales para los créditos de las cajas de compensación), y varían desde un mínimo de 5.106 (en Caja de Compensación Los Andes) hasta un máximo de 50.232 (en Banco de Chile), los que

generan una diferencia de un 883% (45.126 pesos). Es decir, por la compra con el crédito más caro de tres medicamentos, se podrían haber adquirido seis productos.

El Sernac planteó a los consumidores que deben tener claro que pagar a crédito puede implicar encarecer una compra de 41.509 pesos al contado en un 115%, llegando a pagar 89.291 pesos. Por su parte, por decidir qué tarjeta usar en una misma farmacia, el ahorro por concepto de cobros sobre el capital, puede llegar a un 883% (45.126 pesos).

Al evaluar el costo al contado del mismo grupo de medicamentos, el Sernac identificó diferencias que pueden llegar a superar los 10.000 pesos.

Por lo mismo, el organismo planteó que “resulta interesante observar la relevancia que adquieren los descuentos aplicados por las cadenas de farmacias a algunos de sus clientes, ya que, en una misma empresa, lo pagado por un consumidor sin filiación es superior en 13.836 pesos, o un tercio del precio, respecto al cliente que ha pagado con su tarjeta de socio”.

Estados Unidos

Elan estudia un nuevo modelo para fijar precios

Resumida por Boletín Fármacos de: Cristina G. Real, *Diariomedico.com*, 31 de mayo de 2007.

La biotecnológica estadounidense Elan se está planteando una estrategia de fijación de precios de sus nuevos medicamentos contraria a la línea que defiende mayoritariamente el sector farmacéutico. Buscaría la manera de poder ofrecer nuevos e innovadores tratamientos a bajo costo. Kelly Martin, un exbanquero que preside Elan desde 2003, ha propuesto un nuevo modelo de negocio que su compañía podría aplicar en sus tratamientos para el Alzheimer. Mientras que los principales ejecutivos de la industria y los representantes de las patronales empresariales insisten en que cuando un producto es el primero, su precio debe ser elevado, Nelly Martin señaló al Financial Times que “la estructura económica es insostenible. La tensión crecerá y habrá que hacer todo lo que se pueda”.

El responsable de Elan hace referencia a las reformas que se están implantando en los sistemas de salud de países europeos y aseguradoras norteamericanas, que suponen un análisis cada vez más exhaustivo de la relación costo-efectividad de los nuevos medicamentos, cuyos precios están creciendo rápidamente, sobre todo para el tratamiento del cáncer y enfermedades raras.

El fármaco que Elan tiene para la esclerosis múltiple, Tysabri -natalizumab-, es uno de sus productos estrella y cuesta más de 28.000 dólares anuales por paciente, pero su comercialización ha sufrido altibajos: tras un primer lanzamiento en noviembre de 2004, fue retirado voluntariamente unos meses después por la aparición de una infección viral oportunista del cerebro entre pacientes en tratamiento, y ha requerido la realización de posteriores ensayos antes de que la FDA lo autorizara nuevamente hace casi un año.

Ahora, Martin asegura que los productos en desarrollo para el Alzheimer -cuya comercialización está prevista para el final de la década- serán bastante más baratos.

En su opinión, el crecimiento en el número de pacientes con Alzheimer seguirá siendo importante, pero será imposible cargar a los sistemas de forma proporcional. Por ello, considera que hay una cierta ventaja comercial

en la construcción de una cuota de mercado ofreciendo fármacos a precios más bajos para un periodo de tiempo largo.

Según Martin, Elan estudiará la posibilidad de utilizar estructuras de precios bajos y flexibles como estrategia para posicionarse a largo plazo, sobre todo en tratamientos largos.

Pfizer quiere transferir un 30% de la producción de medicamentos a países con costos más bajos y cierra laboratorio de investigación química

Editado por Boletín Fármacos de: Pfizer quiere incrementar el outsourcing en un 30%, *PM Farma* (España), 11 de diciembre de 2007; Avery Jonson, Ola de recortes en la investigación farmacéutica, *The Wall Street Journal / Portafolio.com*, 14 de diciembre de 2007.

En enero de 2007, el presidente ejecutivo de Pfizer, Jeffrey Kindler, prometía hacer algo radical para sacar a la mayor farmacéutica del mundo de su peor bache. Anunció sus planes de cerrar varias de sus fábricas en los EE.UU. y Alemania, habiendo afirmado previamente que reduciría su fuerza laboral en alrededor del 10% para ahorrar US\$2.000 millones como parte de las medidas de corte encaminadas.

Al momento, los observadores dijeron que los recortes fueron una reacción a las pérdidas asociadas con la falla del agente para bajar el colesterol torcetrapib y también una medida preparatoria contra el impacto de la inminente pérdida de patente de ciertos productos claves, incluyendo Lipitor (atorvastatina). La reciente decisión de Pfizer de suprimir su producto de inhalación de insulina Exubera es probable que haya dificultado la situación.

Operaciones de fabricación hacia el este

Pfizer está considerando transferir hasta el 30% de la producción a países con menores costos y preferentemente a sus fábricas en Asia. La propuesta, que fue anunciada en una presentación inversionista en Hong Kong por Martin MacKay, el director de I&D

global de la firma, duplicaría su actual nivel de exportación de la producción.

El plan de Pfizer es parte de la tendencia general de enfocarse hacia Asia de las grandes farmacéuticas actuales. Recientemente, por ejemplo, la farmacéutica anglo-sueca AstraZeneca comunicó que desea incrementar su cuota del mercado farmacéutico japonés, el segundo mayor mercado del mundo, alrededor del 6%.

Un cambio de estrategia en investigación

Pfizer a principios de 2007 decidió cerrar su laboratorio de investigación ubicado en Ann Arbor, Michigan, con medio siglo de historia, dejando sin empleo a científicos consagrados y a unas 2.000 personas que trabajaban en él. Fue en ese laboratorio donde, a finales de los años 80, se desarrolló Lipitor, medicamento que ha generado US\$80.000 millones en ventas desde su lanzamiento, clasificándose como el fármaco más vendido de la historia.

La compañía parece estar lejos de abandonar completamente su investigación química, pero sí ha incrementado la tercerización del trabajo químico, contratando organizaciones de investigación, algunas en India.

Kindler ha puesto el énfasis en la biotecnología luego de haber asumido el cargo hace 16 meses. En esta línea, en octubre, Pfizer abrió un nuevo centro biológico en San Francisco. Pfizer ofreció a cerca de la mitad de los investigadores que trabajaban en Ann Arbor reubicarlos dentro de la compañía, pero la mayor parte de esos

ofrecimientos fue para biólogos en lugar de los químicos, dicen ex empleados del laboratorio.

En casi todo el sector farmacéutico, las altas tasas de fracaso han plagado la investigación farmacéutica basada en químicos de los últimos años, y la apuesta es ahora por los nuevos campos de la biotecnología. Esta última depende, en su mayoría, de biólogos que hacen proteínas a partir de células vivas. No está claro cuántos químicos han perdido sus empleos en las farmacéuticas. Pero sólo en EE.UU., un total de 116.000 químicos tenían empleo en 2006, comparado con 140.000 en 2003, de acuerdo con la Oficina de Estadísticas Laborales estadounidense. Durante ese mismo lapso, el empleo de biólogos subió de 112.000 a 116.000.

Productor de medicamento y oftalmólogos resuelven el conflicto por Avastin y los Institutos Nacionales de Salud deciden hacer ensayos clínicos para comparar Lucentis y Avastin

Traducido y editado por Eney Navarrete (MD, San Juan, Puerto Rico) de: Andrew Pollack, Maker seeks to restrict cancer drug used on eye, *The New York Times*, 12 de octubre de 2007; Andrew Pollack, Drug maker and eye doctors settle dispute over Avastin, *The New York Times*, 21 de diciembre de 2007.

Nota de los editores: El contenido de esta noticia se puede ver en la sección Prescripción, Farmacia y Utilización.

Generales

Las grandes compañías farmacéuticas continúan con anuncios de reducción de puestos de trabajo

Editado por Boletín Fármacos

La falta de nuevos fármacos, la baja en la venta de las franquicias más lucrativas y la fuerte competencia han provocado una ola de reestructuraciones en la industria farmacéutica, que incluye la reducción de puestos de trabajo y el cierre de plantas de producción. Merck & Co. comenzó a cerrar plantas y eliminar aproximadamente 11% del personal, o 7.000 empleos, en el 2005; en tanto Pfizer ha eliminado 11.000 empleos en el 2007, más de 10% de su plantilla. Otras compañías estarían actuando en sintonía con sus competidores.

El laboratorio británico GlaxoSmithKline informó en octubre pasado que sus ganancias cayeron un 4% en el tercer trimestre, por las débiles ventas de su medicamento para la diabetes Arandia (rosiglitazona), y anunció un plan para ahorrar 700 millones de libras por año (US\$1.440 millones) [1].

Las ventas de Avandia cayeron un 38%, a 225 millones de libras. La demanda de Avandia se hundió luego de que un estudio revelado en mayo vinculó el medicamento a riesgos de infartos de miocardio [1] [a].

También dijo que asumiría un cargo de 1.500 millones de libras (US\$3.075 millones) para implementar su programa “Excelencia Operacional”, que eliminará un número no especificado de empleos y locaciones. El presidente ejecutivo Jean-Pierre Garnier sostuvo que el nuevo plan “incluira un ajuste de nuestra producción, la adaptación de nuestro modelo de ventas y mejoras en las eficiencias de investigación y desarrollo” [1].

Durante una reunión con inversores, la compañía farmacéutica estadounidense Bristol-Myers Squibb explicó que se propone reducir en un 10% su plantilla y en más de un 50% sus plantas de producción entre 2007 y 2010, en un ambicioso plan para ganar eficacia y competitividad, según informó la empresa a principios de diciembre [2,3] [b].

Algunos de esos puestos de trabajo ya han sido ya eliminados en el 2007, pero la mayor parte del recorte se realizará en 2008 y 2009, apuntó la compañía sin especificar cifras. La plantilla de empleados de Bristol-Myers se ha mantenido casi inalterada desde el 2002 con unos 43.000 empleados [2,3].

“A la vez que reducimos puestos en ciertas funciones continuaremos invirtiendo en las áreas de investigación y

desarrollo, biológica y comercial”, señaló James Cornelius, consejero delegado de la empresa farmacéutica [3].

La compañía afirmó que continuará invirtiendo en productos claves para su crecimiento, incluidos los fármacos para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y otros relacionados con el metabolismo.

Cornelius busca reducir la dependencia de Bristol-Myers de su anticoagulante Plavix que perderá la patente en cuatro años, y pasar a una lista de terapias de ingreso más reducido como Erbitux para el cáncer, Sustiva para el VIH y Abilify para trastornos psiquiátricos [2].

Bristol apuntaría a un modelo de compañía más pequeña que busque el crecimiento a partir de una serie de productos biotecnológicos en desarrollo que pudieran demandar menos apoyo administrativo y manufacturero, opinan los analistas [2].

Entre las medidas previstas para mejorar la productividad, la eficacia y la competitividad de la compañía también se incluye una reducción general de operaciones y también en el área administrativa, subcontratar actividades cuando lo considere apropiado y simplificar la presencia de la compañía desde el punto de vista geográfico [3].

La empresa prevé que el costo asociado a la mejora de productividad será de entre US\$900 y US\$1.000 millones antes de impuestos [3].

Por su parte, Abbott anunció que va a suprimir 1.200 empleos en su división cardiovascular, de los cuales 500 serán en Irlanda y 700 en California, indicó un portavoz del grupo [4].

Según han explicado, están racionalizando la empresa en la división cardiovascular por dos razones: una “mejora significativa” en la eficiencia de las plantas y “una evolución del mercado, con menores volúmenes de intervenciones quirúrgicas del tipo PCI (intervenciones coronarias transcutánas), como las angioplastias” [4].

La farmacéutica suiza Novartis AG también tiene previsto recortar un 2,5% de su plantilla mundial, o unos 2.500 empleos, con lo que apunta a generar ahorros anuales por US\$1.600 millones en el 2010 [5].

La medida forma parte de una profunda reestructuración que se plantea la empresa. Novartis dijo que asumiría un gasto de US\$450 millones en el cuarto trimestre por esta medida. Pretende así contrarrestar las presiones de precios sobre los fármacos, los costos más altos de la investigación, una regulación más estricta y la mayor competencia de parte de los genéricos [5].

La farmacéutica Astrazeneca había informado a principios de 2007 que recortaría 3.000 empleos a pesar de haber ganado en 2006 un 28,3% más respecto al ejercicio anterior (hasta US\$6.043 millones) [6].

La empresa también anunciaba que durante los próximos tres años acometerá una reorganización de su negocio que supondrá un gasto de US\$500 millones y recortes de 3.000 empleos. Esta reducción de trabajadores quedaba sujeta a las negociaciones con el comité de empresa, sindicatos y otros representantes de los empleados [6]; y ya en julio comunicó que recortaría 7.600 empleos [1].

La farmacéutica señalaba que los despidos obedecen a medidas para incrementar su productividad, ya que vislumbra un empeoramiento futuro de su negocio debido a los “desafíos” que debe enfrentar la industria por “la finalización de las patentes y las presiones sobre los precios procedentes del gobierno y sector privado” [6].

Notas de los editores:

- a. Para más información sobre lo que representa Avandia para Glaxo y los datos sobre seguridad de este medicamento se puede consultar “Rosiglitazona (Avandia, Avaglim, Avandamet, Avandaryl)” en la Sección Investigaciones del Boletín Fármacos 2007;10(3); y “Rosiglitazona y pioglitazona: Advertencia de caja negra en EE.UU. y modificaciones en el prospecto en Argentina” en la sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(4).
- b. El comunicado completo de Bristol-Myers Squibb se puede consultar en: http://newsroom.bms.com/index.php?s=press_releases&item=332

Referencias:

1. ¿Las ganancias GlaxoSmithKline caen en 3er trimestre por Avandia?, *Reuters* (América Latina), 24 de octubre de 2007.
2. Beth Links, Bristol-Myers prevé un recorte del 10% de su fuerza laboral, *El Nuevo Herald*, 2 de diciembre de 2007.
3. Bristol-Myers Squibb reducirá en un 10% su plantilla para 2010, *EFE*, 5 de diciembre de 2007.
4. Abbott suprimirá 1.200 empleos en su división cardiovascular, *AFP*, 5 de diciembre de 2007.
5. Sam Cage y Ben Hirschler (editado en español por Ignacio Badal), Novartis anuncia recorte empleos para ahorrar costos, *Reuters*, 13 de diciembre de 2007.
6. Astrazeneca recortará 3.000 empleos a pesar de ganar un 28,3% más en 2006, *Europa Press* (España), 1 de febrero de 2007.

Los 10 temas clave para la industria farmacéutica durante el 2007

Editado por Boletín fármacos de: *Networkmedica.com*, 26 de diciembre de 2006.

Probablemente hayan quedado fuera algunos temas muy importantes, sin embargo los que a continuación se detallan fueron –a criterio de los editores de *Networkmedica.com*– los 10 eventos fundamentales del año 2007.

Avandia (GlaxoSmithKline)

Sin lugar a duda, el gran tema del 2007 fueron las disputas acerca de la validez o no de estudios conocidos como metanálisis que varios científicos realizaron sobre la droga blockbuster para la diabetes de GlaxoSmithKline, Avandia. La revista *New England Journal of Medicine* publicó en mayo un trabajo del cardiólogo de la Cleveland Clinic, Steven Nissen, y una cardióloga llamada Kathy Wolski que analizaron un total de 42 trabajos realizados entre 15.560 pacientes que ingirieron el fármaco y de 12.283 pacientes que tomaban otra medicación o placebo. Los pacientes de Avandia incrementaron sus probabilidades de muerte por problema cardiovascular hasta en un 64%, aunque el dato fundamental fue que los pacientes con Avandia incrementaron un 43% el riesgo de padecer ataques cardíacos.

En total, hubo 158 ataques cardíacos y 61 muertes por causas cardiovasculares entre los pacientes incluidos en el estudio. El periodo de seguimiento fue de seis meses a un año. Las ventas del fármaco cayeron fuertemente, con el agregado de publicaciones de nuevos artículos en revistas médicas. Una seguidilla de reuniones de expertos de la FDA y la EMEA dictaminó que el medicamento ofrece más beneficios que riesgos, por lo que continúa en el mercado con fuertes advertencias.

Eritropoyetinas sintéticas Aranesp y Epogen (ambas de AMGEN) y Procrit/Eporex (J&J)

Estos medicamentos sufrieron un fuerte revés por la divulgación de estudios clínicos negativos acerca de la no disminución de transfusiones en pacientes, al tiempo que buscaba ser el fármaco en la primera línea para personas recientemente diagnosticadas con cáncer que no estaban en tratamientos con quimioterapia. Además, la decisión de Medicare de restringir el uso en dosis altas de estos fármacos biotecnológicos, conocidos como agentes estimuladores de las eritropoyetinas, potenció la caída de las ventas.

La FDA incrementó las advertencias de esta clase de medicamentos varias veces durante el año después de que se conociera un trabajo que incluyó a 850 pacientes y tuvo resultados bastante difíciles de comprender. Entre los profesionales, surgieron dos dudas: ¿Cómo es posible que drogas que favorecen el incremento de células rojas en sangre y, como consecuencia, la cantidad de oxígeno, puede derivar en la muerte de pacientes anémicos que no se encuentran en quimioterapia? y la segunda: ¿Cómo es posible que pacientes con cáncer de próstata, riñón, estómago, linfomas no-Hodgkin o mielomas múltiples, a los que se les administró Aranesp, tuvieran peores resultados que aquellos con cáncer de mama, colon, ovario o cuello de útero? Lo concreto es que existen fuertes restricciones a su administración, y solo la realización de estudios clínicos podrá echar luz a un tema muy complicado.

Plavix (Bristol-Myers Squibb, Sanofi-Aventis)

El 19 de junio, Bristol-Myers Squibb y Sanofi-Aventis lograron un importante triunfo legal en EE.UU. sobre la canadiense genérica Apotex relacionada con la validez

de la patente de Plavix (clopidogrel), el anticoagulante más vendido de la historia, lo que –en principio y de no sufrir ningún revés en la apelación– lograría que la especialidad mantenga su patente hasta el 2011. La decisión del juez del Distrito Sur de New York, Sidney Stein, sobre mantener la validez de la patente que protege a Plavix, dejó las puertas abiertas a una demanda bastante limitada por daños y perjuicios de Bristol y Sanofi contra Apotex. Esta compañía canadiense, muy agresiva, no logró –de acuerdo a Stein– comprobar de forma clara y con evidencias convincentes que la patente de Plavix fuese inválida o ilegal.

Lo concreto es que Bristol-Myers Squibb retomó las ventas completas del producto, algo que había dañado fuertemente sus ingresos en el 2006, luego de que Apotex (en agosto de ese año) lanzara por 20 días su versión de clopidogrel.

Selzentry/Celsentry (Pfizer) e Isentress (Merck)

Probablemente uno de los hitos del 2007 haya sido el lanzamiento de dos nuevas clases de fármacos para el HIV: los inhibidores del co-receptor CCR5 de Pfizer (Selzentry), y los inhibidores de la Integrasa de Merck (Isentress). Los co-receptores CCR5 sirven, en ciertos pacientes, como puerta de ingreso del virus en células sanas. Básicamente, el medicamento modifica el formato del receptor, haciendo imposible que el virus finalmente ingrese en este tipo de células. El mecanismo es muy distinto a las drogas habituales para el HIV, que atacan al virus en sí. Es bueno aclarar que esta droga, de ingesta oral cada 12 horas, es para un tipo particular y limitado de pacientes (cepa vinculada al receptor CCR5 y confirmados por medio de un test específico). Isentress es una píldora de ingesta cada 12 horas, sin importar el consumo de alimentos y se administra en combo con otros fármacos en pacientes con resistencia documentada a al menos una droga correspondiente a tres clases diversas: los inhibidores de la transcriptasa nucleosida reversa, los inhibidores de la transcriptasa no nucleosida reversa y los inhibidores de la proteasa. Ambos fármacos corresponden a la primera familia de drogas contra el HIV lanzados en más de una década.

Tykerb (GlaxoSmithKline)

Un interesantísimo avance presentó la británica GlaxoSmithKline durante el 2007 al lanzar un fármaco muy complejo para el tratamiento del cáncer de mama avanzado con sobreexpresión del gen HER2+ (y la EGFT): Tykerb. La droga no solo es de ingesta oral, sino que ya demostró en combo con otras especialidades incrementar la supervivencia de pacientes con cáncer en el cerebro producto de la metástasis del cáncer original de mama. Pese a ser un medicamento muy caro, analistas apuestan a que ganará mercado en los próximos años, pese a competir con otro gran producto como Herceptin (Genentech/Roche).

Mircera (Roche)

Pese a estar comercializado en Europa, y pese a estar aprobado en EE.UU. el producto no se lanzará al mercado ya que una corte dictaminó que viola patentes de las eritropoyetinas sintéticas de AMGEN. El caso de

Mircera es bastante complicado para la Justicia norteamericana (juez de Boston William Young): mientras Roche y algunas asociaciones de consumidores consideran que bloquear las ventas (tal como sugiere AMGEN) perjudicará al público porque no tendrá opciones de tratamiento probablemente superiores a Aranesp y Epogen, la principal biotecnológica del planeta afirma que los daños provocados por un supuesto lanzamiento serían irreparables para sus finanzas. El caso es vital para Roche. La disputa judicial es el único obstáculo que previene a la suiza de comercializar la droga. Una decisión negativa obligaría a Roche a no lanzar la especialidad hasta al menos el 2012, cuando caduquen cuatro de las patentes del producto. El negocio de las eritropoyetinas sintéticas superó cómodamente en el 2006 los US\$10.000 millones.

Exubera (Pfizer)

El caso de la insulina inhalable para la diabetes Tipo I y II de Pfizer, Exubera, casi con seguridad será recordado como uno de los fracasos más importantes en la historia farmacéutica. El medicamento jamás fue aceptado por el paciente y los enormes esfuerzos de marketing de Pfizer para posicionar a la droga entre los médicos nunca lograron los resultados esperados. Existen dos motivos principales para la no aceptación, un tema que ya fue analizado en diversas oportunidades por Networkmedica.com: en primer lugar, el temor que provocaba en pacientes administrarse el producto, sobre todo ante la creencia de que la droga complicaba la respiración (hecho, en cierto sentido, cierto); pero quizás lo que desanimó a los consumidores ha sido el enorme tamaño del dispositivo, similar al de un tubo de pelotas de tenis, y lo poco discreto que resultaba frente a opciones inyectables o las pastillas. En definitiva, una pésima inversión para la compañía neoyorquina quien decidió interrumpir su comercialización en febrero del 2008.

Cambios de CEO

El 2007 fue un año de fuertes anuncios de reducciones de personal por parte de las farmacéuticas y biotecnológicas a nivel mundial. También fue el año en que se anunciaron muchos cambios de CEO, que -en general- comenzarán a verse desde los primeros días del 2008. Veamos los cambios más importantes:

- GlaxoSmithKline: Andrew Witty reemplazará a Jean-Pierre Garnier desde mayo del 2008.

- Roche: Severin Schwan reemplazará a Franz Humer desde marzo del 2008
- Wyeth: Bernard Poussot reemplazará a Robert Essner desde el 1 de enero del 2008.
- Eli Lilly: John Lechleiter reemplazará a Sidney Taurel desde el 1 de abril del 2008.

A la vez, durante el año se vivió la confirmación de James Cornelius como CEO de Bristol-Myers Squibb hasta el 2009. En el 2006, recordemos, asumieron en AstraZeneca David Brennan (en reemplazo de Tom McKillop) y en Pfizer Jeffrey Kindler (en reemplazo de Henry McKinnell).

Exigencias de la FDA

Una gran cantidad de drogas fueron retrasadas en su aprobación al no cumplir las expectativas tanto de los paneles asesores de la FDA como del órgano ejecutor de esta agencia. El juego es completamente nuevo desde el surgimiento del caso Vioxx (que, dicho sea de paso, Merck propuso desembolsar casi US\$5.000 millones para dar por concluido el tema). Veamos algunos ejemplos de productos y compañías cuyos productos fueron postergados en el 2007:

- GlaxoSmithKline: Cervarix (HPV)
- Sanofi-Aventis: Acomplia (rimonabant, obesidad)
- Novartis: Galvus (vildagliptina, diabetes)
- Wyeth: Viviant (bazedoxifene, osteoporosis posmenopausica), Aprela (Viviant + estrógenos), Solvay (bifeprunox, esquizofrenia) y Pristiq (desvenlafaxine, depresión y calores de la menopausia).

Biosimilares/Biogénicos

El 2007 prometía ser en EE.UU. un año de mucho debate respecto a la aprobación de genéricos biotecnológicos. De hecho, existió un lobby realmente impresionante en el Congreso norteamericano respecto a este tema, aunque no se lanzó oficialmente ninguna iniciativa. Entre ciertos legisladores existen fuertes temores de estar sancionando una normativa muy perjudicial para la salud de los estadounidenses, por lo que la solución, desde el 2008, sería salomónica: permitir a la FDA autorizar genéricos siempre y cuando existan estudios clínicos por parte de los productores de genéricos (mucho más limitados, claro está) que demuestren la seguridad y efectividad en el tratamiento de las enfermedades. Sin duda, el año entrante será clave para definir un tema de altísimo impacto en la salud.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

National Legislative Association on Prescription Drug Prices (NLARx)

<http://www.reducedrugprices.org/>

NLARx es una organización sin fines de lucro e independiente fundada por legisladores estatales de EE.UU. con el objetivo de reducir el precio de los medicamentos y expandir el acceso a los medicamentos de venta bajo receta.

Invertir en la vida. Cómo lograr el acceso a medicamentos esenciales a través de prácticas empresariales responsables

Informe de Oxfam Internacional.

Año: Noviembre de 2007; Idioma: Castellano, Páginas: 68

Documento disponible en:

http://www.intermonoxfam.org/UnidadesInformacion/anexos/8895/071126_Invertir_vida.pdf

El acceso a los medicamentos es fundamental para que las personas alcancen su derecho a la salud. Pese a que la responsabilidad principal de garantizar el acceso a la asistencia sanitaria recae sobre los Gobiernos, el papel de la industria farmacéutica a la hora de proporcionar un elemento básico – los medicamentos – acarrea sus propias responsabilidades.

En 2002, Save the Children, el VSO (Servicio de Voluntariado en el Extranjero) y Oxfam publicaron “Más allá de la Filantropía”, un informe que exhortaba a la industria farmacéutica a contribuir en la solución de la crisis sanitaria en los países en desarrollo. Este informe desafiaba a la industria a tomar medidas en cinco áreas: fijación de precios, patentes, iniciativas conjuntas público-privadas, investigación y desarrollo, y el uso adecuado de los medicamentos. Desde la publicación del informe, la industria farmacéutica ha avanzado de forma vacilante en algunas de estas áreas, principalmente mediante la adopción de modestas políticas para promover el acceso a los medicamentos para enfermedades predominantes, tales como el VIH/sida, la tuberculosis y la malaria.

Sin embargo, continúa siendo inmenso el desafío que plantea garantizar que millones de personas pobres

consigan los medicamentos que necesitan. Esto se debe a la aparición de nuevas enfermedades y la reaparición de algunas ya existentes; a la amenaza de epidemias; y a la creciente carga que representan las enfermedades no transmisibles en los países en desarrollo.

Es el momento oportuno para adoptar un enfoque nuevo y audaz. La industria farmacéutica debe poner el acceso a los medicamentos en el núcleo de sus prácticas y de sus decisiones. A largo plazo, no sólo sería una estrategia empresarial más sostenible, si no que permitiría al sector privado desempeñar mejor su papel en el acceso universal a la salud.

Disponibilidad y precio de medicamentos esenciales en El Salvador durante el segundo semestre de 2006

Eduardo A Espinoza (Investigador principal) /
Observatorio de Políticas Públicas y Salud (OPPS) de la
Universidad de El Salvador (UES)

Año: septiembre 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 89
Informe Final en:

<http://www.ues.edu.sv/descargas/invest-medicamentos.pdf>

Regulación y Políticas

Investigaciones

Estudios de no inferioridad ¿Cuánta evidencia?

Elard Walter Quispe Mena

Médico Reumatólogo del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú y Clínica Good Hope - Miraflores

“Una cosa moderadamente buena... no es necesariamente buena” *Thomas Paine*

El objetivo habitual de los estudios clínicos controlados, aleatorizados es la demostración de la superioridad (o no igualdad) del tratamiento experimental frente a un tratamiento de referencia (o bien frente a un placebo). El objetivo es demostrar la eventual “superioridad” de un tratamiento respecto a otro, que es el patrón de oro para demostrar la eficacia de los medicamentos [1,2].

En ocasiones el interés del estudio es demostrar que dos tratamientos son equivalentes dentro de un determinado rango, o bien que el tratamiento experimental no es inferior. Es decir, el estudio se hace para demostrar que el nuevo tratamiento tiene efectos “similares” o “no inferiores” sobre un evento clínico relevante (mortalidad, hospitalizaciones, recidivas de tumores, etc.), y/o que puede proporcionar otras ventajas (facilidad de administración, menor costo, efectos adversos, etc.). Si se consigue demostrar equivalencia, se podrá autorizar la utilización del nuevo tratamiento como alternativa terapéutica para aquellos que no pueden recibir el medicamento original por presentar intolerancia o hipersensibilidad [3].

En resumen, se desea que la nueva estrategia, aún sin ser superior, conserve una “equivalencia clínica”. Desde el punto de vista estadístico, la demostración de “equivalencia” implica que la nueva intervención no es superior ni inferior. De tal manera, que cuando se diseña un estudio sobre la nueva intervención se estima que no

superará al tratamiento previo, y *lo único* que pretende demostrar que no es inferior. Este diseño de estudio es el denominado de “no inferioridad”.

Concepto de equivalencia terapéutica [4]. Un fármaco es equivalente a otro cuando la diferencia de sus efectos terapéuticos se considera irrelevante desde el punto de vista clínico. En este tipo de estudios no se pretende nunca establecer la igualdad, sino la equivalencia, por lo que se asume que existe una diferencia entre los tratamientos, pero se considera que esta diferencia es pequeña y que no tiene importancia clínica.

Tipos de estudios para determinar equivalencia clínica. Existe el riesgo de que los estudios de no inferioridad se interpreten con los mismos criterios que los de superioridad, lo que lleva a confusiones y errores importantes en la interpretación de los mismos. Los estudios de no inferioridad tienen que diseñarse e interpretarse utilizando estrategias diferentes a las que se utilizan en los estudios de superioridad, y es necesario conocerlas para hacer una interpretación correcta de los resultados. Los estudios para determinar equivalencia clínica pueden agruparse en dos categorías: aquellos que permiten *evidenciar equivalencia* y aquellos que permiten *estimar equivalencia*. Sobre la base de la evidencia aportada por cada tipo de estudio, pueden clasificarse en cinco niveles de evidencia. Ver tabla 1

Tabla 1 Clasificación de la evidencia para determinar equivalencia [4]

Evidencia de Equivalencia	<ul style="list-style-type: none"> – Nivel 1: Estudios directos entre dos fármacos, con diseño de equivalencia o de no inferioridad. <ul style="list-style-type: none"> ○ Nivel 1a: Estudios de equivalencia. ○ Nivel 2b: Estudios de no inferioridad.
Estimación de Equivalencia	<ul style="list-style-type: none"> – Nivel 2: Estudios directos entre ambos fármacos, con diseño de superioridad <ul style="list-style-type: none"> ○ Nivel 2a: Estudios estadísticamente significativos pero sin relevancia clínica. ○ Nivel 2b: Estudios negativos ($p > 0,05$) pero con un IC 95% inferior a relevancia clínica. – Nivel 3: Estudios diferentes frente a un tercer comparador común. – Nivel 4: Estudios frente a comparadores diferentes. – Nivel 5: Juicio clínico, opinión de expertos, recomendaciones, guías clínicas.

Hipótesis estadística [4]. La hipótesis estadística en los ensayos de superioridad (llamada hipótesis nula, H_0) es que no hay diferencia entre los tratamientos; y la hipótesis alternativa (H_1) es que sí existe diferencia.

Como en estadística es imposible demostrar que algo es cierto siempre, lo que se intenta es demostrar que es falso, para lo cual sólo hay que mostrar que la hipótesis no se cumple en una circunstancia determinada. Así, lo

que se logra, estadísticamente, no es demostrar la hipótesis alternativa, sino rechazar la hipótesis nula, lo que permite aceptar la H1: que en este caso, es que un tratamiento es superior al otro.

En los estudios de no inferioridad también partimos de una Ho, pero de forma inversa a los estudios de

En los estudios de no inferioridad; la hipótesis alternativa es que “la diferencia de eficacia entre ambos no se considera clínicamente relevante”

Aspectos metodológicos de los estudios de no inferioridad [1,4,5,6,7,8,9]

Los estudios clínicos de no inferioridad se realizan cuando se considera que no es ético usar el placebo como control. Para establecer la no inferioridad se requieren tres atributos principales:

- a. El tratamiento en estudio no debe ser inferior, desde el punto de vista terapéutico, al tratamiento del grupo control.
- b. El tratamiento debería demostrar eficacia en un ensayo controlado con placebo, si éste se realizara.
- c. El tratamiento ofrece ventajas adicionales de seguridad, tolerabilidad, costo y conveniencia.

El diseño de un estudio de no inferioridad debe tener en cuenta que se requiere definir adecuadamente a la población, utilizar un control activo probado, hacer el seguimiento adecuado de los sujetos que participan en el estudio, y debe tener un poder estadístico adecuado. Además hay que ejercer imparcialidad al hacer las comparaciones; es decir, que se realicen en términos equilibrados y justos, sin favorecer a uno por encima del otro (“honestidad en las comparaciones”) y hay que asegurarse de que el estudio cumple con los criterios de sensibilidad (sensibilidad del estudio).

Se dice que un estudio clínico presenta sensibilidad de estudio (assay sensitivity) cuando es capaz de distinguir entre un tratamiento eficaz y un tratamiento de menor eficacia. Si en un estudio se detectan diferencias, ello es prueba suficiente de que el estudio tiene sensibilidad y, por tanto, se puede concluir a favor de uno de los tratamientos. Sin embargo, cuando no se detectan diferencias frente al control puede deberse a que la eficacia de los tratamientos es realmente similar o a la incapacidad del ensayo para detectar las diferencias.

Por esto, para evitar los riesgos en el diseño de este tipo de estudios se recomienda seguir los siguientes pasos:

1. Solidez de la evidencia histórica (control activo).

Determinar si existe una evidencia histórica de que el tratamiento que se utilizará como control activo tiene un efecto estable y establecido con claridad. Sin esta determinación, no es posible demostrar eficacia a través de un estudio de no inferioridad, y no debe realizarse el estudio.

2. *Similitud en el diseño.* Se debe ser muy minucioso en la selección de la población, la presencia de terapias concomitantes y la elección de los puntos finales. Estos

superioridad; es decir, la Ho es que los tratamientos son diferentes, y al rechazarla, nos llevará a abrazar la H1; que en este caso, será que los tratamientos son iguales; o mejor dicho, que la diferencia de eficacia entre ambos no se considera clínicamente relevante.

estudios deben ser muy similares al diseño de los estudios controlados contra placebo, a partir de los cuales se ha extraído la evidencia histórica de los efectos del fármaco que se utilizará como control activo.

3. *Conducción y calidad del estudio.* En los estudios de no inferioridad, la similitud de resultados entre tratamientos puede deberse a que ambos son igualmente útiles, pero también a que son igualmente inútiles. La tasa de atrición de los pacientes incluidos en la muestra debe ser baja, ya que si se pierde un número elevado de pacientes, los resultados pueden dar la falsa impresión de similitud. Si por ejemplo, el 80% de los pacientes suspendiera en el grupo que utiliza el nuevo tratamiento y/o en el grupo control activo, el estudio demostraría gran similitud en el impacto clínico. Al no existir un placebo real (si no un control activo), esto podría interpretarse erróneamente, afirmando que el nuevo tratamiento conserva el efecto histórico del control activo (es decir, que es igualmente útil), mientras que en realidad no ha podido ser evaluado por el escaso número de pacientes verdaderamente tratados.

En los ensayos de superioridad, la falta de cumplimiento del tratamiento (la denominada compliance al protocolo), conspira contra resultados significativos. En los estudios de no inferioridad, cuanto mayor sea la atrición de pacientes mayor será la similitud entre los tratamientos y la posibilidad de que los resultados sean significativos (es decir, los tratamientos son equivalentes o no inferiores). Por lo tanto, se debe garantizar una estricta adherencia, seguimiento y cumplimiento del protocolo y debe ser de alta calidad.

4. Selección adecuada de un margen de no inferioridad.

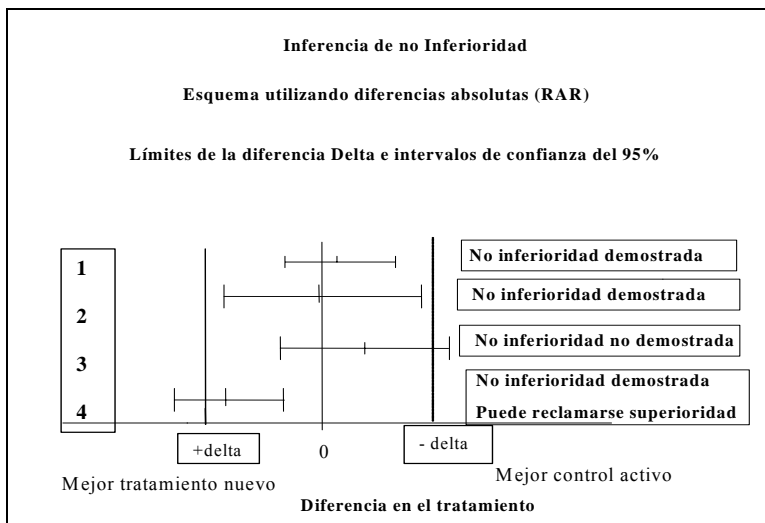
En la misma definición del estudio de no inferioridad surge la principal dificultad conceptual: ¿qué criterio se adoptará para aceptar que la nueva intervención no es inferior a la previa? Se debe establecer un margen de no inferioridad aceptable, tomando en cuenta los *datos históricos*, las *consideraciones* estadísticas y la relevancia clínica.

4.1. Definir cuál es la magnitud de la máxima diferencia clínica que el investigador considera no se puede superar para considerar equivalentes los tratamientos, es decir, intervalo de valores de diferencia [en Reducción Relativa del Riesgo (RRR) o Reducción Absoluta del Riesgo (RAR) entre tratamientos], entre tratamientos, compatible con una diferencia sin importancia clínica. Es el llamado valor delta (Δ).

4.2. El valor delta. Cuando se estudia la equivalencia de dos o más tratamientos, uno de los pasos más importantes es definir qué se considera equivalente clínicamente. Debido a que la equivalencia absoluta es imposible de demostrar, lo que se hace es definir lo que

se considera una diferencia irrelevante. El valor Δ (delta), por lo tanto, no es un valor fijo, sino que hay que definirlo para cada caso, y es la máxima diferencia clínica que se puede tolerar para definir a dos tratamientos como equivalentes. Ver figura 1

Figura 1: Interpretación gráfica y conceptual de los análisis de no-inferioridad. Presentado por Tajer CD [3]



El parámetro graficado es la Reducción Absoluta de Riesgo (RAR): % del nuevo tratamiento - % del grupo del control activo (en cuatro estudios clínicos supuestos). En las abscisas se coloca el nivel de RAR = 0, es decir, ausencia de diferencia entre los grupos, y también el nivel Δ (Delta), que se ha establecido como margen de no inferioridad.

Interpretación en ensayos de superioridad: los estudios 1, 2 y 3 muestran un incremento del riesgo con el tratamiento nuevo, en todos los casos no significativos. El cuarto muestra una reducción significativa con el tratamiento nuevo.

Interpretación en ensayos de no inferioridad: En el gráfico se establece un parámetro que no existe en los estudios de superioridad: el margen de diferencia que se considerará límite para la determinación de no inferioridad. En la medida en que el intervalo de confianza no cruce ese límite, podrá refutarse la hipótesis nula de inferioridad, y afirmar no inferioridad. Los estudios 1 y 2, si bien incrementan el riesgo, no alcanzan el margen preestablecido y por lo tanto queda demostrada no inferioridad. El intervalo de confianza del 3º cruza el margen, y por lo tanto no puede afirmarse no inferioridad. El estudio 4 también demuestra no inferioridad, pero dado que el IC no cruza siquiera el 0, puede plantearse que no solo no es inferior sino que, incluso resultó superior al control activo.

En este sentido, se han propuesto diferentes enfoques conceptuales:

- a. Utilizar como valor delta el límite inferior de estudios previos (metanálisis incluidos) de la

La forma exacta de calcular el margen no se describe en el documento ICH-E10, y existe escasa experiencia publicada respecto a cómo efectuarlo

intervención clásica vs placebo. Esto puede expresarse en términos absolutos o relativos.

- b. Utilizar un porcentaje que se considera clínicamente relevante: que la nueva intervención, por ejemplo, conserve como límite mínimo el 50 o el 80% del efecto de la clásica.

De acuerdo a la Conferencia Internacional de Armonización (ICH-E10 publicado en 1999), es fundamental que el valor delta se defina al comienzo del estudio y quede plasmado en forma clara en el protocolo, dado que se presta a manipulaciones fáciles, y correr el límite a posteriori puede provocar que incorrectamente se demuestre no inferioridad. Su valor es distinto para cada tipo de fármaco estudiado. En general, no existen criterios previamente establecidos de qué es importante clínicamente y que no; son las agencias de medicamentos, como la Food Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) las que lo determinan [10,11]. Por ejemplo, en los estudios clínicos de equivalencia y de no inferioridad de antirretrovirales se han aceptado valores delta del 10% al 12% de la variable del porcentaje de pacientes con carga viral indetectable a las 48 y 24 semanas.

4.3. Nunca el margen de no inferioridad puede superar el límite superior del intervalo de confianza del efecto de

los ensayos previos. Siempre que se efectúa un estudio de tratamiento nuevo contra un control activo, subyace la

idea de que al demostrar no inferioridad se pueda asumir que el tratamiento nuevo es también superior al placebo. Por ejemplo, si en un estudio originario el medicamento A redujo la mortalidad un RRR 15% (con un IC 95% de 5 a 25%) y riesgo relativo (RR) 0,85 (IC de 0,75 a 0,95) respecto del placebo, en ningún caso se aceptará como no inferior que en la comparación de C (control activo) vs el nuevo medicamento D no se conserve como mínimo ese 5%.

En los estudios de no inferioridad, el Δ será la incidencia de eventos del control activo, es decir, la medicación

“Suele ser razonable considerar que este margen (valor delta) sea entre un 5% y un 20% menor que la eficacia de referencia y ese margen debe estar plenamente justificado.”

4.4. Algunos aspectos a tener en cuenta al valorar el margen de no inferioridad:

- a. ¿cuál es el límite del intervalo de confianza, número absoluto o porcentaje respecto del efecto máximo?
- b. Si el estudio resulta positivo, es decir, se afirma que el nuevo tratamiento no es inferior al control activo, puede deducirse en forma indirecta que aquel superaría al placebo en caso de que este estudio se efectuara. Esta afirmación es especulativa, para esto se requiere previamente responder a las siguientes interrogantes: *¿se ha definido adecuadamente el control activo? ¿el efecto del control activo se mantiene en forma constante? ¿el valor de no inferioridad es correcto?*

5. *Tamaño de la muestra.* Mientras en los estudios de superioridad los resultados pueden tener intervalos de confianza (IC) grandes, siempre que sea estadísticamente significativo; en los estudios de no inferioridad, se debe exigir que los resultados y su IC (generalmente del 95%) estén dentro del rango establecido por delta. Dado que, el IC es menor cuanto mayor la muestra, resulta que el tamaño de la muestra en los estudios de no inferioridad es mayor que el requerido en los ensayos de superioridad.

En un estudio clásico de diferencias, el valor que se utiliza para calcular el tamaño de la muestra se basa en que el efecto sea lo suficientemente grande para que la diferencia entre los dos tratamientos resulte ser relevante. Pero en los estudios de no inferioridad, el valor delta debe ser un valor lo suficientemente pequeño para hacer irrelevante dicha diferencia. Como este valor exige que todos los resultados queden incluidos en este rango, los estudios de no inferioridad requieren mayor tamaño de la muestra para poder demostrar diferencias pequeñas. Las fórmulas que se utilizan para el cálculo del tamaño de la muestra son similares en los dos tipos de estudio.

El hecho de que un estudio de no inferioridad requiera mayor número de pacientes que uno de superioridad, implica que si durante un estudio de no inferioridad se demuestra superioridad de una de las ramas de tratamiento, éstas tendrán valor estadístico, ya que la muestra prevista será suficiente.

histórica. En nuestro ejemplo, para poder generar un margen de no inferioridad en términos de riesgo relativo, estableceremos que si el efecto histórico 0,85 fuera 1 y el extremo superior del IC el 0,95, expresados en términos relativos a ese 1 sería $0,95/0,85 = 1,12$. Por lo tanto, si consideramos que para el próximo estudio el medicamento C (control activo) conserve su mismo efecto, el intervalo de confianza del riesgo relativo del medicamento D respecto de C no podrá ser superior a 1,12.

En resumen, durante la fase de diseño del estudio, se tratará de responder a algunas de las preguntas relacionadas con el tamaño de la muestra:

- ¿Cuántos individuos será necesario incluir en el estudio para mostrar que son equivalentes y garantizar la confirmación de la hipótesis alternativa?
- ¿Qué margen de equivalencia (o tamaño del efecto) podrán detectar la pruebas estadísticas si se incluyen en el estudio “n” sujetos?
- ¿Qué potencia tendrá la prueba estadística para detectar la hipótesis experimental si se incluyen en el estudio “n” sujetos?

Análisis de los resultados de los estudios de no inferioridad [1-7,12,13]

El análisis de los estudios de no inferioridad se basa fundamentalmente en los puntos anteriormente revisados y tiene aspectos diferentes a los estudios de superioridad. Se recomienda evaluar los siguientes aspectos:

1. *Intervalo de confianza.* Los resultados de las variables vienen dados por un valor medio y unos valores de intervalo de confianza (IC), que indican el rango dentro del cual está el verdadero resultado con una probabilidad determinada de certeza (generalmente 95%).

Para poder establecer equivalencia terapéutica, todos los valores que engloba el IC del 95% de la diferencia deben estar dentro de los límites del *valor delta*. Si alguno de los extremos del IC supera los valores de delta NO podrá establecerse la equivalencia o no inferioridad entre los tratamientos. Ver figura 1.

2. *El valor de p.* En los ensayos de superioridad, al rechazar la hipótesis nula (H_0) con un valor de $p < 0,05$, significa rechazarlo con un error del 5% (error alfa). Si $p > 0,05$ no se puede rechazar la H_0 , pero tampoco afirmar, y nos quedamos en una zona de incertidumbre. Así, el valor de p es definitivo en la interpretación de los estudios de superioridad. Sin embargo, en los estudios de equivalencia, el valor de p carece de importancia, pues si no se muestra una diferencia ($p > 0,05$) no indica que exista equivalencia.

Como lo que se observa en los estudios de no inferioridad es que los resultados queden dentro de un margen previamente establecido, no importa que sean significativos o no. Puede haber resultados

estadísticamente significativos con $p < 0,05$, pero que queden dentro del margen establecido como clínicamente equivalente y, por lo tanto, se consideran equivalentes.

En los estudios de no inferioridad el valor de p no tiene importancia y lo que se debe valorar son los IC de los resultados obtenidos sean o no significativos.

3. *Análisis de las variables.* El análisis de resultados de un estudio de superioridad se recomienda que se realice por “*intención de tratar*”, así se homogenizan los grupos y se dificulta encontrar diferencias, con lo que se garantiza la posición más conservadora, que permitirá valorar los resultados en el caso más desfavorable.

completo y a los que se ha dado seguimiento hasta el final del estudio.

Sin embargo en los ensayos clínicos de no inferioridad, es necesario también realizar un análisis “*per protocol*” o de *datos observados*; es decir, de los pacientes que han sido asignados a un grupo, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, que han recibido el tratamiento

Con este enfoque aumentarán las diferencias entre tratamientos, lo que dificulta poder concluir que dos tratamientos son equivalentes, manteniendo la posición más cauta en la interpretación de los resultados. Si los resultados de los dos tipos de análisis no coinciden, es necesario investigar y analizar los subgrupos de pacientes que se han desviado del protocolo e investigar las causas, antes de llegar a conclusiones determinantes de equivalencia o no inferioridad.

Es importante que se produzca el mínimo número de pérdidas o abandonos de pacientes y las condiciones del seguimiento deben ser muy estrictas

4. *Sensibilidad del estudio.* Como se señaló anteriormente en los estudios de no inferioridad, que dos medicamentos resulten ser equivalentes no implica que sean eficaces, ya que es igualmente compatible con la idea que ninguno es eficaz.

- a. Determinar la evidencia histórica de la eficacia del medicamento con que se compara.
- b. Que el control con que se compara haya probado ser superior a placebo.
- c. Que la eficacia del control se mantenga en las condiciones del nuevo estudio.
- d. La evaluación del valor delta.
- e. Evaluar la validez interna del estudio.

La sensibilidad se valorará por la evidencia histórica y el correcto diseño y seguimiento del estudio, por lo que es necesario que en los estudios que no sean de superioridad se realicen los siguientes pasos:

La sensibilidad del estudio depende de: la evidencia histórica de eficacia el correcto diseño y seguimiento del estudio

5. *Aspectos éticos.* Como en cualquier estudio clínico, los de no inferioridad, deben respetar escrupulosamente los principios éticos de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia.

paralelamente a la aceptación universal de la MBE, se ha ido construyendo la ciencia del maquillaje de los estudios clínicos, cuyo objetivo es la introducción de nuevos tratamientos –sobre todo fármacos- en la práctica clínica. Una de las muchas consecuencias es que avanzamos hacia una sociedad cada vez más medicalizada, donde casi nadie va a librarse de recibir tratamiento, no ya por una enfermedad que afecte su calidad de vida, sino por tener uno o varios factores de riesgo.

En los estudios de equivalencia o de no inferioridad, resulta difícil explicar a los candidatos a participar en el estudio que no existen ventajas esperables por su participación en el mismo y que no se espera obtener nada mejor por ensayar un fármaco nuevo, pero esto debe estar señalado en el consentimiento informado. El Comité de Ética es el responsable que esto se cumpla.

La MBE propone tres preguntas claves para evaluar un estudio clínico y requiere una respuesta afirmativa a todas ellas para aplicar en la práctica sus conclusiones, estas son: ¿son fiables los resultados (*validez interna*)?, ¿son relevantes (magnitud del efecto)?, ¿son aplicables a mi paciente o contexto (*validez externa*)?

Los autores deben declarar sus potenciales conflictos de intereses (en especial mencionar los aportes para investigación, si son o han sido consultores de laboratorios farmacéuticos, y si son o no empleados del laboratorio patrocinador)

La validez interna se basa en la calidad metodológica del estudio, para el caso de los estudios de no inferioridad serían:

¿Cuál es la calidad metodológica de los estudios de equivalencia y de no inferioridad? [14,15]

La medicina basada en la evidencia (MBE) ha hecho que se cambie la forma de comunicar los resultados de los estudios clínicos, e incluso la forma de diseñarlos. Así,

- a. Una buena definición de la población a estudiar
- b. Un control activo probado en ensayos clínicos y/o metanálisis(clínicamente relevante)

- c. El valor Δ (Delta) o margen de no inferioridad (su intervalo de confianza), con relevancia estadística pero fundamentalmente clínica, definida al comienzo del estudio.
- d. El tamaño de la muestra cuidadosamente calculado (evitando el sesgo).
- e. El seguimiento de los tratamientos, sin desviación del protocolo y optimizando la adherencia (evitar la atrición de pacientes).
- f. La evaluación de las variables: por protocolo (de aquellos que han recibido el tratamiento completo y a los que se ha dado seguimiento hasta el final del estudio) y por intención de tratar. Siempre, revisando los resultados relativos vs los absolutos.

Presentaré algunos estudios que analizan estos aspectos:

- Greene WL y col [16]. En una revisión 88 estudios clínicos, publicados entre 1992 y 1996, que decían demostrar equivalencia: en el 51% se encontró equivalencia, pero sólo en el 23% fueron dentro del intervalo de confianza preestablecido, y sólo en el 22% se adoptó apropiadamente un margen de equivalencia predefinido.
- Krysan y Kemper [17], al revisar 25 estudios clínicos de equivalencia, publicados entre 1980 y 2000 sobre el tratamiento de meningitis bacteriana en niños, encontró que sólo en 2 estudios (8%) se definió adecuadamente el margen de no inferioridad.
- Costa LJ y col. [18] revisaron 188 estudios clínicos con resultados negativos usando un análisis de no inferioridad o equivalencia, sólo en 3 estudios se definió previamente el margen de no inferioridad.
- Piaggio y Pinol [19] evaluaron 20 estudios sobre salud reproductiva, sólo en 4 se estableció claramente el margen de no inferioridad.
- McAlister y Sackett [20] estudiaron 4 estudios clínicos de no inferioridad de los tratamientos de la hipertensión arterial, sobre el control activo. En dos se realizó tanto el análisis por intención de tratar como por protocolo, sólo en uno se preespecificó el margen de no inferioridad.
- Kaul y Diamond [1] analizó ocho ensayos clínicos de no inferioridad y valoró a la población, el control activo, la observancia del tratamiento y el poder estadístico. Encontró que sólo cuatro cumplían estos requisitos.

Estas evidencias ilustran lo complejo que puede ser la lectura crítica de los estudios de no inferioridad y concluir que efectivamente sí existe equivalencia o no inferioridad entre dos alternativas terapéuticas.

Conflicto de intereses: Participación en el curso Medicina Basada en Evidencias, programado por el laboratorio Aventis Pharma Perú. Participación en Congresos y Cursos Nacionales e Internacionales, financiado por los laboratorios Merck Sharp & Dhome, Pfizer, Ely Lilly, Schering-Plough, Boehringer Ingelheim. Miembro de la red DURG-LA (Drug Utilization Research Group – Latin America) y AIS (Acción Internacional para la Salud).

Agradecimientos: Al profesor Joan-Ramón Laporte Roselló y Dr. Albert Figueras Suñé, por sus valiosos aportes y comentarios al manuscrito, ambos de la Fundación Institut Català de Farmacologia, Hospital Vall Hebron, Barcelona-España. A la Dra. Fresia Castro Pavéz, Médica Reumatóloga de la Sección de Reumatología del Hospital Central de la Fuerza Aérea del Perú, por su acuciosa revisión.

Para contactarse: ewquispe@hotmail.com;
ewquispe@yahoo.com

Referencias

1. Klaus S, Diamond GA: Good enough: a primer on the análisis and interpretation of noninferiority trials. *Annals of Internal Medicine* 2006;145:62-69
2. D'Agostino Rb, Massaro JM, Sullivan LM. Non-inferiority trials: design concepts and issues – the encounters of academic consultants in statistics. *Statist Med* 2003;22:169-186
3. Tajer CD. Estudios de no inferioridad (Equivalentes terapéuticos: Concepto y niveles de evidencia). http://www.gedic.com.ar/publicaciones/Equivalencia_y_no_inferioridad.doc. Acceso verificado hasta el 4 de enero de 2008.
4. Delgado O, Puigventós F.: Diseño y evaluación de los ensayos de equivalencia. *El Comprimido* 2006;6:10-17. http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/El%20Comprimido_n_6.pdf. Acceso verificado hasta el 04 de enero de 2008.
5. Pinteño M, Martínez-López I, Delgado O. Equivalentes terapéuticos: concepto y niveles de evidencia. *El Comprimido* 2006;6:14-18. http://www.elcomprimido.com/articulos%20PDF/El%20Comprimido_n_6.pdf. Acceso verificado hasta el 4 de enero de 2008.
6. Piaggio G, Elbourne D, Altman D, Pocock S, Evans S for the CONSORT Group. Reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. An extension of the CONSORT statement. *JAMA* 2006;295(10):1152-1160.
7. Henanff A, Giraudeau B, Baron G, Ravaud P. Quality of reporting of noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295(10):1147-1151.
8. Gotzsche P. Lessons from and caution about noninferiority and equivalence randomized trials. *JAMA* 2006;295(10):1172-1174.
9. Sust M, Videla S. Control de sesgos en los diseños de equivalencia y no-inferioridad. *Investigación Clínica y Bioética* 2003, N° 15.
10. The European Agency for the evaluation of medicinal products evaluation of medicines for human use. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. London, 27 July 2000.
11. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Evaluation of Medicines for Human Use. Points to consider on switching between superiority and non-inferiority. Londres, 27 de julio de 2005.

12. Appel LJ. A Primer on the design, conduct, and interpretation of clinical trials. *Clin J AM Soc Nephrol* 2006;1:1360-1367.
13. Pater C. Equivalence and noninferiority trials – are they viable alternatives for registration of new drugs? *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine* 2004;5:8.
14. Márquez S, Meneu R. La medicalización de la vida y sus protagonistas. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2003;5:47-53.
15. Peiró S. La construcción y comunicación del conocimiento en la era de la medicina basada en evidencia. Implicaciones para la lectura crítica de ensayos clínicos. *Gestión Clínica y Sanitaria* 2006;8:87-91.
16. Greene WL, Concato J, Feinstein AR. Claims of equivalence in medical research: are they supported by the evidence? *Ann Intern Med* 2000;132:715-722.
17. Krysan DJ, Kemper Ar. Claims of equivalence in randomized controlled trials of the treatment of bacterial meningitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:753-758.
18. Costa LJ, Xavier ACG, del Giglio A. Negative results in cancer clinical trials – equivalence or poor accrual? *Control Clin Trilal* 2004;25:525-33
19. Piaggio G, Pinol AP. Use of the equivalence approach in reproductive health clinical trials. *Stat Med* 2001;20:3571-577
20. Mac Alister FA, Sackett DL. Active – control equivalence trials and antihypertensive agents. *Am J Med* 2001;111:553-558.

Reporte Breve

El Salvador: Altos precios, denuncias por desabastecimientos de medicamentos y anuncio de medidas varias

Editado por Boletín Fármacos

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

Comunicaciones

Comunicación directa entre las compañías farmacéuticas y los consumidores: ¡No gracias!

Declaración conjunta de ISDB, Medicines in Europe Forum, HAI/AIS, AIM
5 de diciembre de 2007

A pesar de que en el 2003 el Parlamento Europeo rechazó por mayoría abrumadora la legalización sobre propaganda de medicamentos dirigida al consumidor, la industria farmacéutica ha seguido intentando llegar directamente al consumidor. En realidad, la industria percibe al consumidor como la clave estratégica para poder ampliar su mercado. La Comisión Europea apoya las estrategias de la industria: sus “consultas” son poco más que un intento de cambiar la opinión del público. Convenientemente se pasan por alto los riesgos que representa para la salud, e ignoran consistentemente su probable impacto en la sustentabilidad financiera de los sistemas de salud pública de los estados miembros.

Conflictos de interés inevitables reconocidos por la industria

Durante una consulta organizada por la Comisión en junio 2007, las compañías farmacéuticas reconocieron que no hay una distinción clara entre lo que se considera propaganda y lo que es “información al paciente” [1]. Esto resta credibilidad a los planes de la Comisión, que pretende que las compañías farmacéuticas puedan comunicarse directamente con los pacientes para tratar temas relacionados con los medicamentos que precisan receta; en estas condiciones, la afirmación de que se puede seguir prohibiendo la promoción de esos mismos medicamentos no es más que un engaño [2].

En un ambiente altamente competitivo, las compañías farmacéuticas deben tener más interés en promover sus productos que en utilizar otras estrategias de prevención y tratamiento, por lo tanto cualquier “información” que provean es, por definición, de tipo promocional. Este conflicto de interés es inevitable y significa que no se puede esperar que una compañía farmacéutica provea información comparativa confiable.

Las regulaciones son poco realistas e incapaces de evitar la información engañosa

Las estrategias para controlar la propaganda dirigida al consumidor en los EE. UU. y la propaganda dirigida al prescriptor en Europa han fracasado. Los reguladores tienden a detectar las violaciones demasiado tarde, frecuentemente cuando ya se ha hecho el daño, y tienen dificultades para imponer castigos [3,4]. ¿Quién puede confiar en que las medidas sin fuerza legal que proponen las compañías (tales como la autorregulación basada en un código de buena conducta, etc.) van a proteger adecuadamente la información que la industria transmite directamente al consumidor?

Propuestas concretas

La información individualizada para cada paciente debería ayudar al usuario a evaluar su estado de salud, entender mejor la necesidad de someterse a pruebas diagnósticas adicionales, conocer los tratamientos disponibles y sus ventajas e inconvenientes, y permitirle escoger (o participar en la selección) entre las diferentes opciones terapéuticas [5].

Las siguientes medidas podrían contribuir a mejorar esta situación:

- Hacer que se cumpla la regulación Europea sobre la propaganda de medicamentos e imponer sanciones, con eso se terminaría con la confusión existente entre el papel de las compañías farmacéuticas y otros grupos de interés.
 - Mantener los artículos 86 y 88 de la Directiva 2001/83/EC, que son la única protección contra la desregulación de la comunicación directa entre las compañías farmacéuticas y los consumidores [a] [6];
 - Reconocer que las compañías ya tienen un papel específico en la promoción del uso adecuado de medicamentos que consiste en otorgar información clara y práctica en las etiquetas y en los folletos informativos, tal como requiere la legislación europea [b];
 - Reconocer las muchas fuentes de información independiente y comparativa que existen en la Unión Europea y fortalecerlas [5];
 - Promover y fortalecer más el papel de los profesionales de la salud y de los prestadores de servicios a nivel local como proveedores de la información que los pacientes necesitan;
 - Garantizar la transparencia total de las agencias reguladoras de medicamentos para asegurar el acceso público a los datos y a la información sobre la eficacia y los efectos adversos, tanto antes como después de que se autorice su comercialización;
 - Establecer sistemas para facilitar que los consumidores reporten directamente las reacciones adversas, lo que servirá para mejorar la utilización de medicamentos.
3. GAO “Prescription drugs: improvements needed in FDA’s oversight of direct-to-consumer advertising”. [Http://www.gao.gov](http://www.gao.gov) consultado el 6 de abril de 2007; 52 páginas
 4. KCE Centre federal d’expertise des soins de santé “Valeur en termes de données probantes des informations écrites de l’industrie pharmaceutique destinées aux médecins généralistes” 2007; reports 55B. www.kce.fgov.be: 178 pages.
 5. Joint declaration by HAI Europe, ISDB, BEUC, AIM and Medicines in Europe Forum “Relevant health information for empowered citizens” 3 de octubre de 2006 www.prescrire.org or www.isdb.org 9 páginas.
 6. European Directive 2001/83/CE, as modified by Directive 2004/27/CE <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudral/ex/homev1.htm>
 7. Représentation permanente de la France auprès de l’Union européenne “Note des autorités françaises – Réponse à la consultation relative à ‘questionnaire relatif à l’avenir des produits pharmaceutiques à usage humain en Europe’” 17/10/2007/ <http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals.phar/macommunication/pubconsult.htm> :7 páginas.

Notas:

- a. En su actual forma, el Artículo 86 establece que la prohibición de anuncios dirigidos al consumidor no se refiere a “*la información sobre la salud o sobre enfermedades, con tal que no se haga referencia, incluso indirecta, a medicamentos*”. Esto permite las llamadas “*campañas informativas*” que no son otra cosa que veladas campañas de promoción de medicamentos nuevos. Si se fuera a revisar el Artículo 86 se debería tener en cuenta la petición de un Estado miembro de integrar la noción de “una validación previa por parte de las autoridades nacionales de la información proporcionada por la industria farmacéutica sobre las enfermedades” (ref 7).
- b. Una medida importante que se espera que contribuya a mejorar el uso de los medicamentos y evitar un error es la evaluación de los panfletos informativos por parte de grupos de pacientes, como se indica en la Regulación (Artículos 56 de ref 6)

Referencias:

1. European Commission- Enterprise and industry directorate-general “Outcome of the public consultation on a Draft report on current practices with regard to the provision of information to patients on medicinal products” 19 de octubre de 2007; 9 páginas.
2. “Consultation shows no support for DTC advertising in Europe” SCRIP, 31 de octubre de 2007; 3307:2

Nuevas autoridades en salud: Renovamos nuestras ilusiones

Comunicado de la *Federación Farmacéutica* (Argentina), noviembre de 2007

Desde este espacio creemos y reconocemos que las actuales autoridades han ejecutado políticas públicas relacionadas con los medicamentos. Pero también sostenemos que las mismas no fueron, ni son o serán suficientes.

No podemos negar las medidas destinadas a recuperar el acceso de la población a los medicamentos, o aquellas que nos permiten a los farmacéuticos jerarquizar nuestra profesión, o la incipiente presencia del Estado como regulador de un mercado que no reconoce de valores ni de equidad.

Sin embargo, los farmacéuticos y la red de oficinas de farmacias del país, informamos, aseveramos y manifestamos que hoy, el acceso a los medicamentos por parte de la población, nuevamente está en peligro.

En la actualidad, no es un problema exclusivamente de incrementos constantes y desmesurados en los precios, o de la cantidad de recursos que se destinan a salud, no por ello menos importante o urgente: es un problema de accesibilidad por cierre de farmacias ante la falta de rentabilidad de las mismas.

El mercado y lo venimos expresando desde hace tiempo, ajusta automáticamente por el sector más vulnerable y más débil. Nuevas medidas comerciales han sido implementadas por las droguerías proveedoras

[distribuidoras], afectando aún más la subsistencia de los establecimientos farmacéuticos.

Nuestros colegas se enfrentan cotidianamente con problemas como el encarecimiento del costo del medicamento; la falta de provisión para los fines de semana y feriados, incrementos en los aportes en los convenios con la Seguridad Social, demora en los pagos por parte de Obras Sociales y/o Aseguradores, direccionamiento de ofertas exclusivamente hacia farmacias con altos volúmenes de facturación, y otras más, que superan ampliamente hasta la leyes de mercado más crueles e injustas.

Prevedemos un futuro donde asistiremos, de no mediar acciones inmediatas por parte de las nuevas autoridades, al cierre de farmacias, tanto en los pueblos más pequeños y en los barrios más humildes, donde se convive diariamente con la violencia en sus diversas manifestaciones; como en las grandes ciudades.

Es en los grandes conglomerados donde el proceso no será solamente de cierre sino de concentración de la propiedad en grandes cadenas, cuyos inversores privilegian el lucro a las necesidades sanitarias de un país.

Ya no alcanza con enarbolar la defensa de la venta exclusiva de medicamentos dentro de la farmacia, ni sobre la presencia del profesional farmacéutico detrás del mostrador; ya no se trata de quedarnos en planteos dicotómicos, nuestros tiempos son otros.

Impulsamos desde FEFARA una mesa de diálogo en donde todos y cada uno de los sectores se encuentren representados. Un espacio donde sin intereses mezquinos, pensando en nuestro país, en la cohesión de nuestro pueblo, indispensable para nuestro desarrollo, se debata sobre los medicamentos y sobre la rentabilidad de la cadena de distribución y dispensación en la Argentina.

Nos asiste el derecho. El derecho de aquellos que no se quedan con la retórica. Hemos desarrollado y puesto a disposición de todos los actores, herramientas informáticas que permiten transparentar el mercado de los medicamentos. Es en definitiva desde esta posición desde donde nos expresamos.

Transparentar el mercado del medicamento implica:

- Para la población acceder a medicamentos seguros, eficaces y de calidad garantizada.
- Para las autoridades sanitarias y organismos de control; además de lo mencionado en el párrafo anterior, contar con información sanitaria (epidemiológica, de carga de morbilidad, de variabilidad de la gestión clínica, etc.) y económica (relativa al consumo, a los precios y con fines recaudatorios); para la adopción de nuevas políticas, rectificar o ratificar las ya vigentes.
- Para la industria farmacéutica, las droguerías proveedoras, y demás intermediarios, además de las netamente comerciales, posibilita conocer la trayectoria del medicamento desde la salida del laboratorio, su depósito, distribución a las oficinas de farmacias y posterior dispensación; bajo normas que acrediten la calidad del proceso de comercialización.
- Para las Obras Sociales; Empresas de Medicina Prepaga, Aseguradores, y demás actores, se agrega lo expresado como beneficio para la población, los de carácter administrativos, relativos al control de: afiliación; padrón de prestadores, razonabilidad del gasto en medicamentos, esquemas de seguimiento farmacológico; cumplimiento de normas legales y las emanadas de las autoridades regulatorias; por mencionar algunos.

Lo enunciado no constituye una enumeración de todos los beneficios inherentes a la aplicación de sistemas informáticos para la gestión de los medicamentos. Si pretende transmitir cual ha sido y es la actitud asumida desde FEFARA, y cuáles sus valores éticos institucionales.

Como consecuencia, un gobierno que piense en defender los intereses de la población en relación a los medicamentos, lo conoceremos por sus políticas públicas, es decir por si éstas, tienden a transparentar o no este mercado.

Desde FEFARA continuaremos con las mismas utopías, seguiremos adelante, ya que seguramente conoceremos funcionarios que trabajarán por y para la gente, y también empresarios que seguirán trabajando por mejorar sus balances sin descuidar su responsabilidad social empresaria. Ellos son nuestros aliados. Por eso desde FEFARA reconocemos que se hizo, pero seguimos apostando a continuar y profundizar el cambio.

América Latina

MERCOSUR: Establece un Banco de Precios de Medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: El Ministerio de Salud Pública contará con un “banco de precios” de medicamentos, *El Observador* (Uruguay), 27 de noviembre de 2007; Acta N° 03/07 de la XXXIV Reunión Ordinaria del Consejo del Mercado Común, 17 de diciembre de 2007, Montevideo (Uruguay).

En la XXIII Reunión de Ministros de Salud del MERCOSUR y Estados Asociados, celebrada en Punta del Este (Uruguay), el día 30 de noviembre de 2007, se suscribieron una serie de documentos, algunos de los cuales involucran el tema de los medicamentos. Uno de ellos refiere al establecimiento de estrategias conjuntas para un Sistema de Banco de Precios de Medicamentos del MERCOSUR y Estados Asociados (Acuerdo N° 14/07) [a].

Los Ministerios de Salud tendrán a su disposición un banco de precios de medicamentos con el cual podrán evaluar cuánto se paga a nivel regional los fármacos de menor prevalencia y “alto costo”, y así podrán fijar un precio tope para realizar sus compras a nivel nacional. Esta información permitirá exigir a los proveedores un precio acorde con los valores internacionales.

Si bien en el comienzo el banco tendrá como información qué precio pagó cada Estado por los medicamentos antirretrovirales, oncológicos y algunos inmunosupresores, la idea es que durante el año 2008 la lista de fármacos se amplíe a todo el formulario terapéutico.

Dado que Brasil ya cuenta con un sistema de este tipo, la central del banco regional se encontrará en dicho país, y el resto de los países podrán acceder on line a la información que se actualizará anualmente.

Otro de los acuerdos suscriptos busca regular la promoción y propaganda que se realiza de los medicamentos a nivel regional (Acuerdo N° 11/07) y otro que servirá para aunar esfuerzos en el combate a la falsificación y comercio ilegal de fármacos (Acuerdo N° 12/07).

Nota de los editores:

- a. El MERCOSUR está constituido por los cuatro Estados Parte (Argentina, Brasil, Paraguay y Uruguay) y los Estados Asociados, que actualmente son: Bolivia (desde 1997); Chile (1996); Colombia (2004); Ecuador (2004); Perú (2003), y Venezuela (2004).

Argentina: ANMAT ingresa al sistema internacional de estandarización

Editado por Boletín Fármacos de: El país puede exportar medicamentos a Europa, *ANMAT* (Argentina), 22 de diciembre de 2007; Remedios nacionales a Europa, *Clarín* (Argentina), 22 de diciembre de 2007.

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) ha ingresado al PIC/S [Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) y Pharmaceutical Inspection Co-operation Scheme], sistema internacional que estandariza procedimientos en control de laboratorios [a]. Dicho ingreso permitirá que, cumpliendo únicamente los controles de calidad de ANMAT, a partir de enero del 2008 Argentina podrá exportar medicamentos a Europa, sin necesidad de cumplir ninguna fiscalización posterior [b].

En este marco de mejoramiento de la fiscalización de la calidad de los productos de su competencia, ANMAT inauguró un laboratorio de control inmunobiológico que cumplirá con los más altos requerimientos internacionales en lo referente al edificio, equipos y tecnología de procesos.

Con respecto al tema, el Ministro de Salud expresó que la inauguración del laboratorio de control de calidad de las vacunas forma parte del proyecto de modernización de toda la estructura, y por eso se hizo una inversión de casi cinco millones de pesos. Lo más importante a su entender es el ingreso de ANMAT a la PIC.

Nota de los editores:

- a. El PIC Scheme es un acuerdo de cooperación entre autoridades de salud para trabajar sobre las incompatibilidades que han surgido entre la PIC y las leyes europeas. PIC/S busca liderar el desarrollo, implementación y mantenimiento de los estándares armonizados de Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) y de los sistemas de calidad de inspección en el campo de productos farmacéuticos. Actualmente participan 30 autoridades. En la web se puede consultar la historia y objetivos de la organización, sus miembros, actividades y publicaciones. Web: <http://www.picscheme.org>
- b. En esta misma dirección parece haberse concretado a mediados de 2006 el proyecto de creación en la zona sur de la Ciudad de Buenos Aires de un polo farmacéutico que permitirá a once laboratorios de capitales nacionales adecuar sus plantas de producción para poder exportar. Para más información sobre el proceso de creación de este polo, que llevó más de dos años y no estuvo exento de conflictos, se puede consultar “Argentina: Once laboratorios se mudarán al polo farmacéutico de Villa Lugano”, Sección Noticias de la Industria, Boletín Fármacos 2006;9(3).

Argentina: Aumento de precios y creación de un “Observatorio” de Medicamentos y de una Comisión de URM

Editado por Boletín Fármacos

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

Bolivia: El gobierno busca introducir decreto para limitar los aumentos de precios de los medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Más de 18 laboratorios suben el precio de los medicamentos, *La Prensa* (Bolivia), 21 de noviembre de 2007; El Gobierno regulará los precios de los fármacos, *La Razón* (Bolivia), 23 de noviembre de 2007.

Hacia finales de noviembre del año pasado al menos 18 laboratorios farmacéuticos locales e internacionales incrementaron el costo de sus medicamentos en aproximadamente un 8%. Entre los productores de fármacos que aumentaron los precios figuran Tecnofarma, Cofar, Macanudo, Ly ST erbol, Crespal, Bago, Delta, Medifarm, Quimiza, Laboratorio Vita, Alcos/Bolivian Drug, Schering-Hansa, Ifarbo, Nestle, Cosin LTDA y Inti, Socoman, entre otros.

En una carta abierta a sus clientes, la Corporación Boliviana de Farmacias informó que los precios de los medicamentos habían subido debido a una decisión de las distribuidoras y los laboratorios.

La Asociación de Representantes de Importadores y Distribuidores de Fármacos de Bolivia (Asofar), desmintió los incrementos de los precios.

El Viceministro de Salud, Juan Alberto Nogales, reconoció que el Ministerio no tenía conocimiento del incremento en el precio de los medicamentos. “Normalmente nosotros tenemos una información respecto a los medicamentos que son importados (mediante el control de los registros aduaneros), que se están produciendo (a través del registro sanitario y de calidad), del tipo de medicamentos que son y, naturalmente, ahí nos hacen una información de cuánto es el precio, más o menos, de comercialización”, señaló Nogales.

Añadió que los productores no tienen la obligación de comunicar al Ministerio a qué precio van a vender sus artículos. O sea, el Estado no regula el precio de los medicamentos. Recordó que por el Decreto n° 21.060, el costo de los medicamentos se rige por la libre oferta y demanda. Sin embargo, anticipó que su despacho solicitará información a la Unidad del Medicamento, dependiente del Ministerio de Salud.

Cambio de la ley

El Ministerio de Salud informó que elabora un decreto supremo para regular los precios de los medicamentos. La propuesta es que, de manera concertada, se definan parámetros para que los precios de los medicamentos sean uniformes en todo el territorio nacional. Están trabajando con los productores e importadores para llegar a un acuerdo.

Brasil: El gobierno autorizó la producción de anticonceptivos genéricos

Editado por Boletín Fármacos: El Gobierno autorizó la producción de anticonceptivos genéricos, *Programa Infosalud* (Argentina), 6 de noviembre de 2007; El gobierno producirá píldoras anticonceptivas genéricas, *Página 12* (Argentina), 6 noviembre de 2007.

La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) informó que dos laboratorios producirán 4 tipos de anticonceptivos cuyos costos serán un 35% menores a los ofertados actualmente en el mercado. La caja de 21 comprimidos se venderá a 8 dólares reportó ANVISA.

El titular de ANVISA, Dirceu Raposo, declaró que “no podemos dar una fecha precisa, pero creemos que más o menos a fines de diciembre los anticonceptivos genéricos comenzarán a ser comercializados”.

La demanda de anticonceptivos aumentó en los últimos años y en 2006 se vendieron unas 131 millones de cajas,

por un monto de U\$S450 millones, que representó el 3% de lo facturado por las farmacias brasileñas.

El presidente Lula da Silva lanzó este año la “Política Nacional de Planeamiento Familiar” que distribuyó anticonceptivos de marca a precios subsidiados y profilácticos en la red de farmacias populares. El propósito de la campaña es que las “personas más pobres” tengan acceso a medicamentos e información sobre métodos para “planificar la familia”.

Dentro del mismo proyecto el Ministerio de Salud impulsó la realización de vasectomías en el Servicio Único de Salud. También se realizaron campañas publicitarias en los medios y enfermeras fueron adiestradas para asistir a la población sobre métodos anticoncepcionales que incluyen a la píldora del día siguiente.

Uruguay: El gobierno convierte en obligatoria la vacuna de la hepatitis A

Resumido por Boletín Fármacos de: Obligatoria vacuna contra hepatitis a, *Montevideo Portal* (Uruguay), 28 de diciembre de 2007.

El Ministerio de Salud Pública anunció que a partir de 2008 será obligatoria la vacunación contra la hepatitis A, impulsada por docentes y estudiantes de la Clínica Materno Infantil de la Facultad de Medicina.

Esta nueva obligatoriedad de la vacuna contra la hepatitis A es el resultado de una campaña iniciada en septiembre por los estudiantes y docentes de la Universidad de la República, que contó con el apoyo de los Ministerios de Salud Pública y Desarrollo Social, la Comisión Honoraria de Lucha Antituberculosa y el laboratorio GlaxoSmithKline, y que tuvo como resultado la vacunación de más de 30.000 niños de entre 1 y 5 años de edad, usuarios de Salud Pública y del Plan Nacional de Emergencia.

Para el próximo año, los estudiantes y docentes de la Clínica Materno Infantil desarrollarán una nueva campaña de educación en salud, promocionando la importancia de los controles, los hábitos saludables y detectando e interviniendo precozmente las alteraciones a la vez que reforzarán las acciones de inmunización llevadas adelante durante el 2007.

Uruguay dispone de una vacuna eficaz y segura que en los países donde se administra de forma universal logró un rápido control de los brotes epidémicos y un importante descenso del número de casos de Hepatitis A. Hasta el momento, la vacuna existente en nuestro país se aplica fundamentalmente a pacientes del sector mutual y privado, de allí la importancia de su introducción en el certificado de vacunación y de la campaña impulsada por la Facultad de Medicina, los organismos estatales y el laboratorio GlaxoSmithKline, en concordancia con su compromiso social como agente promotor de la salud a través de sus vacunas.

Europa

Italia: El Senado aprueba la ley que regula la industria farmacéutica

Editado por Boletín Fármacos de: La innovación se beneficia de la reforma farmacéutica, *El Global* (España), 2 de diciembre de 2007.

Hacia fines de noviembre se aprobó la ley de la reforma farmacéutica italiana. Entre los cambios más significativos que entrarán en vigor en 2008 se encuentra un nuevo sistema de precios, un aumento del presupuesto para gasto farmacéutico, recortes de los impuestos para las compañías farmacéuticas e incentivos para la innovación.

Sin embargo, la reforma más criticada, tanto por la industria innovadora como por la de genéricos, propone que el gasto que el sistema nacional sanitario puede hacer respecto a fármacos individuales será calculado de acuerdo con el precio y el volumen de ese fármaco en los 12 meses anteriores.

“La incongruencia viene sobre todo del hecho de que el presupuesto se calculará en función de una situación pasada, mientras que a nosotros nos gustaría más un método que interpretase la situación cambiante”, sostuvo el presidente de la patronal Italiana Farindustri.

Por su parte, el presidente de la asociación italiana de genéricos AssoGenerici, coincidió con Dompé en las connotaciones negativas de esta ley y comentó que “tendrá el efecto de hacer el mercado menos flexible y debilitará la competencia entre compañías, con lo que tendrá consecuencias inevitables en la investigación de nuevos productos y en el movimiento de precios”.

Portugal: Farmacias podrán vender medicamentos por Internet

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Medicamentos à venda na Internet na próxima semana, *Portugal Diario* (Portugal), 2 de noviembre de 2007; Medicamentos vão poder ser comprados na Internet, *Diário Económico* (Portugal), 3 de septiembre de 2007.

El Ministerio de Salud portugués mediante el Decreto nº 307/2007 ha establecido la posibilidad de que cualquier lugar autorizado para la venta de medicamentos (farmacia, parafarmacia y supermercados) pueda vender medicamentos vía Internet, teléfono o fax. También está previsto que puedan entregarlos a domicilio. La nueva norma forma parte de un proceso de liberalización del sector que entró en vigencia a fines de octubre de 2007 [a].

La venta de medicamentos por internet y su correspondiente entrega a domicilio debe ser primero

informada a la autoridad nacional de medicamentos (Infarmed). La página de Ifarmed incluirá en su sitio una lista de lugares que tienen habilitada la venta on-line.

A su vez, las farmacias y locales habilitados para este servicio deberán crear un sitio web donde se especifique la siguiente información: costo del servicio, formas de pago, cobertura geográfica y demora del envío. Asimismo deben incluir el nombre del profesional responsable de la farmacia o del titular del comercio.

El servicio quedará limitado al municipio donde está ubicada la farmacia y a los consejos limítrofes, y deberá ser controlado por farmacéuticos y técnicos de farmacia. En el caso de medicamentos que requieran receta, ésta deberá ser presentada al momento de la entrega a domicilio.

Portugal forma parte ahora del grupo de países donde está permitido comprar productos farmacéuticos a través de Internet: Reino Unido, Alemania, Holanda e Irlanda, entre otros. España y Bélgica continúan con la prohibición de la práctica.

Además a las farmacias les autorizaron la prestación de otros servicios: administración de primeros auxilios, provisión de métodos auxiliares de diagnóstico (medición de la presión, colesterol y diabetes, entre otras), y la administración de vacunas no incluidas en el Programa nacional de vacunación, como la vacuna de la gripe.

Los textos de las nuevas normativas se pueden consultar en el portal de salud del ministerio: <http://www.portaldasaude.pt/portal/conteudos/a+saude+m+portugal/noticias/arquivo/2007/11/novas+regras.htm>

Nota de los editores:

- a. Para más información sobre este proceso se puede consultar “Unión Europea: Avances conflictivos en la liberalización de la farmacia” en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización del Boletín Fármacos 2007;10(3).

Unión Europea: Plataforma contra la medicalización de la infancia

Carta y alegato de Juan Pundik, psicoanalista (Madrid) y miembro de la Escuela Lacaniana de Psicoanálisis (ELP), promotor de esta iniciativa contra el abuso de la medicalización en la infancia.

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Estados Unidos

Se informa a un comité del Congreso que la FDA es incapaz de controlar la seguridad de los medicamentos

Traducido por Boletín Fármacos de: Walt Bogdanich, FDA Is Unable to Ensure Drugs Are Safe, Panel Is Told, *The New York Times*, 2 de noviembre de 2007

Ayer se informó a un comité del Congreso de EE.UU. que la FDA es incapaz de controlar la seguridad de los medicamentos porque solo inspecciona unos pocos laboratorios en el extranjero y las inspecciones que hace en esos laboratorios son menos rigurosas que las que se llevan a cabo en EE.UU.

El testimonio que se presentó al subcomité de Vigilancia e Investigación del Comité de la Cámara Baja de Energía y Comercio indicó que aunque compañías en el extranjero fabrican casi el 80% de todos los ingredientes que usan las farmacéuticas estadounidenses, los archivos de la FDA están tan desorganizados que la agencia no sabe cuáles no se han inspeccionado.

Marcia Crosse, directora de atención médica de la Government Accountability Office (GAO), oficina investigadora del Congreso, declaró: “Hace más de nueve años que publicamos nuestro último informe sobre este tema, y la efectividad de la FDA en el programa de inspección de los medicamentos extranjeros sigue siendo muy limitada por la debilidad de su sistema de datos”.

Según las personas que testificaron ante el subcomité, la agencia debe inspeccionar cada dos años los fabricantes nacionales, pero no existe un requisito semejante para los laboratorios en el extranjero, aunque estos pueden tener más problemas de calidad.

En su declaración la Sra. Crosse afirmó que al ritmo presente, la agencia tardará más de 13 años en inspeccionar una sola vez cada establecimiento en el extranjero, y estas son las fábricas sobre las cuales tiene información.

El presidente del subcomité dijo que los estadounidenses han tenido suerte porque ninguno ha muerto por usar pasta de dientes china que contenía dietilenglucol, un veneno que se usa como anticongelante, como sucedió en Panamá [a].

Las farmacéuticas estadounidenses no pueden esperar a que la FDA inspeccione a las compañías extranjeras que les surten de los diferentes ingredientes que usan en la fabricación de medicamentos y periódicamente tienen que controlar la calidad de los productos que reciben. La FDA también debe inspeccionar los medicamentos que se importan en EE.UU.

Varios testigos expresaron su preocupación por la calidad de los ingredientes de medicamentos chinos que aumentó desde que *The New York Times* reportó que los reguladores chinos no certifican ni inspeccionan a las

compañías que producen y exportan ingredientes para la fabricación de medicamentos.

Estas compañías que además de medicamentos también fabrican una multitud de productos químicos desde fertilizantes hasta solventes industriales no tienen que mantener los estándares mínimos que se exigen para la fabricación de medicamentos. Por ello, no hay nada que les impida exportar ingredientes no aprobados, adulterados o falsificados.

GAO también averiguó que la FDA utiliza voluntarios para hacer las inspecciones de las fábricas en el extranjero y que las inspecciones se ajustan a los calendarios de sus viajes y no a la necesidad de las inspecciones. Otro problema es que la FDA comunica con anticipación a la fábrica extranjera la visita de inspección, que no es el caso en las visitas en EE.UU. Además, en algunos casos, los inspectores de la FDA tienen que utilizar los traductores que les proveen la propia compañía.

El comisionado de la FDA, Dr. Andrew C. von Eschenback, apuntó que la agencia está cambiando su sistema de recolección y uso de los datos y está trabajando más estrechamente con los gobiernos de otros países, incluyendo China.

Añadió: “Reconocemos que el mundo está cambiando y nuestros mercados locales ahora proporcionan productos de un mercado global.” Según él, los medicamentos en EE.UU. todavía son los más seguros del mundo

Nota de los editores:

- a. Para más información ver “Intoxicación con medicamentos en Panamá: Otra vez el dietilenglucol y crisis sanitaria” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(1).

FDA busca mejorar el proceso de los ensayos clínicos y la acusan de “establecer monopolios”

Editado por Boletín Fármacos de: Cristina Real, La FDA intentará mejorar el proceso de ensayos clínicos, *Diario Médico* (España), 26 de noviembre de 2007; Directivos del sector farmacéutico achacan el descenso en las aprobaciones a la cautela excesiva de la FDA, *Diariomedico.com*, 8 de noviembre de 2007.

La FDA y la Facultad de Medicina de la Universidad de Duke (Carolina del Norte, EE.UU.) colaborarán para intentar mejorar el largo y complejo proceso de ensayos clínicos. Un reciente informe elaborado por el inspector general del Departamento de Salud y Servicios Humanos, revela que la FDA inspecciona sólo alrededor del 1% de los centros en los que se desarrollan los ensayos clínicos [a].

Estos datos salen a la luz pocas semanas después de que el sector farmacéutico acusara a la FDA de “establecer

monopolios” por las “excesivas trabas” que interpone a las nuevas aprobaciones. El presidente ejecutivo saliente de la compañía estadounidense Wyeth, Bob Essner, criticó la decisión de la FDA de denegar la aprobación a ciertos fármacos tras comparar su eficacia con los ya comercializados. Essner ha opinado en una entrevista en Financial Times, que la citada actitud de la FDA trasciende sus competencias y puede desencadenar acciones legales. Los representantes de la industria temen que la FDA contribuya a la ralentización de las ventas del sector por llegar, a su entender, demasiado lejos en su labor de evaluación de medicamentos. Essner ha manifestado sus temores de que la evaluación de la agencia supere su mandato legal, por el que debe valorar la seguridad y eficacia de los productos, e incluya ahora la comparación de la acción de un medicamento nuevo con los ya comercializados, en lugar de dejar que sea el mercado el que determine lo que prefiere. “Si una compañía se convierte en la primera en lograr la aprobación de un fármaco con una utilidad concreta y sus competidores se quedan fuera, esa empresa monopolizará el mercado”, ha apuntado. La preocupación de Essner es compartida por otros directivos. Daniel Vasella, presidente de la suiza Novartis, hizo unas declaraciones similares: “la FDA no parece ya confiar en el criterio de los médicos”. El temor generalizado es que la FDA esté siendo excesivamente precavida tras la retirada hace tres años del antiinflamatorio Vioxx de Merck & Co. A noviembre de 2007 la FDA había probado sólo 15 nuevas entidades moleculares y la previsión era que la cifra llegue a 18 en diciembre, frente a las 22 autorizadas en 2006, 20 en 2005 y 36 en 2004.

La agencia también se ha visto señalada por la General Accountability Office (GAO), brazo investigativo del Congreso, que ha apuntado que su revisión de fábricas extranjeras es “enormemente relajada” [b]. El último informe sostiene que la FDA también lucha por hacer un seguimiento de los ensayos clínicos y que sus “guías y reglamentos no reflejan las prácticas actuales que se emplean en los ensayos clínicos”.

Robert Califf, cardiólogo y vicerrector de investigación clínica de la citada universidad, presidirá el acuerdo público-privado. “Un ensayo medio cuesta unos US\$500 millones y gran parte de este presupuesto se desperdicia con prácticas innecesarias o ineficientes”. Califf ha explicado que el grupo de trabajo incluirá a investigadores académicos y miembros de la agencia, así como a miembros de la industria farmacéutica y representantes de los pacientes.

Entre otras cosas, la iniciativa tendrá que explorar cómo hacer más eficiente la estructura de los comités de evaluación, la creación de formularios electrónicos para recoger datos de los pacientes y establecer programas de acreditación de investigadores clínicos.

Notas de los editores:

- a. Para más información ver “Ensayos y tribulaciones ¿Cómo la FDA no consigue supervisar adecuadamente los experimentos en humanos?” en

la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

- b. Ver “Se informa a un comité del Congreso que la FDA es incapaz de controlar la seguridad de los medicamentos” en esta misma Sección.

Compromiso de EE.UU. y la Unión Europea para flexibilizar el proceso de los medicamentos huérfanos

Editado por Boletín Fármacos de: EEUU y la UE flexibilizan el proceso de los fármacos huérfanos, *El Confidencial* (España), 28 de diciembre de 2007.

La Comisión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos y la FDA indicaron que adoptaron el uso de un formulario común para los laboratorios que buscan la designación de orfandad en una medicina.

Esto permitirá a las compañías realizar la solicitud en ambas jurisdicciones en el mismo momento con un único formulario, mientras que también ayudaría a las agencias reguladoras a comprender mejor los sistemas de las otras.

Unos 30 millones de personas en la UE y unos 25 millones de estadounidenses sufren más de 5.000 enfermedades raras. Esto hace que para los laboratorios sea poco rentable desarrollar medicamentos para este tipo de dolencias si no tienen incentivos de los gobiernos.

Los reguladores europeos y estadounidenses ya ofrecen beneficios financieros y de otro tipo a las compañías farmacéuticas que afrontan los costes de desarrollar fármacos que benefician solamente a un pequeño número de pacientes. Las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de cinco por cada 10.000 personas en la UE y a menos por cada 200.000 en EE.UU.

La compañía de seguros Aetna decide dejar de pagar propofol, un medicamento que se utiliza al hacer colonoscopias

Traducido por Boletín Fármacos de: Feder Barnaby J, Aetna to end payment for a drug in colonoscopies, *The New York Times*, 28 de diciembre de 2007.

Aetna, una de las aseguradoras privadas más grandes, es la última que ha decidido dejar de pagar un anestésico potente que se utiliza en las colonoscopias al hacer una de las pruebas de despistaje de cáncer de colon.

El viernes próximo la compañía enviará una carta a los médicos informando sobre su plan de clasificar al medicamento como “innecesario desde el punto de vista médico” para la gran mayoría de esos procedimientos. Aetna dejará de pagar por el uso de propofol durante estos procedimientos a partir del 1 de abril de 2008.

Aetna cubre a 16,6 millones de personas y al tomar esta decisión se une a lo que Wellpoint decidió el año pasado

y Humana hace seis meses. Otras compañías de seguros, incluyendo UnitedHealthCare con 26 millones de miembros, dicen que no tienen intención de adoptar esta medida. Medicare (el seguro público para los jubilados) dijo que dejará que las aseguradoras locales que administran sus planes tomen la decisión, y la mayoría de ellas solo autorizan el uso de propofol en casos de alto riesgo.

Los críticos dicen que la decisión de Aetna representa un retroceso en la lucha contra el cáncer de colon y recto que, según el CDC, tienen las tasas más elevadas de mortalidad -después del cáncer de pulmón y próstata- en la población estadounidense.

Este anestésico elimina las molestias de la colonoscopia, un procedimiento que los médicos utilizan para examinar la última porción del intestino y, en caso necesario, extirpar tumores antes de que se conviertan en peligrosos.

Muchos especialistas dicen que hay poca evidencia de que el anestésico ayude lo suficiente para compensar su costo. Aetna dijo que según sus recibos, el 77% de los pacientes a los que se les practica una colonoscopia en el área metropolitana de Nueva York reciben este producto, mientras que solo se utiliza en el 10% o menos de los pacientes de otras regiones. No se ha podido asociar la utilización de este producto a mejores resultados.

Las tres asociaciones más grandes de médicos especialistas que realizan colonoscopias han publicado guías diciendo que no es necesario utilizar este anestésico para procedimientos de rutina.

El director médico de Aetna, Dr. Troyen A Brennan, dijo “hay grandes variaciones en la práctica clínica de este país que son difíciles de explicar”.

Cada año se realizan millones de colonoscopias y los especialistas recomiendan que todas las personas mayores de 50 años se la hagan, es decir que la utilización de este anestésico puede representar un negocio de miles de millones de dólares y es muy probable que se siga discutiendo su utilización adecuada.

El Dr. Douglas K. Rex, un especialista en colonoscopias de la Universidad de Indiana, dijo “es correcto decir que no es una buena forma de gastar el presupuesto de salud”.

Propofol se comercializó originalmente como Diprivan, y ahora es relativamente barato porque ha caducado la patente y existe en versión genérica. El propofol tiene que utilizarse con cuidado porque actúa muy rápidamente y no hay ningún medicamento para contrarrestar sus efectos si el paciente tiene problemas de respiración. La FDA ha recomendado su administración por especialistas que no tienen ninguna otra responsabilidad durante la ejecución del procedimiento. Consecuentemente, la mayoría de los médicos quieren que les ayude un anestesiólogo cuando utilizan propofol, algo que sucede sobre todo en la ciudad de Nueva York;

sin embargo, según las compañías de seguros, la presencia del anestesiólogo añade entre US\$300 y US\$1.000 al costo de la colonoscopia.

La política de Aetna es una versión de un cambio que había intentado hacer durante el 2006 y del que tuvo que desistir porque generó grandes resistencias. Incluye una larga lista de excepciones, es decir de casos en que Aetna cubrirá el costo de propofol y del anestesiólogo, incluyendo su utilización en pacientes de más de 65 años, mujeres embarazadas y pacientes con enfermedades que aumenten el riesgo para el paciente si se utiliza otro tipo de anestesia. El Dr. Brennan dijo que las excepciones de Aetna afectarían a entre un 10 y 20% de las colonoscopias.

El Dr. David H Finley, el director médico de United Healthcare y responsable de calidad y capacidad de pago de los programas en el Noreste, dijo que los datos que demuestran que probablemente el propofol no ofrece ventajas cuando se realizan colonoscopias de despistaje son probablemente ciertos, y dijo “después de grandes discusiones durante todo el año pasado decidimos no intervenir en la decisión sobre qué pacientes deben recibir este anestésico”.

Muchos médicos dicen que la libertad de escoger el tratamiento que se va a utilizar es uno de los principios que hay que mantener, independientemente del costo para las compañías de seguros, porque hay desacuerdo sobre lo que se considera necesidad médica.

El Dr. Ervin Moss, director ejecutivo de la Asociación Estatal de Anestesiólogos de Nueva Jersey, dijo que el término “necesidad médica” ignora los aspectos psicológicos, y afirmó que la comodidad del paciente puede contribuir al éxito de la colonoscopia. Algunos médicos han dicho que desde que empezaron a utilizar anestesiólogos que administraron propofol han encontrado más pólipos, que pueden ser precursores de cáncer.

Los pacientes que temen al procedimiento optan por técnicas de despistaje menos invasivas, incluyendo el CT scan o colonoscopia virtual, pruebas de heces o sigmoideoscopia (que estudia una porción más corta del intestino). Sin embargo, estas pruebas son menos efectivas y no permiten que los médicos tomen medidas correctivas cuando identifican el problema.

El conflicto con el propofol es un reto importante para los gastroenterólogos y los especialistas que realizan colonoscopias y otros procedimientos endoscópicos que requieren la introducción de tubos en el sistema digestivo.

Según el Dr. Lawrence B. Come, un gastroenterólogo de Nueva York, no hay duda de que los pacientes prefieren propofol. Muchos médicos prefieren propofol porque el procedimiento es más rápido y los pacientes están más relajados, lo que puede contribuir a que el examen sea más cuidadoso.

La utilización de un anestesiólogo también libera al médico de una tarea que puede distraerlo y que generalmente realiza el médico o la enfermera sin costo adicional. Normalmente, en las colonoscopias tradicionales, los pacientes reciben un sedante, como Versed [midazolam], y un tranquilizante tipo Valium [diazepam].

El Dr. Cohen ha encontrado un punto medio a través de un procedimiento en el que utiliza dosis bajas de propofol, que él y su staff administran junto con otros medicamentos, y dijo “añade unos 60 segundos al principio del procedimiento pero los tres gastroenterólogos de nuestra clínica lo hemos estado utilizando durante seis años y no hemos tenido complicaciones”. Los resultados de su utilización en 16.000 endoscopias, en su gran mayoría colonoscopias, se van a presentar en una reunión científica en mayo.

Estos resultados no son sorprendentes. Si bien el propofol se ha asociado a muerte durante otros procedimientos, el Dr. Rex estima que los gastroenterólogos y enfermeras entrenadas lo han administrado “sin haber recibido aprobación para esa

indicación” en más de 450.000 colonoscopias de despistaje sin que se haya informado de efectos adversos importantes.

A pesar de eso, muchos hospitales y clínicas han prohibido que se utilice sin estar aprobado para esa indicación. Según Deborah A Krohn, una abogada y enfermera de medio tiempo que trabaja haciendo endoscopias en Towson (Maryland) dijo que el número de estados que han limitado la utilización del anestésico se ha incrementado de 12 a 22, y han advertido a las enfermeras y a los que manejan el riesgo en los hospitales sobre sus obligaciones.

Los especialistas no ven el final de la discusión sobre el uso rutinario de propofol en las colonoscopias y sobre quien debe utilizarlo. “Hay tantos niveles de controversia y tantas dudas científicas que no es de extrañar que después de tantos años no hayamos llegado a un acuerdo y probablemente seguiremos discutiéndolo durante muchos más”, dijo el Dr. Alexander A. Hannenber, un anestesista de Newton (Massachusetts), quien dentro de dos años será el presidente de la Asociación Americana de Anestesiólogos.

Asia

China: Continúan los procesamientos por sobornos y se estudian nuevas regulaciones

Editado por Boletín Fármacos

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Generales

Celebración de los 30 años del concepto medicamentos esenciales

Editado por Boletín Fármacos de: Perú: OMS celebra en el país 30 años de fomento de medicamentos esenciales, *Ministerio de Salud de Perú*, 25 de noviembre de 2007; Perú: Uso de medicamentos esenciales favorece salud y economía de la población; *Ministerio de Salud de Perú*, 28 de noviembre de 2007.

La OMS y la OPS conmemoraron en Perú los 30 años del concepto de Medicamentos Esenciales, los cuales han demostrado eficacia, seguridad y aportes en la solución de los principales problemas de la salud de una población.

OMS define los medicamentos esenciales como aquellos que satisfacen las necesidades prioritarias de la salud de la mayoría de la población, por lo tanto deben estar disponibles en la cantidad, formas y precios apropiados. La OMS publicó su primera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales en 1977.

Para esta conmemoración la OPS y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas del Ministerio de Salud de Perú (Digemid) han organizado el seminario internacional “Medicamentos Esenciales: 30 años contribuyendo a la Salud Pública”, que se realizó los días

26 y 27 de noviembre en la capital. La cita que congregó a expertos internacionales y representantes de diversos sectores a nivel nacional, para dar a conocer la experiencia regional de tres décadas en el acceso y uso de medicamentos esenciales en la región.

Durante el evento, Perú recibió el reconocimiento de la OMS y OPS por ser pionero en ello, pues posee un listado que comenzó a elaborarse desde 1959 y se ha perfeccionado paulatinamente.

Cabe señalar que esta celebración se realiza sólo en tres países del mundo, pues antes que la OMS adoptase un definición de medicamentos esenciales y publicara la primera lista modelo en 1977, Mozambique, Sri Lanka y Perú ya habían implementado dicho concepto como una estrategia para enfrentar de modo eficiente la necesidades de estos insumos en los servicios de salud.

Nota de los editores: Con motivo de esta Celebración OPS-OMS han elaborado un informe que expone de manera sucinta el panorama de los medicamentos esenciales a nivel global y regional. “Los Medicamentos Esenciales en la Región de las Américas: Logros, dificultades y retos”, disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/DocTecnico-Meds%20Esencs%20en%20laRegi%C3%B3n-2007.pdf>

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

El acceso a los medicamentos en el Ecuador y los derechos humanos.

José Terán y Carlos Terán / AIS

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 139 páginas.

Se trata de un libro crítico de la situación de salud y acceso a los medicamentos en Ecuador. Los autores empiezan por describir el marco global y las circunstancias que han contribuido a generar las condiciones sociales, económicas y de salud que afectan al país. En segundo lugar describe los aspectos técnicos que deberían respetarse en una política de acceso a los medicamentos y las obligaciones del estado en proteger y restaurar la salud de los ciudadanos. Posteriormente, y esta es la parte más importante del libro, revisan los documentos legales, las normativas del gobierno ecuatoriano y los convenios internacionales que ha firmado Ecuador, y analizan los aspectos relacionados con las políticas de medicamentos, los derechos humanos y con la atención de grupos vulnerables. En el último capítulo contrastan la situación en que se encuentra el país a pesar de tener un marco legal y normativo que permitiría garantizar el acceso de todos los ecuatorianos a los servicios de salud y a los medicamentos.

Los autores recomiendan educar a la población en general y a los trabajadores de la salud en el uso adecuado de los medicamentos; impulsar acciones concretas para asegurar que se protege el derecho a la salud de las poblaciones más vulnerables y se garantiza el acceso oportuno a medicamentos necesarios y de calidad; y educar a los legisladores y a los que ocupan cargos en el ejecutivo sobre los derechos de los ciudadanos y el marco legal y normativo de Ecuador.

Es un libro conciso pero muy útil para todos los interesados en promover políticas de salud y medicamentos en Ecuador. Utiliza un lenguaje sencillo, por lo que es de utilidad para el público en general. Seguramente si esto se hiciera en otros países de la región encontraríamos una situación parecida, tenemos buenas leyes y normativas pero no se cumplen. Este tipo de documentos pueden ser de gran utilidad para presionar a las autoridades y responsables de los sistemas de salud a que cumplan lo que han prometido a sus ciudadanos, y han ratificado con la firma de convenciones internacionales. Este tipo de documentos deberían distribuirse ampliamente entre la población, los trabajadores de la salud, los políticos y las asociaciones de defensa del consumidor.

Revista de revistas

Políticas de provisión pública de medicamentos en América Latina y el Caribe

Tobar F, *Medicina y Sociedad* 2007;27(2)

Artículo completo disponible en:

http://www.medicinaysociedad.org.ar/publicaciones/25_junio2007/art1Tobar_completo.htm

Se pueden distinguir tres funciones esenciales del Estado en el área de medicamentos: 1) Regular, 2) Informar y 3) Proveer. Estas se complementan con otras funciones que competen a la salud general, por ejemplo la formación de recursos humanos y la promoción de la investigación, así como la vigilancia y fiscalización.

En la actualidad en los países en desarrollo, y en particular en América Latina, hay más población con acceso a cuidados médicos que a medicamentos y la financiación de los medicamentos resulta altamente regresiva e inestable. El mayor desafío actual de la regulación es promover un acceso equitativo a los medicamentos.

Informar es reducir asimetrías de información; el Estado debe actuar como consejero, incentivando prácticas preventivas, el uso racional de las tecnologías médicas y estilos de vida saludables; generando información sobre los medicamentos para los prescriptores como alternativa a la provista por la industria; publicitando los efectos colaterales de los tratamientos, y a través de acciones de promoción de tratamientos no farmacéuticos (Ej.: el ejercicio físico). También por la realización o la difusión

de investigaciones sobre enfermedades y cuadros epidemiológicos así como los efectos y riesgos de los procedimientos médicos.

Proveer significa que el mercado no resuelve todos los problemas. Entonces el Estado se tiene que preocupar también de proveer, por lo menos algunos medicamentos. Es decir, debe velar para que toda la población, y en particular aquellos grupos más vulnerables, puedan disponer de un conjunto restringido de medicamentos esenciales toda vez que los necesiten. Todos los países de América Latina y el Caribe ofrecen algún tipo de provisión gratuita de medicamentos para los pacientes.

En la provisión pública de medicamentos en América Latina han ejercido mucha influencia los préstamos de organismos multilaterales. El Banco Mundial con las Sales de Rehidratación Oral, vitaminas para mujeres embarazadas, antirretrovirales, antibióticos, vacunas, pastillas anticonceptivas y algunos medicamentos contra la malaria y la tuberculosis; el Banco Interamericano de Desarrollo préstamos para la Atención Primaria de la Salud. En general los gobiernos destinan más recursos a la adquisición de medicamentos para sida y tratamientos de alta complejidad, que a la APS.

En América latina son tres los modelos de provisión pública identificados: 1) compras públicas, 2) farmacias oficiales, 3) producción pública. En el trabajo se analizan las ventajas y desventajas de cada uno de estos modelos,

y se dan ejemplos de varios países de América Latina, que han logrado éxitos en hacer llegar los medicamentos a la población que más los necesita.

Investigación clínica en Japón: Caminos para aliviar las trabas reguladoras innecesarias

Traducido por Boletín Fármacos de: Koji Kawakami, Hiroko Yamane, Pesquisa clínica no Japão: caminhos para aliviar cargas regulatórias desnecessárias, *R Eletr de Com Inf Inov Saúde* (RECIIS) 2007;1(1):57-61

Disponible en:

<http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/article/viewFile/44/56>

En la actualidad, para el descubrimiento y desarrollo de medicamentos es fundamental la sinergia entre la ciencia pura, la investigación clínica y la organización de los

ensayos clínicos. En Japón hay un retraso en la respuesta institucional a esta necesidad. Este documento identifica uno de los cuellos de botella en el proceso de regulación japonesa. La investigación clínica realizada por investigadores universitarios y médicos no está integrada en el procedimiento de aprobación de fármacos del gobierno japonés. Por lo tanto, sus esfuerzos y los datos de investigación se disipan.

Los esfuerzos de colaboración entre empresas e investigadores/médicos deberían fomentarse mediante incentivos institucionales, a través de la integración de la universidad y la investigación clínica médica en el proceso de regulación. Con el fin de lograr este objetivo, sería necesario promover el intercambio comercial de la información de los bancos de datos y, a corto plazo, el empleo de los investigadores en los proyectos que conduzcan a la aprobación reglamentaria

Prescripción, Farmacia y Utilización

Investigaciones

Descripción de la información que le brinda el médico al paciente durante el acto de prescripción en Marianao, Cuba

Odalis Rodríguez Ganen¹, Isis Belkis Yera Alós¹, Liuba Alonso Carbonell¹, Ana Julia García Milián¹, Francisco Debesa García¹

¹ Sección de Investigaciones. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Ministerio de Salud Pública. Ciudad de La Habana. Cuba.

Resumen

La carencia de conocimientos y de comprensión de las orientaciones que le brinda el médico al paciente sobre la enfermedad y los fármacos prescritos, es una de las mayores razones por la que los pacientes ambulatorios pueden cometer errores de medicación.

Objetivos: Caracterizar la información relacionada con el problema de salud y el fármaco indicado y describir la calidad de la confección de la receta médica.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo y transversal en dos farmacias comunitarias del Municipio Marianao en Ciudad de La Habana. Los individuos fueron encuestados acerca del conocimiento de su enfermedad, el conocimiento del objetivo del tratamiento, el efecto y posibles reacciones adversas de los medicamentos indicados y el esquema de tratamiento de estos.

Muestra: 361 individuos que acudieron, a adquirir medicamentos, de prescripción facultativa, a dos farmacias del municipio Marianao en Ciudad de La Habana.

Resultados: Tenían conocimiento del diagnóstico el 96% y del objetivo del tratamiento el 80%. Desconocían el efecto y las reacciones adversas el 91,7% y el 85,3% respectivamente. El tiempo en la consulta osciló entre los 10 y los 20 minutos y en la medida en que este disminuye, aumenta la frecuencia de encuestados que desconocen el efecto, la duración del tratamiento y las RAM del medicamento. La ausencia de la dosificación del fármaco (78%) fue el error más frecuente en las recetas.

Conclusiones: Se concluye que las mayores dificultades de la prescripción radican en la información que debe brindarse sobre el efecto farmacológico y las RAM del fármaco prescrito.

Palabras claves: medicamentos, prescripción, información

Introducción

Se plantea que aproximadamente el 50% de los pacientes no cumplen con el tratamiento prescrito de manera correcta, lo cumplen de manera irregular o no lo cumplen, por lo que hay una irregularidad en la adhesión al tratamiento [1]. Indiscutiblemente, un pilar fundamental para lograr la adhesión podría ser, en gran medida, una adecuada prescripción.

La prescripción es el acto en el que el médico expresa el medicamento que debe recibir el paciente, su dosificación, pauta y duración del tratamiento. En ella no sólo se reflejan los fármacos disponibles, sino también la información que se ha diseminado sobre ellos (la que ha llegado al médico y que él ha interpretado) así como las condiciones (tiempo, medios de diagnóstico, patologías prevalentes) en las que se desarrolla la atención médica [2]. Este acto, además de reflejarse en la receta médica, debe acompañarse de una adecuada información oral al paciente.

La carencia de conocimientos y de comprensión de las orientaciones que le brinda el médico al paciente sobre la enfermedad y el fármaco prescrito, es una de las mayores razones por la que los pacientes ambulatorios pueden cometer errores de medicación. De acuerdo a la literatura es más probable que un paciente bien informado se adhiera mejor a su tratamiento, alcance un mejor resultado en la recuperación de su salud y evite errores al momento de medicarse [3,4].

Según plantean varios autores los pacientes no siempre cumplen con los tratamientos, bien porque los profesionales de la salud no le dan posibilidad de hacer preguntas, o el paciente se abstiene de preguntar por timidez o por respeto excesivo al médico [5,6], afirmación que muestra la necesidad de que los profesionales del equipo de salud, incluido el farmacéutico, exploren sobre la información que se brinda al paciente durante la prescripción de los medicamentos. Con el propósito de describir la información que recibe el paciente en la consulta médica durante el acto de la prescripción, sobre el problema de salud y el fármaco prescrito, así como la calidad de la confección de la receta médica, se realizó esta investigación.

Metodología

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en dos farmacias comunitarias del municipio Marianao en Ciudad de La Habana: en la Farmacia Principal de Marianao (FPM), en la cual se dispensan medicamentos que son prescritos fundamentalmente por médicos que dan consultas en consultorios médicos, consultas externas y cuerpo de guardia del policlínico comunitario Carlos J Finlay, y en la Farmacia Hospitalaria Externa del Hospital Carlos J Finlay, unidad a la que acuden a adquirir medicamentos los pacientes que son atendidos en las consultas externas y cuerpo de guardia de dicho hospital.

Para la recogida de la información se encuestó, en al menos tres horas de la mañana y tres horas de la tarde, a las personas que acudieron a estas farmacias a adquirir medicamentos de prescripción facultativa en la última decena del mes de agosto de 2005 hasta completar una muestra de 361 encuestas.

De los 361 encuestados 173 (48,0%) eran pacientes o acompañantes de estos que acudieron a la FPM de Mariano, mientras que 188 (52%) eran provenientes de la Farmacia Hospitalaria Externa del Hospital Carlos J Finlay. La distribución por género y edad se representa en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes según edad y género. Municipio Marianao. Año 2005.

Edad	Mujeres %	Hombres %
0-14	44,4	55,6
15-24	19,2	80,8
25-34	49,2	50,8
35-44	58,3	41,7
45-54	75,5	24,5
55-64	64,9	35,1
≥ 65	77,3	22,7
Total	60,4 (n=218)	39,6 (n=143)

La encuesta se efectuó una vez que le fue expandido el medicamento al usuario de la farmacia que hubiese estado presente en el momento de la prescripción, que diera el consentimiento para responder las preguntas, que fuera mayor de 18 años y que aparentara estar apto psíquicamente. En el caso de los pacientes que acudían con más de una receta el farmacéutico seleccionó, para la encuesta, la receta del fármaco que guardaba una relación más estrecha con el problema de salud que motivó la consulta médica. Por ejemplo, si el paciente tenía una IRA y le mandaban antimicrobiano y antipirético se escogía el antimicrobiano, si tenía una alergia y le prescribían un medicamento sistémico y otro local se escogía el sistémico.

Para una mejor comprensión de los resultados las preguntas de la encuesta fueron organizadas atendiendo a cuatro temas:

- Caracterización de la muestra (edad, género)
- Información recibida sobre el diagnóstico o problema de salud (problema de salud y objetivo del tratamiento).
- Información recibida sobre el fármaco prescrito (identificación del fármaco prescrito, conocimiento del efecto, reacciones adversas e intervalo de administración del fármaco y duración del tratamiento)
- Información escrita en la receta médica (datos generales del paciente y del médico, nombre del medicamento, forma farmacéutica y dosificación).

Los fármacos prescritos se agruparon en grupos farmacológicos según la clasificación que aparece en el Formulario Nacional de Medicamentos del Ministerio de Salud Pública de Cuba [5]. Para identificar la posible asociación entre la información recibida sobre los diferentes aspectos del tratamiento prescrito y la duración de la consulta médica se utilizó la prueba de Ji Cuadrado.

Resultados

Información recibida sobre el diagnóstico o problema de salud y el objetivo del tratamiento prescrito

La Tabla 2 muestra la distribución de encuestados según información recibida sobre el diagnóstico o problema de salud y el conocimiento del objetivo del tratamiento por unidad asistencial.

Se identificaron 118 problemas de salud, de ellos 22,7% (82 casos) eran por infección respiratoria alta (IRA); 19,7% (71) correspondían a afecciones músculo esqueléticas; 8,9% (32), 8,5% (31) y 8,0% (29) eran afecciones dermatológicas, cardiovasculares y gastrointestinales respectivamente; 6,1% (22) pacientes recibieron prescripciones por trastornos psiquiátricos; 5,0% (18) por afecciones bucales. Afecciones urológicas y enfermedades alérgicas, ambas con 3,6% (13). Se identificaron otros trastornos de salud los cuales estuvieron menos representados.

Tabla 2. Distribución de pacientes según unidad asistencial y conocimiento del del problema de salud y objetivo del tratamiento. Municipio Marianao. Año 2005.

Información recibida sobre el problema de salud		Unidad Asistencial	
		Policlínico	Hospital
		%	%
Conocimiento del problema de salud	Sí	93,1	99,4
	No	6,9	0,6
Conocimiento del objetivo del tratamiento	Sí	76,6	83,8
	No	23,4	16,2
Total		100,0 (n=188)	100,0 (n=173)

Información recibida sobre el fármaco prescrito

Según grupos farmacológicos el 27,1% (98) de las 361 prescripciones de medicamentos pertenecía al grupo de analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). De este grupo, dipirona fue el fármaco más prescrito, seguido de ibuprofeno, kogrip (paracetamol + maleato de clorfenamina) y piroxican. Los de menor indicación fueron paracetamol y naproxeno. Los antiinfecciosos representan un 27,1% (89) de las prescripciones; dentro de ellos los más prescritos fueron penicilina rapilenta (12,9% de los pacientes a los que se les prescribió antiinfecciosos), seguida de la amoxicilina (8,6%) y co-trimoxazol (6,5%).

Los psicofármacos ocuparon la tercera posición con 7,2% (26) prescripciones, seguido de los medicamentos para afecciones gastrointestinales con 6,9% (25) y los

antialérgicos con 6,1% (22). Los medicamentos identificados para las afecciones dermatológicas, cardiovasculares y las vitaminas y minerales representaron cada uno un 5,5% (20). El resto de los medicamentos identificados representaban porcentajes inferiores al 5%.

La distribución porcentual de encuestados según la información recibida sobre el fármaco prescrito y aspectos del tratamiento (información sobre el efecto, la duración del tratamiento, las reacciones adversas y el intervalo de administración) mostró que el 91,7% (331) no recibió información sobre el efecto del medicamento y el 89,5% (323) no recibió información concerniente a posibles reacciones adversas (Tabla 3). El 38,8% (140) no recibió información sobre la duración del tratamiento y al 1,1% (4) no se le comunicó el intervalo de administración.

Tabla 3. Distribución de pacientes según la información recibida sobre el medicamento prescrito y la frecuencia de la prescripción del mismo. Municipio Marianao. Año 2005.

Información recibida sobre el medicamento		Frecuencia de la prescripción (en %)	
		1ª vez (n=108)	Más de una vez (n=253)
Efecto	Sí	8,3	8,3
	No	91,7	91,7
	Total	100,0	100,0
Duración del tratamiento	Sí	68,5	58,1
	No	31,5	41,9
	Total	100,0	100,0
Reacciones adversas	Sí	7,5	11,9
	No	92,5	88,1
	Total	100,0	100,0
Intervalo de administración	Sí	99,0	98,8
	No	1,0	1,2
	Total	100,0	100,0

Al relacionar la información recibida sobre el tratamiento prescrito con la frecuencia de prescripción del medicamento (número de veces que el mismo medicamento había sido prescrito al paciente) se observó que de los 361 pacientes encuestados, 108 (29,9%) recibían por primera vez el medicamento que se le

prescribió en esta ocasión y 253 (70,1%) ya tenían experiencia en el uso del mismo (Tabla 3). De los 331 encuestados que no recibieron información sobre el efecto, a 99 (91,7 %) se le prescribió el fármaco por primera vez y de los 323 que no recibieron información sobre las RAM, 100 (92,5%) también recibían la prescripción por primera vez. La Tabla 4

relaciona la información que brinda el médico sobre el fármaco (en la que se incluye los mismos aspectos anteriores excepto el intervalo de administración), con la duración de la consulta médica. Dicha Tabla muestra que

159 pacientes fueron atendidos en menos de 10 minutos, 128 entre 10 y 20 minutos y que 74 fueron vistos en un tiempo mayor de 20 minutos.

Tabla 4. Distribución de pacientes según la información recibida sobre el medicamento prescrito y duración de la consulta médica. Municipio Mariano. Año 2005.

Información recibida sobre el medicamento		Duración de la consulta médica (minutos)			
		< de 10 % (n=159)	10-20 % (n=128)	> de 20 % (n=74)	
Efecto	Sí	6,9	10,1	8,1	X ² = 0,98 p = 0,612
	No	93,1	89,8	91,9	
	Total	100,0	100,0	100,0	
Duración del tratamiento	Sí	52,8	65,6	71,6	X ² = 9,13 p = 0,01
	No	47,2	34,4	28,4	
	Total	100,0	100,0	100,0	
Reacciones adversas	Sí	8,8	10,9	13,5	X ² = 1,72 p = 0,42
	No	91,2	89,1	86,5	
	Total	100,0	100,0	100,0	

No existieron diferencias significativas entre la duración de la consulta médica y la información que se le brinda al paciente sobre el efecto del medicamento. De los 159 pacientes que fueron atendidos en menos de 10 minutos el 93,1% no recibió información sobre este aspecto, cifra similar a los que su duración fue entre 10 y 20 minutos (89,8% y más de 20 minutos (91,9%). (p=0,612) (X² = 0,98).

Similar comportamiento se observó entre la información recibida sobre las reacciones adversas al medicamento (RAM) y la duración de la consulta. Más del 80% de los pacientes no recibieron información sobre este aspecto independientemente del tiempo de duración de la consulta, constatándose estadísticamente la no asociación entre ambas variables (X² = 1,72) (p=0,42).

Sin embargo, entre la información ofrecida sobre la duración del tratamiento y de la consulta médica, se aprecia que en la medida que aumenta la duración de esta última se incrementa el porcentaje de pacientes que recibe información sobre este acápite, asociación estadísticamente significativa (X²=9,13) (p=0,01).

Información escrita en la receta médica

Los datos del paciente y la forma farmacéutica fueron aspectos que estuvieron presentes en todas las recetas revisadas y el aspecto que estuvo ausente en el mayor porcentaje de recetas fue la dosificación del fármaco (77,8%) (Tabla 5).

Tabla 5. Distribución de pacientes según la información escrita en la receta médica. Municipio Mariano. Año 2005.

Datos contenidos en la receta médica (n=361)	Sí (%)	No (%)
Datos del paciente	100,0	0
Datos del médico	98,3	1,4
Forma farmacéutica	100,0	0
Dosificación del fármaco	22,2	77,8

El 90,8% de las prescripciones se realizaron por nombre genérico. Fueron prescritos por nombre comercial el 9,2%. Los fármacos más frecuentemente prescritos por nombre comercial fueron: dipirona (Duralgina) con el 33,0% difenhidramina (Benadrilina) con el 30,5%; co-trimoxazol (Sulfáprin) y metilbromuro de homatropina (Novatropin) con el 15,1% y el 12,1% respectivamente.

Discusión

El tema de la información que brinda el médico al paciente en la consulta médica ha sido muy poco abordado en las investigaciones nacionales, por lo que consideramos oportuno divulgar sus resultados a pesar de sus limitaciones (muestra pequeña y poca duración de la investigación) ya que dan una idea de la relación médico paciente en el contexto del país.

Información recibida sobre el diagnóstico o problema de salud y el objetivo del tratamiento prescrito

Para que los tratamientos prescritos se cumplan adecuadamente, los pacientes deben comprender su diagnóstico o problema de salud [7]. Está demostrado que la decisión de abandono del tratamiento médico puede incrementarse si la información facilitada a los enfermos es insuficiente, si la alianza terapéutica entre médico y paciente es pobre, o si falta comprensión de la propia enfermedad [8,9], situación que puede hacerse más evidente en el caso de las enfermedades crónicas, las cuales cursan con largos períodos de tratamiento. Así lo constata un estudio en el que se indaga sobre los factores determinantes del cumplimiento terapéutico en adultos mayores hipertensos, en el que quedó residualmente comprobado que conocer la HTA determina el cumplimiento terapéutico, conocimiento que en el adulto mayor debe ser permanentemente reforzado, considerando las capacidades cognitivas, el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y las percepciones de la enfermedad [10].

En el presente estudio, de manera general, las personas encuestadas refirieron haber recibido información sobre el diagnóstico o el problema de salud que motivó la consulta médica, siendo más beneficiados los pacientes provenientes del hospital (99%) que los atendidos en el policlínico (93%). Este resultado es semejante al obtenido en un estudio realizado en 162 centros de salud de España, donde el 94% de los pacientes considera suficiente la información que recibe del médico sobre el problema de salud [11].

Información recibida sobre el fármaco prescrito

Al paciente no se le debe considerar un mero cumplidor de las prescripciones médicas, sino una persona que toma decisiones y con la cual el médico debe establecer una alianza para lograr la adhesión de los tratamientos farmacológicos. La buena comunicación verbal y una información escrita en un lenguaje comprensible para el paciente, son estrategias que pueden disminuir errores de medicación y potenciar la adherencia al tratamiento. La información verbal y escrita se debe utilizar asociadas y tienen más impacto cuando se acompañan de otras medidas [5].

En cuanto a la información recibida sobre el fármaco prescrito el aspecto sobre el que más énfasis hace el médico es en el intervalo de administración, resultado que fue menos favorable en el efecto del medicamento, las RAM y la duración del tratamiento. En este estudio una quinta parte de los pacientes refirieron no haber recibido información sobre el efecto del fármaco prescrito, cifra que fue superior entre los pacientes atendidos por médicos del policlínico.

En un estudio cualitativo realizado en Cuba en el que se indagó sobre el cumplimiento e incumplimiento del tratamiento antihipertensivo desde la perspectiva del paciente, se encontraron múltiples causas que conllevaban al incumplimiento entre las que se destacan

las cuestiones que tienen que ver con la organización de los servicios de salud, la situación específica del paciente, algunas características del tratamiento, los recursos económicos para realizar el tratamiento dietético y las redes de apoyo familiar necesarias para asumir el rol de enfermo. El acápite relacionado con la información del médico solo fue expresado en uno de los ocho grupos nominales convocados para la investigación [12].

Llama la atención que las reacciones adversas que puede ocasionar el medicamento prescrito prácticamente no son informadas, quizás sea porque los médicos consideran como reacciones leves y de poca importancia las referidas a las molestias gastrointestinales, al igual que las relacionadas con dolores de cabeza, fatiga, ligeros dolores musculares, cambios en el patrón del sueño y malestar. Sin embargo, dichas reacciones pueden ser preocupantes para quienes las experimentan y pueden ser motivo de incumplimiento del tratamiento. Además, si el paciente siente los efectos de la medicación como una disminución en su calidad de vida, es posible que no colabore con el plan terapéutico prescrito y no se alcancen los objetivos del tratamiento [13].

En este estudio solamente en un pequeño número de encuestados se constató información sobre las RAM, y los medicamentos en los que con mayor frecuencia los encuestados refirieron haber recibido esta información fue en los analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (34,2%) y en los antiinfecciosos (31,6%), quizás porque son los que se prescribieron con mayor frecuencia.

En el resto de los grupos farmacológicos, el conocimiento de RAM en los encuestados era pobre o nulo en algunos casos. Por ejemplo, de los que recibieron prescripciones de vitaminas y minerales, de gastrointestinales, psicofármacos, dermatológicos y cardiovasculares entre un 90 y un 95% de los casos no recibieron información. Por otro lado, de los medicamentos agrupados como hormonas, endocrinos y anticonceptivos, anticonvulsivantes, diuréticos, dispositivos/cremas vaginales, oftalmológicos, relajantes musculares, inmunológicos y medicamentos para otorrinolaringología, a ningún paciente se le comunicó información sobre las reacciones adversas del fármaco prescrito.

Supuestamente los efectos adversos de un medicamento aparecen reflejados en el prospecto. Pero en muchas ocasiones, o el medicamento carece del prospecto, o este está escrito en un lenguaje que no es el más adecuado para la comprensión del paciente, o aparece en él una larga lista de efectos indeseables que puede ocasionar temor al paciente y éste decida no tomar el medicamento. Estas son razones más que suficientes para comprender la necesidad de que durante la prescripción y la dispensación, médico y farmacéutico brinden al paciente la información necesaria y adecuada sobre las reacciones adversas del medicamento. El médico y el farmacéutico, este último por formar parte también del equipo de salud, deben explicarle al paciente que cuando aparecen los

efectos adversos, la mayoría de las veces son leves o moderados, y desaparecen frecuentemente en el transcurso del tratamiento y que de aparecer algún efecto inesperado debe comunicarlo inmediatamente al médico.

Un análisis sobre la duración aproximada de la consulta médica y el conocimiento del paciente sobre el fármaco prescrito, mostró que el mayor porcentaje de pacientes que no recibió información sobre el efecto del medicamento fue atendido por el prescriptor en intervalos de tiempo menores de 10 minutos y entre 10 y 20 minutos, mientras que más de la mitad de los encuestados a los que no se le comunicó el período de tiempo de administración del fármaco fueron atendidos en menos de 10 minutos [19].

Solamente una minoría de los encuestados recibió información sobre las posibles reacciones adversas del medicamento indicado, frecuencia que fue mayor cuando disminuyó el tiempo de la consulta a 10 minutos. De manera general se observó que en la medida en que disminuye el tiempo de la consulta médica, aumenta la frecuencia de encuestados que desconocen el efecto, la duración del tratamiento y las RAM del medicamento.

No cabe duda que la información sobre la dolencia del paciente, así como su plan terapéutico, es una labor propia del médico, y como todos sabemos, se precisa de una visita médica tranquila y sosegada, para que el paciente salga de la consulta con las ideas claras, pero por determinadas razones no siempre esto puede cumplirse. Una de las vías para “resolver las dudas planteadas por el usuario o las carencias de información detectadas por el farmacéutico”, en cuanto a la farmacoterapia se refiere, pudieran quedar resueltas a través de la Atención Farmacéutica durante la dispensación de los medicamentos [14].

La Atención Farmacéutica cobra gran importancia en los casos en los que debe hacerse un seguimiento terapéutico personalizado. Dicho seguimiento es la práctica profesional en la que el farmacéutico se responsabiliza de las necesidades del paciente relacionadas con los medicamentos mediante la detección, prevención y resolución de problemas relacionados con la medicación (PRM), de forma continuada, sistematizada y documentada, en colaboración con el propio paciente y con los demás profesionales del sistema de salud, con el fin de alcanzar resultados concretos que mejoren la calidad de vida del paciente [14].

Por ejemplo, en las enfermedades crónicas que requieren largos períodos de tratamiento, los pacientes adquieren los medicamentos para esas afecciones mediante la tarjeta control, mecanismo creado por el Sistema Nacional de Salud para el control de los medicamentos. Mediante este sistema se emite la prescripción en un certificado el cual tiene validez aprobada hasta un año y renovable cada vez que se requiera para la prescripción de medicamentos. En el año 2000 existían en Cuba aproximadamente 1.500.000 pacientes a los cuales se les prescribió algún medicamento de los que se expenden por el sistema de tarjeta control [15]. Por lo menos este

número de certificados será emitido cada año con este fin y consideramos que la tendencia debe ser al incremento, motivado por el mayor conocimiento que se va alcanzando de los pacientes en la comunidad. Lo que queremos resaltar es que con este sistema no solo se evitan visitas al médico, sino que el número de visitas a la farmacia serán al menos, una vez al mes. De existir el farmacéutico y estar establecida la Atención Farmacéutica, estas visitas a la farmacia podrían aprovecharse para realizar un seguimiento terapéutico personalizado.

Información escrita en la receta médica

Según expresa el Formulario Nacional de Medicamentos, toda prescripción médica debe efectuarse expresando en la receta médica el nombre genérico del medicamento, la concentración del fármaco, la forma farmacéutica y el número de unidades prescritas [3], y lo ampara la Resolución Ministerial N° 280 (Programa Nacional de Medicamentos. V versión. Ministerio de Salud Pública de Cuba, 2007).

En el presente estudio la dosificación de la especialidad farmacéutica prescrita fue el error más frecuente, deficiencia que puede traer como consecuencia que en el caso de fármacos con presentaciones por más de una dosis, se rechace la receta en la farmacia y el usuario debe retornar nuevamente al médico para la corrección de la misma o se expenda un fármaco con una dosificación que no es la que el paciente debe recibir para su problema de salud. El prescribir un medicamento con un nombre que después es diferente del impreso en el estuche que lo contiene, puede traer confusión para el paciente en el momento de su consumo y disminuir la adherencia al tratamiento. Es por ello que la OMS y la OPS recomiendan, que los medicamentos deban prescribirse por nombre genérico o por su denominación común internacional (DCI), por ser la que nombra al medicamento por su principio activo y ser conocida y divulgada en los medios científicos y académicos [16].

En Cuba, los medicamentos se comercializan, se divulgan, se prescriben y dispensan por su DCI, por lo cual, como era de esperarse, en este estudio sólo una minoría de los medicamentos prescritos aparece con el nombre comercial (9%) prevaleciendo las combinaciones a dosis fijas. En relación a la información escrita en la receta médica los resultados son los esperados, puesto que existe una red nacional de farmacoepidemiología que controla, a través de los comités farmacoterapéuticos de forma sistemática, el cumplimiento de las normas que rigen el llenado de la receta médica.

De manera general, la mayoría de los pacientes conocía el diagnóstico de su afección, sin embargo, no todos recibieron información sobre el objetivo del tratamiento, el efecto del medicamento y las reacciones adversas de este, aspecto que puede influir de manera negativa, en la adhesión al tratamiento, sobre todo si recibe la prescripción por primera vez. El tiempo que estuvieron los pacientes en la consulta osciló entre los 10 y los 20 minutos y se observó una tendencia a que cuando el

tiempo en consulta disminuye aumenta la frecuencia de encuestados que desconocen el efecto, la duración del tratamiento y las reacciones adversas del medicamento. En cuanto a la confección de las recetas médicas, la ausencia de la dosificación del fármaco fue el error más frecuente.

Teniendo en cuenta estos resultados consideramos que, por lo general, el médico centra su atención en la relación paciente-enfermedad, mientras que se observa un vacío de atención al binomio paciente-medicamento. Supuestamente este vacío debería ser cubierto por el farmacéutico, profesional formado en farmacoterapia y estratégicamente situado para manejar una información amplia, compleja y específica, que permite educar a los ciudadanos en el uso eficiente de los medicamentos, además de resolver o evitar los problemas relacionados con los mismos [17].

Sin embargo, pudimos observar que en ambas unidades el expendio del medicamento no se acompaña de la dispensación de información. De manera general, la acción de este profesional se circunscribe, con frecuencia, al trabajo con el medicamento: al control de lotes, vencimiento, control de estupefacientes, chequeo de producciones dispensariales, etc. quizás porque no se aprovecha su formación para que funja como un promotor o educador del uso adecuado de los medicamentos la comunidad y otros aspectos de la salud [18].

Es sabido que, de manera general, uno de los mayores problemas de la farmacia comunitaria es la ausencia de los profesionales farmacéuticos. A esto se le agrega la falta de reconocimiento del farmacéutico por los médicos de familia, falta de orientación clínica para la atención primaria de salud, dificultades en el acceso de información sanitaria de pacientes, y un entendimiento de la farmacia como lugar de venta de medicamentos [19,20].

Ha sido política del Ministerio de Salud Pública incluir al licenciado en Ciencias Farmacéuticas como parte integrante del equipo de salud, para que cumpla su función como dispensador de atención sanitaria, consejero y colaborador en la decisión y análisis de la terapéutica y realizar evaluaciones de conjunto con el equipo de salud sobre la calidad de la prescripción, entre otras actividades. Hace unos años con el surgimiento de las farmacias principales municipales en el país, se dieron algunos pasos hacia la integración del farmacéutico de la comunidad al equipo de salud. También se han venido realizando, desde el punto de vista docente, un grupo de actividades para ampliar la visión que sobre la salud tienen estos profesionales, tanto en el Diplomado de Servicios Farmacéuticos, como en la Maestría en Farmacia Clínica posgrados en los que se le brindan las herramientas necesarias para su integración al equipo de salud de una forma óptima [18]. Pero, a pesar de estas acciones, este profesional está muy lejos de brindar el aporte que de él se espera y sigue quedando vacío, en múltiples ocasiones, el binomio paciente-medicamento.

Correspondencia a: Odalis Rodríguez Ganen, Ave 47 N° 11611 e/ 116 y 118, Marianao. Ciudad de La Habana. Cuba

E-mail: odalis.rdguez@infomed.sld.cu y odalis@mcdcf.sld.cu

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. *Guía de la Buena Prescripción*. Programa de Acción sobre Medicamentos Esenciales. Ginebra; 1994.
2. Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. *Formulario Nacional de Medicamentos*. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006; 359.
3. Acción Internacional para la Salud. La vida y la salud en peligro. *Boletín AIS-LAC* (Perú) No 67, mayo 2003.
4. Organización Mundial de la Salud. *Promoción del uso racional de medicamentos: componentes actuales. Perspectivas políticas sobre medicamentos de la OMS*. Ginebra; 2002.
5. Arnau JM, Laporte JR: Promoción del uso racional de medicamentos y preparación de guías farmacológicas. En Laporte JR y Tognoni G (compiladores) *Principios de epidemiología del medicamento*. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas Masson; 1993; 49-52.
6. Jirón M. Estrategias para mejorar la adherencia a los tratamientos (documento sin publicar 2005). Disponible en: http://www.plataforma.uchile.cl/fg/semestre1/_2003/medicam/modulo3/clase3/doc/clase_03.doc
7. Palop V, Martínez I. Adherencia al tratamiento en el paciente anciano. *Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud* 2004;28(5) Disponible en: http://www.msc.es/biblioPublic/publicaciones/docs/vol28_5adherenciaTtoPacienteAnciano.pdf
8. García MA. Relación médico-paciente: adherencia al tratamiento en enfermedades crónicas. Fundación Escuela para la Formación y Actualización en Diabetes y Nutrición, abril 2007. Disponible en: http://www.fuedin.org/ArticulosDestacados/Sub_07/Art_04_07.htm
9. Sánchez A. El problema de la adherencia al tratamiento de la osteoporosis. *Revista Médica de Rosario* 2006;72(2):57-62.
10. Mendoza S, Muñoz M, Meriño JM et al. Factores determinantes de cumplimiento terapéutico en adultos mayores hipertensos. *Rev Méd Chile* 2006; 134(1):65-71. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&id=s0034-98872006000100009&lng=es&nrm=iso
11. Fernández B, Parejo R, P. Gutiérrez F. Fernández G. Alejandro L y López de Castro F. La información al paciente y su participación en la toma de decisiones clínicas. *Atención Primaria* 2004; 33(7):361-7.
12. Martín L, Bayarre H, La Rosa Y, Orbay MC, Rodríguez J, Vento F, Acosta M. Cumplimiento e incumplimiento del tratamiento antihipertensivo desde la perspectiva del paciente. *Rev Cubana Salud Pública* 2007; 33(3). Disponible en:

- http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662007000300013&lng=es&nrm=iso
13. MSD. Reacciones adversas a los fármacos. En: *Manual Merck de información médica para el hogar*. 2005. Disponible en: http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_02/seccion_02_010.html
 14. Atención Farmacéutica. *Revista del Ilustre Colegio Oficial de Médicos de Cuenca* 2003; 57. Disponible en: http://www.comcuenca.org/REVISTA/BOL57/atencion_farma.pdf
 15. Sansó FJ, Vergara E, Pérez J y Hernández A. Propuesta de modelo para la prescripción de medicamentos controlados por tarjeta. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2000; 16(4):322-8 http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16_4_00/mgi02400.htm
 16. Sánchez CA. Comercialización, prescripción y dispensación de medicamentos con nombres genéricos en Cuba: un enfoque regulador. *Rev Cubana Farm*. 2003; 37 (2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75152003000200007&script=sci_arttext&lng=es#cargo
 17. García MP, Cortijo S, Escobar I, Ferrari JM, Herreros de Tejada A. Programa de educación sanitaria para pacientes externos del hospital. *Rev OFIL* 2003; 13(4):21-28.
 18. Debesa F. El farmacéutico y la salud pública. *Rev Cubana Farm* 2006; 40(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_1_06/far11106.htm#autor
 19. Torres A. Errores en la medicación: función del farmacéutico. *Rev Cubana Farm* 2005; 39 (2):1-1. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000200011&lng=pt&nrm=iso
 20. Sedeño C, Arbezú MA, Fernández R, Fernández SA. Actividad del farmacéutico hospitalario: su incidencia sobre el personal médico. *Rev Cubana Farm* 2000; 34(1):19-24.

¿Se utilizó de forma razonable Cefepime y Meropenem en el Hospital “Calixto García” (La Habana) durante el 2006?

Ismary Alfonso Orta, Bárbaro Pérez Hernández y Teresa Rodríguez Fernández.

Resumen

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos (EUM) del tipo prescripción - indicación, descriptivo y retrospectivo. Durante el periodo estudiado 82 pacientes en el Hospital recibieron tratamiento con fármacos cefepime y meropenem, el 54,9 % de estos se correspondieron con el sexo masculino y 51,2 % se correspondían con las edades geriátricas, 69 casos (84,1%) provenían de servicios de atención al grave. Las sepsis respiratorias asociadas o no a ventilación (29,6 %) fueron las patologías que motivaron un mayor uso de estos tratamientos. La *Pseudomona aeruginosa* se aisló en un 34,7 % los pacientes con estudios microbiológicos. El 52,5 % de los pacientes tratados recibieron una dosis diaria de dos gramos repartidos en dos intervalos de cefepime. Como conclusión la mayoría de los tratamientos fueron evaluados según dosis utilizadas como adecuados y más de la mitad de los pacientes se trataron sólo por siete días. Previamente a la administración del cefepime o el meropenem se administraron casi tres tratamientos antibióticos en promedio a los pacientes.

Objetivo General

Evaluar el uso terapéutico de los antimicrobianos cefepime y meropenem en el Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez” en el año 2006. Estos dos medicamentos representan una proporción elevada del gasto (Ver Anexo 1)

Objetivos Específicos

1. Caracterizar por edad, sexo, y servicio a los pacientes que utilizaron los antimicrobianos cefepime y meropenem en el Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez” en el año 2006.
2. Identificar las patologías que fueron causa de prescripción de los fármacos.
3. Determinar el uso de la microbiología en estos pacientes, así como los gérmenes y la resistencia a estos fármacos.
4. Evaluar el esquema terapéutico utilizado para cada fármaco en los pacientes y el tratamiento antimicrobiano previo a su indicación.

Cefepime (Maxipime): Es una cefalosporina de cuarta generación, bactericida, con actividad sobre bacterias Gram positivas, similar a cefotaxima, y sobre bacilos gram negativos comparables a ceftazidima. Tiene excelente penetración a bacterias gram negativas y baja afinidad por b-lactamasas. La vida media es de dos horas (dosificación cada 12 h), tiene excreción renal de ~80%. Las reacciones adversas son poco frecuentes. Se utiliza en el tratamiento empírico de episodios de neutropenia febril, neumonía nosocomial, infecciones intraabdominales y otros cuadros infecciosos graves.

Meropenem (Meronem): Es un carbapenémico bactericida, con excelente penetración dentro de las bacterias, con alta afinidad por las proteínas de unión de la penicilina (penicillin-binding proteins, o PBPs) y muy estable frente a b-lactamasas de bacilos gram negativos. Se excreta por vía renal (requiere ajuste de dosis en

insuficiencia renal), vida media de una hora y no es degradado por la dihidropeptidasa-1 tubular renal (no requiere adicionarle inhibidor como cilastatina). Se hemodializa. Es activo frente a cócáceas gram positivas (menos que imipenem), bacilos gram negativos (igual o superior a imipenem) y anaerobios. Está indicado en neumonía, meningitis bacteriana aguda, infecciones intraabdominales, infecciones urinarias, bacteriemia y episodios de neutropenia febril en pacientes con cáncer. Los efectos adversos más frecuentes son hipersensibilidad, diarrea por *Clostridium difficile* y tiene una mucho menor incidencia de convulsiones.

Método

Se realizó un estudio de utilización de medicamentos (EUM) del tipo prescripción - indicación, descriptivo y retrospectivo en el Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”, durante el año 2006. Se trabajó con el universo de estudio, el cual estuvo constituido por todos los pacientes que recibieron tratamiento antimicrobiano con los fármacos cefepime y meropenem en el período de estudio. Para dar salida a los objetivos propuestos se operacionalizaron las siguientes variables:

Definición	Tipo de variable	Escalas / Concepto	Indicador
Edad	Cuantitativa continua discretizada	Número real en años que representa el tiempo de vida del paciente	% en cada grupo de edad
Sexo	Cualitativa dicotómica	Masculino, Femenino	%
Servicio	Cualitativa Politómica	Unidad de Terapia Intensiva (UTI), Unidad de Cuidados Intermedios (UCIM), Unidad de Cuidados Intermedios Quirúrgicos (UCIQ), Nefrología, Salas abiertas	%
Diagnóstico	Cualitativa Politómica	Sepsis Respiratoria intrahospitalaria; Sepsis Hematógena; Sepsis Intraabdominal; Sepsis de Herida Quirúrgica; Sepsis SNC Post-quirúrgicas; Endocarditis Bacterianas; Infecciones Urinarias: Intrahospitalarias; Sepsis de Piel; Shock Séptico; Otros	%
Uso Microbiología	Cualitativa dicotómica	Si, No	%
Clasificación muestra cultivo	Cualitativa dicotómica	Monobacteriano: Positivo a una sola bacteria Polibacteriano: Positivo a más de una bacteria	%
Bacteria aislada	Cualitativa Politómica	Tipo de bacteria	%
Patrón de sensibilidad	Cualitativa Politómica	Sensible; Resistente (acorde al patrón de sensibilidad descrito en el antibiograma)	%
Antimicrobiano Administrado	Cualitativa dicotómica	cefepime, meropenem	
Esquema terapéutico medicamentos 2006	Cualitativa dicotómica	Patrón de referencia: Formulario nacional de ADECUADO: se corresponde con los criterios emitidos en el Formulario Nacional de medicamentos 2006 (indicaciones, posología) INADECUADO: No se corresponde con los criterios emitidos en el Formulario Nacional de medicamentos 2006 (indicaciones, posología). Anexo 2	%
Duración del tratamiento	Cuantitativa Discretizada	Número real	%

Recolección de la información

La información se obtuvo del registro de casos de la Comisión de Antibióticos del Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”, año 2006 y revisión de las Historias Clínicas de cada uno de los pacientes incluidos en el estudio.

Para la recogida de la información se confeccionó un cuestionario (anexo 3) que contenía las variables del estudio, y para el vaciamiento de la información se utilizó una base de datos previamente diseñada en función de los objetivos del estudio, la cual se automatizó en la aplicación Excel y fue interrogada

posteriormente para permitir el llenado de las tablas previamente diseñadas para satisfacer los objetivos.

Análisis estadístico

Contrastamos las hipótesis estadísticas de igualdad entre porcentajes para las variables sexo y edad mediante la prueba de una proporción simple en comparación con un valor proporcional hipotético (en todos nuestros casos, 50%); y la de los porcentajes de pacientes clasificados según distintas categorías a través de la de diferencia entre proporciones en categorías mutuamente excluyentes en el caso del servicio de dónde procedía cada paciente y al número de patologías que habían presentado.

El nivel de significación utilizado para todas las hipótesis estadísticas fue de 0,05.

Resultados

Durante el periodo estudiado, 7.572 pacientes utilizaron antimicrobianos sistémicos, de ellos 82 pacientes recibieron tratamiento antibiótico con fármacos de última generación como cefepime y meropenem, lo que

representó el 1,08%. El 54,9% eran de sexo masculino y el 45,1% femenino. Contrastamos la hipótesis estadística nula de igualdad de ambos porcentajes, encontrando un valor de $Z = 0,887$, con una probabilidad asociada de 0,1874, por lo que no podemos rechazarla, e interpretamos este resultado como una consecuencia de que las proporciones en cuanto al sexo fueron semejantes en nuestro estudio.

El Cuadro 1 muestra que el 51,2% de los pacientes tratados con cefepime y meropenem se correspondían con las edades geriátricas, seguidos por el grupo entre 31 y 59 años en un 35,4%. El total de los dos grupos menores a los 60 años agruparon al 48,8% de los pacientes.

Contrastamos la hipótesis de igualdad entre el porcentaje de pacientes de 60 o más años a través de la prueba de una proporción simple en comparación con un valor proporcional hipotético, encontrando un valor de $Z = 0,217$, con una probabilidad asociada de que ese valor hubiera sido hallado por casualidad tan alta como 0,4140, por lo que consideramos que la mitad de los pacientes en los que se usaron estos antibióticos en el año considerado pertenecían a la tercera edad.

Cuadro 1. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según edad. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Edad	Nº	%
15 – 30 años	11	13,4
31 – 59 años	29	35,4
≥ 60 años	42	51,2
TOTAL	82	100

El Cuadro 2 muestra la distribución de los pacientes según servicio de procedencia. Podemos observar como 69 casos (84,1%) provenían de servicios de atención al grave, es decir salas cerradas, destacándose el servicio de nefrología con un 31,9% seguido por la unidad de terapia intensiva (UTI) en un 20,3%. En los servicios abiertos solo 13 casos recibieron el tratamiento en el año de estudio, representando el 15,8% del total. El contraste de la hipótesis estadística nula de igualdad entre las proporciones de pacientes provenientes de servicios

cerrados y abiertos arrojó un valor de $Z = 8,491$, con una probabilidad de haber sido obtenido por azar tan pequeña como $1,023 \times 10^{-17}$, muchísimo menor que el nivel de significación que elegimos (0,05), y que nos permite interpretar que la proporción de pacientes que utilizaron estos dos antibióticos que provenían de servicios cerrados fue realmente mayor que la de los que los usaron proviniendo de servicios abiertos, lo cual es razonable según los criterios que se siguen para ingresar a los pacientes a uno u otro tipo de servicio.

Cuadro 2. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según Servicio de procedencia. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

	Servicios de Procedencia					
	Salas Abiertas	Salas Cerradas				
	13	UTI	UCIM	UCIQ	Nefrología	Post NC
Número		14	13	12	22	8
%	15,8	20,3	18,8	17,4	31,9	11,6

La distribución según el número de patologías que motivaron la indicación médica de cefepime y meropenem muestra que predominaron en pacientes con una sola patología representando el 65,9%, aunque hay que destacar que el 34,1% de los pacientes presentaba más de un diagnóstico infeccioso (Cuadro 3). El contraste de la hipótesis estadística nula de igualdad entre ambas proporciones (prueba de diferencia entre medias de categorías mutuamente excluyentes en un

grupo) dio como resultado un valor de $Z = ,037$, con una probabilidad asociada de haber sido encontrado por casualidad igual a $1,194 \times 10^{-3}$, menor al nivel de significación utilizado por nosotros para todas las pruebas y que nos permite interpretar que la cantidad de pacientes a quienes se administraron estos antibióticos y que presentaban una sola enfermedad es estadísticamente mayor que el número de los que tenían más de una enfermedad.

Cuadro 3. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según número de patologías que motivaron la indicación. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Nº Diagnósticos	Nº pacientes	%
1-Diagnóstico	54	65,9
2-Diagnósticos	18	21,9
3-Diagnósticos	10	12,2
TOTAL	82	100

El Cuadro 4 muestra que en todos los pacientes en los que se utilizó el tratamiento antimicrobiano con cefepime y meropenem eran portadores de sepsis nosocomiales que afectaban a diferentes órganos, destacándose en primer lugar las sepsis respiratorias asociadas o no a ventilación (29,6 %), seguidas de las

hematógenas y las intraabdominales en un 18,4 % y 16,3 % respectivamente. Es importante destacar que la magnitud y severidad de estas patologías siempre comprometía la vida del paciente; cinco casos (5,1 %) eran de endocarditis bacteriana y tres pacientes (3,1%) tenían shock séptico.

Cuadro 4. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según diagnóstico. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Diagnósticos	Nº	%
Sepsis Respiratorias Intrahospitalarias	29	29,6
Sepsis Hematógenas Intrahospitalarias	18	18,4
Sepsis Intraabdominal	16	16,3
Sepsis Herida Quirúrgica	9	9,2
Sepsis del SNC post- quirúrgica	9	9,2
Endocarditis Bacteriana	5	5,1
Infección Urinaria Intrahospitalaria	5	5,1
Sepsis Piel Intrahospitalaria	4	4,1
Shock Séptico	3	3,1

El Cuadro 5 destaca que el 30,5 % de los casos (casi la tercera parte de los tratados) recibieron tratamiento empírico pues en ellos no se realizó estudio

microbiológico. También es interesante destacar que 27 pacientes (32,9%) presentaron sepsis polimicrobianas.

Cuadro 5. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según utilización de la microbiología. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Uso de microbiología	Nº	%	
NO	25	30,5	
SI	1 germen	30	36,6
	2 gérmenes	14	17,1
	3 gérmenes	10	12,2
	Más de 3	3	3,6
TOTAL	82	100	

El Cuadro 6 muestra el universo de gérmenes aislados en los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem durante el 2006, donde es válido destacar el papel protagónico de la pseudomona aeruginosa en un 34,7%, seguido por proteus sp 13,7% y muy de cerca por staphylococcus aureus y. acinetobacter calcoaceticus

para un 12,6 % respectivamente. Como se observó en el Cuadro 5, 14 pacientes presentaron sepsis por dos gérmenes, las combinaciones mas frecuentes fueron pseudomona mas acinetobacter en seis casos, pseudomona mas staphylococcus aureus en 4 pacientes y proteus mas citrobacter en dos pacientes.

Cuadro 6. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según Tipo de germen aislado. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Gérmenes específicos	Nº	%
Pseudomonas aeruginosa	33	34,7
Proteus sp.	13	13,7
Staphylococcus aureus.	12	12,6
Acinetobacter calcoaceticus	12	12,6
Citrobacter sp.	6	6,3
Escherichia coli.	4	4,2
Klebsiella sp.	4	4,2
Serratia marcescens.	4	4,2
Providencia	3	3,2
Enterobacter	3	3,2
Pantoca A	1	1,1
TOTAL	95	100

Los porcentajes de resistencia a los antimicrobianos se muestran en el Cuadro 7, donde se evidencia el no contar con el patrón de resistencia hospitalaria al cefepime por no tener el departamento de microbiología estos discos de sensibilidad para el antibiograma. Por su parte la pseudomona mostró un % de resistencia alto sobre todo a la ceftriaxona (80,2%), ceftazidima y el ciprofloxacino (55,2 y 53,5%) respectivamente. También el Staphylococcus aureus un 83,3% a la ceftriaxona y 56,9% a la ceftazidima, al igual que el citrobacter (75,5%) y el acinetobacter (67,7%). El porcentaje de

resistencia al ciprofloxacino se manifestó por encima del 50% en acinetobacter (61,5%), y E. coli (60,7%), aspecto que preocupa por considerarse al ciprofloxacino como un fármaco de avanzada en el tratamiento de las sepsis nosocomiales. Por último debemos señalar que los porcentajes de resistencia al meropenem fueron los menores, aunque no son para nada despreciables sobre todo para la pseudomona (7,1%), staphylococcus aureus (6,2%) y acinetobacter (5,2%), por cuando nos obliga a prescribirlos con cautela.

Cuadro 7. Distribución de los principales gérmenes presentes en las personas tratadas con cefepime y meropenem y porcentaje de resistencia a los Antibióticos. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Gérmenes	% resistencia a los antimicrobianos					
	Amikacina	Ceftriaxona	Ceftazidima	Cefepime	Meropenem	Ciprofloxacina
Pseudomonas	32,5	80,2	55,2	-	7,1	53,5
Proteus sp.	46,5	60,3	60,3	-	2,1	16,5
Staphylococcus aureus.	23,1	83,3	56,9	-	6,2	33,2
Acinetobacter	56,4	66,5	67,7	-	5,2	61,5
Citrobacter sp.	28,4	66,6	75,5	-	3,3	49,9
Escherichia coli.	18,2	37,5	58,4	-	3,7	60,7

A pesar de carecer del dato de resistencia al cefepime, éste fue indicado en el 63,4% de los pacientes como monoterapia o combinado con aminoglucósidos (Cuadro 8), y en el 28,1 % de los casos se utilizó en combinación

con meropenem. El 8,5 % de los pacientes recibieron previo al meropenem tratamiento con cefepime, sin que se hubieran obtenido los resultados deseados.

Cuadro 8. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento único o combinado con cefepime y meropenem. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Fármaco indicado	Nº	%
Cefepime	52	63,4
Meropenem	23	28,1
Cefepime + meropenem	7	8,5
Total	82	100

Los esquemas de dosis empleadas se muestran en el Cuadro 9. En el caso del cefepime el 52,5% de los pacientes tratados recibieron una dosis diaria de dos gramos repartidos en dos tomas, y en el 18,6% de los casos recibieron una dosis elevada diaria de cuatro gramos por la severidad de la enfermedad y el estado del paciente (estaba en peligro de perder la vida), en el 28,8% de los casos se administró un g diario por tratarse

de pacientes con insuficiencia renal crónica en estadio terminal, muchos de ellos sometidos a hemodiálisis. En todos los casos que se indicó y utilizó cefepime el esquema se consideró adecuado, no así con el 20% de los tratamientos de meropenem, y el 56,6% de los pacientes fueron tratados con tres g diarios repartidos en tres tomas.

Cuadro 9. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem, según posología empleada y valoración de la misma. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Posología	Cefepime			Meropenem		
	Nº	Adecuada	Inadecuada	Nº	Adecuada	Inadecuada
1 g/día	17	17	0	3	3	0
1g c/12hs.	31	31	0	2	2	0
1 g c/ 8hs.	0	0	0	17	17	0
1 g c/6hs.	0	0	0	5	0	5
2 g c/12hs.	11	11	0	1	0	1
2 g c/8hs.	0	0	0	2	2	0
TOTAL	59	59	0	30	24	6

El Cuadro 10 nos muestra como, en ambos casos, más del 50 % de los pacientes recibieron tratamiento por solo 7 días, y hasta 14 días el 35,6% de los tratados con cefepime y el 23,3% de los que recibieron meropenem.

El 13,4% de los pacientes tratados con meropenem llegaron a tratarse durante 30 días y más, específicamente hasta 6 semanas.

Cuadro 10. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según duración del tratamiento. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Días de Tratamiento	Cefepime		Meropenem	
	Nº	%	Nº	%
7 días	34	57,6	18	60
10 días	14	23,7	4	13,3
14 días	7	11,9	3	10
21 días	4	6,8	1	3,3
30 días	0	0	2	6,7
Más 30 días	0	0	2	6,7
Total	59	100	30	100

Es importante destacar que previo a la decisión de indicar cefepime y meropenem se administraron 204 tratamientos con otros antimicrobianos a razón de 2,5 tratamientos previos por paciente, esto aparece reflejado

en el Cuadro 11, donde las cefalosporinas se habían utilizado en el 44,6% de los pacientes, sobre todo las de tercera generación (35,8%) y los aminoglucósidos, específicamente amikacina y gentamicina, en un 25,5%

Cuadro 11. Distribución de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem según tratamiento antimicrobiano previo, por grupo farmacológico. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. Ciudad Habana. 2006.

Grupos farmacológicos	Nº	%
Cefalosporinas	91	44,6
Aminoglucósidos	52	25,5
Quinolonas	26	12,8
Metronidazol	19	9,3
Glicopéptidos	9	4,4
Penicilinas	7	3,4
TOTAL	204	100

Discusión

Durante el año 2006, en el Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”, 7.572 pacientes recibieron tratamientos antimicrobianos, y entre ellos el 0,8 % de los casos recibieron cefepime y el 0,4% meropenem, es decir a 82 pacientes se les indico: cefepime, meropenem o ambos. Realmente los porcentajes de utilización son bajos y esto nos complace pues estamos hablando de fármacos de última generación, con amplio espectro de actividad antimicrobiana, costosos, con bajo porcentaje de resistencia que deben reservarse para aquellas infecciones nosocomiales por gérmenes multiresistentes donde han fracasado terapias anteriores.

La edad y sexo de los pacientes no se relacionaron con la utilización de estos fármacos, lo que concuerda con lo reportado en la literatura nacional e internacional [1,2] donde queda claro que los factores que influyen en la aparición de sepsis nosocomiales son tres elementos importantes, que suelen darse en las unidades de atención al grave:

1. el uso indiscriminado de antimicrobianos de amplio espectro;
2. la violación por parte del personal del hospital de las normas básicas para el control de la infección, tales como el lavado de manos entre el contacto con los pacientes, así como no tener en cuenta las normas de asepsia y antisepsia ante el apremio de una urgencia; y
3. el creciente aumento de pacientes inmunocomprometidos que se internan en el hospital, aunque no se debe olvidar que la edad del paciente es un elemento a tener en cuenta. A pesar de que no está totalmente definido el comienzo de la llamada senectud inmunológica, se sabe que los pacientes ancianos tienen disminuida sus defensas inmunológicas, lo cual favorece que los mismos sean más fácilmente afectados por un grupo mayor y más agresivo de gérmenes que los adultos jóvenes [1].

La mayoría de las infecciones intrahospitalarias (IIH) son endémicas y se propagan continuamente, se presentan con mayor frecuencia en los servicios de atención al grave, aunque ninguna área del hospital esta exenta. A diferencia de los brotes epidémicos, en que las medidas a adoptar deben ser tomadas con rapidez, en las

infecciones endémicas se requiere implementar una serie de medidas de diversos grados de complejidad de forma coordinada, para ello se precisa de tiempo, organización y recursos. Dichas medidas se enmarcan dentro del programa de lucha contra las infecciones nosocomiales y se llevan a cabo a través de del comité de prevención y control de las IIH, que aúna a toda la capacidad científica del hospital en función de esta labor [3].

El 65,9% de los pacientes que recibieron tratamiento con cefepime y meropenem portaban una sola enfermedad infecciosa grave que ponía en peligro la vida, y el 34,1% de los pacientes tenían más de una enfermedad infecciosa; la mayoría de los pacientes en el segundo grupo son politraumatizados o post-operados graves, con síndrome de reacción inflamatoria sistémica (SRIS), que precisan intervenciones invasivas para definir el diagnóstico y el tratamiento, con lo que frecuentemente se viola la integridad de la barrera mucocutánea defensiva, y se utilizan métodos “cruentos,” que favorecen la colonización de agentes patógenos resistentes y/o la exacerbación de la virulencia de la flora gramnegativa endógena [4,5].

Aunque la neumonía nosocomial representa un porcentaje relativamente bajo de las infecciones intrahospitalarias (15%), es la patología con mayor mortalidad. La mortalidad bruta de la neumonía nosocomial oscila entre el 20 y 70%, y en la UCI se encuentra entre el 20 y el 40%, y puede ser extrema (90%) en aquellos con el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) [2]. Merecen especial atención la ventilación artificial y su duración, porque la intubación endotraqueal no solo facilita la contaminación y aspiración pulmonar de microorganismos, sino la promoción de secreciones y acumulación de bacterias alrededor del manguito (cuff) del tubo endotraqueal [2]. Nuestros resultados muestran como la primera causa que motivó el uso de cefepime y meropenem (29,6% de los casos) fue precisamente la Sepsis Respiratoria Intrahospitalaria asociada o no a ventilación.

Según Polkm [6], la actual epidemia silente de neumonía nosocomial por gérmenes gramnegativos es inherente al “nuevo paciente” endeble y sustentado por el avance tecnológico de la terapia sustitutiva en la UTI. Aun así, la evolución de estas infecciones revela que el médico contribuirá a controlarlas categóricamente y a reducir sus tasas de morbilidad solamente con la aplicación estricta de las sabias medidas imperecederas, que van desde el

lavado de las manos hasta una acertada decisión al valorar el riesgo/beneficio de cualquier proceder invasivo que se tenga que utilizar, incluidas todas sus implicaciones higiénico-epidemiológicas.

Otro tipo de sepsis a analizar, es la sepsis por cuerpo extraño (bacteriemias asociadas a catéter) en pacientes del servicio de nefrología con insuficiencia renal crónica, a los que se les realiza hemodiálisis (18,4%), porcentaje superior al reportado en la literatura (13,2%) [2], el cual se debió a la aparición de una cepa de pseudomona aeruginosa multiresistente sobretodo a la ceftazidima, lo cual propicio necesidad de tratar a los pacientes con antimicrobianos de avanzada como cefepime y meropenem. La conducta aquí además es eliminar el cuerpo extraño, pues es muy difícil eliminar la sepsis solo con la antibiòticoterapia, debido a que los gérmenes se adhieren al cuerpo extraño; incluso producen una sustancia, tipo glicocalix (biofilm), que los recubre, evitando el contacto con los leucocitos y, de mayor importancia, con los antibiòticos. Las bacterias en estas condiciones, pueden adquirir un estado de latencia y crecimiento enlentecido [7,8].

Las infecciones de la herida quirùrgica, fueron responsables de un 9,2% de los tratamientos, dato por debajo de lo reportado en la literatura Internacional (24%) [9], esto pudiera deberse, en primer lugar a que en nuestro hospital existe un protocolo de profilaxis antibiòtica en cirugía, lo cual evita la aparición de sepsis, y en segundo lugar es posible que algunos de estos pacientes hayan respondido al tratamiento con antimicrobianos menos potentes, por lo cual no estarían representados en nuestra muestra.

Las sepsis de piel que motivaron la utilización de los fármacos del estudio fueron úlceras por presión en pacientes politraumatizados cuadripléjicos donde la etiología fue polimicrobiana y los gérmenes más frecuentes que encontramos fueron staphylococcus aureus, enterobacterias, pseudomonas. Con implicación sistémica extensas y graves resistentes a cefalosporinas de tercera generación, y a quinolonas [10,11].

La piedra angular del tratamiento antimicrobiano consiste en la identificación del germen causante de la sepsis observada y la determinación de su susceptibilidad antimicrobiana. Es necesario apoyarse estrechamente con el estudio microbiológico que, junto a los elementos de análisis previo, permitan seleccionar la manera más efectiva de lograr la identificación del agente patógeno. Usualmente se realiza esta labor a través de cultivos bacterianos del medio en el cual se espera encontrar el germen causante de la sepsis [12].

La sensibilidad in vitro no siempre se corresponde con la sensibilidad in vivo, por tal razón la utilidad del antibiograma más bien radica en la definición de cuál es el antibiòtico que no debemos usar, pues se pone en evidencia su resistencia.

En nuestro estudio no se pudo constatar el patrón de sensibilidad al cefepime pues nuestro departamento de

microbiología carece de estos discos de sensibilidad, o cual oblige al uso del mismo solo con la identificación del germen e infiriendo que por su poca utilización y básicamente en los servicios cerrados el porcentaje de resistencia sería bajo.

El patrón de resistencia para meropenem osciló entre 2,1% para proteus hasta 7,1% para la pseudomona, es decir que la resistencia es baja pero no despreciable. Nos preocupa el elevado porcentaje de resistencia al ceftriaxone, donde todos los gérmenes excepto la E. coli en un 37,5% tenían una resistencia mayor al 50%, similar situación con la ceftazidima en la que todos los gérmenes muestran un patrón de resistencia mayor del 50%, obviamente esto trae consigo fracasos de terapéuticos anteriores y utilización de fármacos más eficaces y de mayor espectro como el cefepime y meropenem.

En cuanto a la elección del antibiòtico debe estar relacionada con la institución y con las particularidades del paciente. En nuestro estudio consideramos que se procedió de manera adecuada y oportuna a la hora de administrar estos tratamientos, pues en primer lugar las indicaciones para las cuales fueron prescritas se encuentran descritas en nuestro Formulario Nacional de Medicamentos del año 2006 [13]. Además se contó en el 69,5 % de los casos con la identificación del germen y su sensibilidad a los fármacos.

La literatura consultada [2] recomienda iniciar la terapia empírica con antibiòticos de amplio espectro para pacientes con sospecha de IHH, y luego realizar una reevaluación del tratamiento con antibiòticos de acuerdo a los resultados de microbiología.

En los pacientes críticos resulta también de mucha importancia administrar la dosis correcta del antibiòtico. El estado de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que desencadena la sepsis, junto al elevado aporte de fluidos (necesarios para la estabilización hemodinámica) y el empleo de VM, se asocian a un incremento en el volumen de distribución que puede ser superior al 50% [8]. Como resultado de ello, tanto la concentración pico como la vida media de los antibiòticos, disminuyen respecto de los valores esperados en pacientes no críticos [8]. La principal causa de aparición de resistencia de los patógenos y de fallo en la terapéutica es la utilización de dosis subóptimas de antibiòticos [8]. En nuestro estudio, 20 pacientes recibieron dosis de un gramo diario de cefepime o meropenem debido a que trataba de pacientes con IRC sometidos a un régimen de hemodiálisis, por lo que se tuvo que ajustar la dosis del fármaco. Dos pacientes además recibieron dos gramos diarios de meropenem por su edad avanzada y su compromiso del filtrado glomerular, por lo que de igual forma se ajustó la dosis.

Hay desacuerdo sobre la duración de los tratamientos. Las guías de antimicrobianos [14,15] recomiendan una duración variable del tratamiento según el microorganismo que se considere, entre 7-14 días para SASM y H. influenzae, mientras que para P. aeruginosa, Acinetobacter spp. o neumonía necrotizante por gram

negativos ese período se extiende hasta 21 días. No obstante, en determinadas infecciones la duración del tratamiento está bien establecida, como en la endocarditis bacteriana y osteomielitis, con una duración de la antibioticoterapia de 4 a 6 semanas [15]. Los tratamientos prolongados se justifican debido a la latencia y crecimiento lento de los gérmenes causales, como en la tuberculosis, con una farmacoterapia de 30 semanas.

En otros tipos de sepsis es difícil definir la duración del tratamiento, ya que en este proceso intervienen factores disímiles, propios cada paciente, como el estado del sistema inmunológico, inoculación, severidad de la sepsis, tipo de germen infectante, etc. [8]. Por tanto, es la evolución clínica la que definirá la duración de la Antibióticoterapia.

Conclusiones

1. Hubo franco predominio de pacientes provenientes de salas cerradas entre los tratados con cefepime y meropenem, aunque no se encontró diferencia significativa entre el número de pacientes masculinos o femeninos ni entre edades anteriores a 60 años y adultos mayores de 60.
2. Todos los pacientes fueron portadores de sepsis nosocomiales, y las dos terceras partes de ellos presentaron una sola enfermedad. Las sepsis más frecuentes fueron las respiratorias, las hematógenas y las intraabdominales.
3. Casi la tercera parte de los pacientes tratados con estos antibióticos recibieron tratamiento sin estudio microbiológico y al no contar con discos de sensibilidad para el cefepime, se desconoce el patrón de resistencia al mismo. La pseudomona mostró resistencia alta sobre todo a la ceftriaxona y ceftazidima, al igual que el staphylococcus aureus, el citrobacter y el acinetobacter. Al ciprofloxacino también mostraron alta resistencia el acinetobacter, la pseudomona y la E. coli. Los porcentajes de resistencia al meropenem fueron menores pero no despreciables.
4. El cefepime se indicó en casi las dos terceras partes de los pacientes –en monoterapia o con aminoglucósidos-, mientras que aproximadamente uno de cada cinco casos se trató con meropenem. Menos de la décima parte de los pacientes recibieron tratamiento con cefepime antes del meropenem. La mayoría de los tratamientos fueron evaluados según dosis utilizadas como adecuados y más de la mitad de los pacientes recibieron tratamiento sólo durante siete días. Previamente a la administración del cefepime o el meropenem, los pacientes habían

recibido en promedio casi tres tratamientos antibióticos, indicándose cefalosporinas casi en la mitad de los casos y aminoglucósidos en uno de cada cuatro pacientes.

Referencias

1. Weinstein RA, Nosocomial Infection Update Cook County Hospital & Rush Medical College, Chicago, Illinois, USA 2007; e-mail: rweinste@rush.edu
2. Nodarse R. Visión actualizada de las infecciones intrahospitalarias. *Rev Cub Med Mil* 2002;31(3).
3. MINSAP. Programa Nacional de Prevención y Control de Infecciones Hospitalarias. La Habana: Folleto, 1998:1-15.
4. Sakurak T. Multivariate analysis of risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Surg* 1995;169:304-7.
5. Almirall J, Mosalles E, Klambur J, Parra O. Prognostic factors or pneumonia requiring admission to the intensive care unit. *Chest* 1995; 107(2):6-11.
6. OPS. La garantía de la calidad. El control de infecciones hospitalarias. HSD/SILOS-12, mayo 1991: 124-39.
7. Berkow R. El Manual Merck. 7ma. edición. Tomo I. La Habana: Edición Revolucionaria, 1986:43-52.
8. Velásquez. Farmacología Básica y Clínica. 17a. ed. Editorial Médica Panamericana 2005;46:775-789.
9. Alfonso I, García O, Yanes M, Fernández Y. Beneficios de la profilaxis antibiótica en cirugía. avances médicos de Cuba. *Prensa Latina* No 44. 2006;12-15.
10. López de Letona JM, Ramón PM, Jiménez AI, Villares P. Efectos de la polimedición sobre la salud de los ancianos y el sistema sanitario. S.L.: Sociedad Iberoamericana de Información Científica; 2006
11. Gavazzi G , Krause KH. Ageing and Infection. *Lancet Infect Dis.* 2002;2:659-666.
12. M. García, I. Alfonso: Guía practica para la aplicación de una política de antimicrobianos en servicio geriátrico. Revista Habanera de Ciencias médicas Vol. VI (2) abril-junio 2007. Disponible en: <http://www.ucmh.sld.cu/rhab/index.html>
13. Colec. de autores. Formulario nacional de medicamentos. Centro para el desarrollo de la Fármaco epidemiología. MINSAP. Editorial Ciencias Médicas. Cuba. 2006. Disponible en: <http://www.cdf.sld.cu/completo.pdf>
14. Morejón M. Consideraciones previas a la antibióticoterapia. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed* 2004;1:77-85.
15. Sanford J P MD: Guide to Antimicrobial Therapy 2004.

Anexo 1. Consumo de Antimicrobianos Sistémicos de elevado costo en el año 2006. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”

Antibióticos	Unidades consumidas	Costo en pesos cubanos (US\$)
Ceftriaxona 1g	13510 bbos	\$186 438.00 (US\$9322)
Cefotaxima 1g	3 858 bbos	\$ 53 240. 40 (2662)
Amikacina 500mg	6350 bbos	\$ 83 820.00 (4191)

Ceftazidima 1g	4 205 bbos	\$ 95 663.70 (4783)
Cefepime 1g	1046 bbos	\$ 16 108.40 (805)
Ciprofloxacino bbos	4305 bbos	\$ 288 865.50 (14443)
Meropenem 1g	941 bbos	\$ 54 483.90 (2724)

Fuente: Datos aportados por el Departamento de farmacia. Hospital Universitario “General Calixto García Iñiguez”. 2006

Anexo 2. Requisitos para considerar un antibiótico adecuado

a. Inicio
1. Inmediato (en menos de una hora desde la sospecha clínica)
2. De amplio espectro
b. Administración
1. Dosis adecuada
2. Tiempo de infusión adecuado
3. Penetración adecuada en el órgano diana
c. Elección
1. Según la exposición previa a otros agentes
2. Según las comorbilidades presentes

Anexo 3. Cuestionario de recogida de la Información

1. Datos Generales:			
a. HC:	b. Edad	c. Sexo	d. Servicio
2. Diagnóstico/s			
3. Uso de la Microbiología	Si	No	
4. En caso de ser positiva germen/es específicos			
Sensibles a:		Resistentes a:	
5. Antimicrobiano prescrito (posología)			
6. Duración del tratamiento			
7. Otros Antimicrobianos administrados como tratamiento previo			

Comunicaciones

Nuevas autoridades en salud: Renovamos nuestras ilusiones

Comunicado de la *Federación Farmacéutica* (Argentina), noviembre de 2007

Nota de los editores: Ver el contenido de este comunicado en la Sección Regulación y Política de este número del Boletín Fármacos.

Reportes Breves

Argentina: Aumento de precios y creación de un “Observatorio” de Medicamentos y de una Comisión de URM

Editado por Boletín Fármacos

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

Estados Unidos

Lyrice (pregabalin) y fibromialgia: La FDA aprobó el medicamento, pero ¿existe la enfermedad?

Traducido, editado y resumido por Boletín Fármacos de: Alex Berenson, Drug Approved. Is Disease Real? *The New York Times*, 14 de enero de 2008.

Fibromialgia es una enfermedad o eso es lo que dice Pfizer en una nueva campaña promocional en la televisión en la que se anuncia Lyrica (pregabalín), la primera medicina aprobada para aliviar el dolor producido por la fibromialgia; pero como se verá la existencia de esta enfermedad es cuestionada por algunos médicos.

Tal como se diagnostica, la fibromialgia afecta a mujeres de edad media y se caracteriza por un dolor de origen desconocido que puede afectar muchas partes del cuerpo. Muchos de los que la padecen también están afectados por otras condiciones poco definidas como el síndrome del colon irritado.

Las asociaciones de pacientes y los médicos que tratan la fibromialgia calculan que entre el 2 y 4% de los adultos estadounidenses, es decir unos 10 millones, sufren este desorden. Los médicos que se especializan en fibromialgia dicen que se trata menos de lo que se debiera y que a los que lo sufren se les ha estigmatizado como personas que se están quejando todo el tiempo. Los nuevos medicamentos animarán a los médicos a tratar a los pacientes con fibromialgia, dice el Dr. Dan Clauw, profesor de medicina de la Universidad de Michigan que ha sido consultor de Pfizer, Lilly y Forest que han producido o están produciendo medicamentos para la fibromialgia.

“Lo que va a pasar con la fibromialgia es exactamente lo mismo que ha pasado con la depresión y el Prozac”, añadió Dr. Clauw. “Estos son problemas legítimos y necesitan tratamientos.” El Dr. Clauw comentó que las gammagrafías cerebrales revelan diferencias en la forma que se procesa el dolor, aunque los médicos reconocen que no se puede saber quien tiene fibromialgia analizando una gammagrafía. El Colegio de Reumatología de América, la FDA y las compañías de seguros médicos reconocen la fibromialgia como una enfermedad diagnosticable.

Lyrica une a los receptores del cerebro y de la médula espinal y parece que reduce la actividad del sistema nervioso central. Exactamente por qué y cómo Lyrica reduce el dolor no está claro. En los ensayos clínicos, pacientes que tomaron el medicamento reportaron que su dolor ya fuera causado por la fibromialgia, herpes o neuropatía diabética se redujo dos puntos en una escala de 10 puntos comparado con un punto en los pacientes que tomaron un placebo. Un 30% indicaron que su dolor se redujo a la mitad, comparado con 15% entre los que tomaron el placebo.

Los revisores de la FDA que en 2004 examinaron la solicitud de aprobación de Lyrica para la neuropatía diabética y las convulsiones consideraron que los resultados de los ensayos clínicos no eran muy significativos, teniendo en cuenta sus efectos secundarios y recomendaron que no se aprobara el medicamento. Muchos pacientes que toman Lyrica ganan peso; otros efectos secundarios son mareos, sueño y edema. En un ensayo clínico de 12 semanas, 9% de los pacientes

tuvieron un incremento de peso de más de 7% y el aumento parecía continuar a lo largo del ensayo.

Las autoridades de la FDA desestimaron la decisión de sus revisores y aprobaron su comercialización. El Dr. Bob Rappaport, director de la división que examina los medicamentos que se presentan a la FDA para ser aprobados escribió en junio de 2004 que el medicamento se había aprobado porque a pesar de que “pregabalín presenta algunos problemas que preocupan por su toxicidad, la relación beneficio-riesgo está a favor de que se apruebe este producto.”

Pfizer empezó a vender Lyrica en los EE.UU. en 2005. En 2006 pidió a la FDA que aprobara el medicamento para el tratamiento de la fibromialgia, aprobación que se concedió en 2007 a pesar de que el aumento del peso es un problema preocupante porque muchos pacientes con fibromialgia ya tienen sobrepeso: según una encuesta del 2007, el peso promedio del paciente con fibromialgia pesa 81,8 kilos y mide 162,5 centímetros.

En 2007 las ventas mundiales de Lyrica, alcanzaron US\$1.800 millones, un 50% más que en 2006. Los analistas estiman que las ventas incrementarán un 30% más en el 2008 con la ayuda de la publicidad. En noviembre de 2007 Pfizer empezó un programa de publicidad televisiva para promocionar Lyrica en el que se presenta a una mujer de unos cuarenta años que parece estar leyendo su diario y decía: “Hoy tuve que luchar contra mi fibromialgia; tenía un dolor por todas partes.” Después dirigiéndose a la cámara añadía: “De verdad, la fibromialgia es algo real, un problema de dolor general.”

Pfizer ha acelerado a buen ritmo la publicidad de Lyrica dirigida al público. Según TNS Media Intelligence, durante los primeros nueve meses de 2007 Pfizer gastó US\$46 millones en anuncios de Lyrica comparados con US\$33 millones en 2006.

Dr. Steve Romano, un psiquiatra y vicepresidente de Pfizer y responsable de Lyrica, indica que Pfizer espera que tanto los médicos generales como los especialistas prescriban el medicamento para la fibromialgia. Según él, cuando los médicos se den cuenta que el medicamento ayuda a controlar el dolor, estarán más dispuestos a usarlos. Y añadió: “Cuando se ayuda a los médicos a reconocer la condición y les ofreces un tratamiento que los pacientes lo toleran bien, superas su resistencia a prescribirlo”.

Entre tanto, otras compañías farmacéuticas no están perdiendo el tiempo para captar una parte de un mercado potencialmente tan atractivo. Los medicamentos tanto de Lilly como de Forest Laboratories que la FDA está considerando para tratar la fibromialgia se desarrollaron originalmente para la depresión. El mecanismo de acción de los dos es el aumento de la serotonina y la norepinefrina, neurotransmisores que afectan la forma de sentirse del paciente. El medicamento de Lilly, Cymbalta (duloxetine HCl), ya está aprobado en EE.UU. para la depresión, pero el de Forest (milnacipran) no ha sido

todavía aprobado en EE.UU. aunque lo está en muchos países.

La Dra. Amy Chappell, médico de Lilly, indicó que aun cuando Cymbalta es un antidepresivo, sus efectos para los que sufren fibromialgia son independientes de sus efectos antidepresivos. En estudios clínicos, dijo, incluso los pacientes de fibromialgia que no están deprimidos reportan que sus dolores disminuyen.

En general la eficacia terapéutica de Cymbalta y milnacipran son semejantes a la de Lyrica. Los analistas y las compañías esperan que probablemente se usen todos. La Dra. Chappel dijo: “No hay duda de que hay espacio para varios medicamentos.”

Lynne Matallana, presidenta de la Asociación Nacional de Fibromialgia, una asociación de pacientes que recibe parte de su financiación de las compañías farmacéuticas, dice que los nuevos medicamentos ayudarán a aceptar la existencia de la fibromialgia. “El día que la FDA aprobó Lyrica fue como si hubiéramos tenido un anuncio público para que el resto de la gente aceptara que nuestro dolor es auténtico,” comentó Matallana.

La Sra. Matallana explicó que ha padecido fibromialgia desde 1993, y en un momento su enfermedad fue tan severa que tuvo que estar en cama durante dos años. Hoy día todavía tiene dolores, pero con medicamentos y tratamientos no farmacológicos, así como con el apoyo de su familia y su empeño en dirigir la Asociación Nacional de Fibromialgia ha conseguido mejorar su salud. No quiso comentar si toma Lyrica. Y añadió: “Sigo con dolor pero tengo que aprender a vivir con él. No me queda la menor duda de que tengo fibromialgia.”

Pero los médicos que dudan de la existencia de esta enfermedad dicen que el hecho de que las quejas son tan poco específicas no permite que se califique esta condición con el nombre de una enfermedad. No hay pruebas biológicas que permitan diagnosticar la fibromialgia, y los dolores no se han podido asociar a ninguna causa ambiental o biológica.

Para el Dr. Nortin Hadles, reumatólogo y profesor de medicina de la University of North Carolina, quien ha escrito copiosamente sobre fibromialgia, el hecho de diagnosticar a una persona de fibromialgia empeora su condición al hacerla pensar que está enferma e identificar su dolor con una enfermedad. Dr. Hadles indica: “Estas personas viven en una penumbra y cuanto más se sientan rodeadas por instituciones sanitarias y médicos, más enfermas se sentirán.”

El Dr. Frederick Wolfe, director del Banco Nacional de Datos de Enfermedades Reumáticas y autor principal de un trabajo que en 1990 definió las pautas de diagnóstico de la fibromialgia, dice ahora que ya no cree en esta enfermedad ni en su diagnóstico. Para él, esta condición es una respuesta física al estrés, la depresión y la ansiedad económica y social. Y añade: “En aquellos días algunos de nosotros pensamos que habíamos identificado la enfermedad, pero fue una equivocación. Y lo mismo

fue convertirlos a los que sufren estos dolores en enfermos.”

Para el Dr. Wolfe generalmente los pacientes de fibromialgia se quejan no solo de un dolor crónico sino de muchos otros síntomas. Una encuesta de 2.500 pacientes de fibromialgia publicada en 2007 por la Asociación Nacional de Fibromialgia encontró, entre otros síntomas, que 63% de los pacientes sufría dolores de espalda, 40% de cansancio crónico, y 30% de zumbido de oídos. Muchos de los encuestados indicaron que la fibromialgia interfería en sus actividades diarias tales como caminar o subir escaleras.

Para el Dr. George Ehrlich, reumatólogo y profesor de la Universidad de Pensilvania, la mayoría de la gente “supera los problemas con que se enfrenta en su vida, se adapta; las personas con fibromialgia no lo pueden hacer.”

Tanto los que aceptan que la fibromialgia es una enfermedad como los que lo niegan, están de acuerdo que los que sufren esos dolores no se alivian con los analgésicos tradicionales tales como aspirina, ibuprofeno u opiáceos. Por ello, la industria farmacéutica busca otras soluciones para aliviar el dolor.

Pero los médicos que se oponen al diagnóstico de fibromialgia dicen que los nuevos medicamentos probablemente ofrecerán pocos beneficios para los pacientes. A lo largo del tiempo, los pacientes de fibromialgia tienden a ir intercambiando muchos medicamentos para reducir el dolor, para dormir y para superar la depresión, y usan cada uno durante un tiempo hasta que desaparecen los beneficios, comentó el Dr. Wolfe. “El problema fundamental es que la mejora que ud. ve, que en los ensayos clínicos no es realmente mucha, no dura.” En su opinión, se van a usar muchos estos medicamentos: “las farmacéuticas van a hacer una fortuna.”

FDA aprueba Kuvan para fenilcetonuria. Hay resistencias por su precio y perfil de seguridad a largo plazo

Traducido por Boletín Fármacos de: Andrew Pollack, Agency approves drug to treat genetic disorder that can lead to retardation, *The New York Times*, 14 de diciembre de 2007.

La FDA aprobó el primer medicamento para tratar un problema genético raro que puede provocar retraso mental, y que podría liberar a algunas personas de la necesidad de seguir una dieta muy estricta para controlar la enfermedad.

A todos los niños que nacen en EE.UU. se les hace una prueba para descartar si sufren fenilcetonuria o PKU. Para evitar el daño cerebral, las personas que sufren esta enfermedad tienen que seguir una dieta muy baja en proteínas, especialmente durante la infancia pero también en la edad adulta.

Según el Dr. Stephen D. Cederbaum, profesor de la Universidad de California en Los Ángeles y consultor para la compañía farmacéutica que ha desarrollado el producto, BioMarin Pharmaceuticals, dijo que el medicamento nuevo, llamado Kuvan (sapropterina), “cambiará la vida de algunos pacientes”. El Dr. Cederbaum dijo que uno de sus pacientes, un hombre de 25 años que participa en un ensayo clínico y empezó el tratamiento con Kuvan, pudo probar el queso y la pizza y comer lo suficiente de otros productos de forma que “por primera vez en su vida no está hambriento”.

El Dr. Cederbaum reconoció que hay cierta resistencia al medicamento por su precio, especialmente cuando algunos pacientes se beneficiarán poco o nada.

BioMarin dijo que Kuvan costará una media de US\$57.000 al año. El tratamiento de niños pequeños será más barato pero a los adultos que necesiten la dosis más alta les puede llegar a costar US\$200.000. La compañía está ubicada en Novato (California) y dijo que esperaba que los seguros cubrieran el costo del medicamento.

Según BioMarin, que desarrolló este medicamento en colaboración con Merck, en EE.UU. hay 12.000 personas afectadas por PKU.

Los que sufren de PKU no tienen la enzima que metaboliza la fenilalanina, un aminoácido que se encuentra en la comida. La ausencia de esta enzima hace que suban los niveles del aminoácido y se produzca daño cerebral.

Kuvan, cuyo DCI es dihidrocloruro de sapropterina es una forma de BH₄, una sustancia química que está presente en el cuerpo y ayuda a la enzima a metabolizar el aminoácido. En un ensayo clínico Kuvan redujo los niveles de fenilalanina en sangre en un 30%; pero para las personas que no tienen la enzima, aumentar la presencia del ayudante de la enzima no sirve de nada.

El Dr. Daniel Shames, director de la división de productos de gastroenterología de la FDA, dijo que Kuvan sería efectivo en el 20 a 50% de los pacientes. Los pacientes deberían utilizar el medicamento durante uno o dos meses porque no hay forma de predecir si va a funcionar o no.

Preocupa que las personas que reciban tratamiento con Kuvan relajen sus dietas demasiado y el efecto neto del medicamento empeore la situación. El Dr. Shames advirtió a sus pacientes que deben seguir la dieta, y dijo “el efecto de este medicamento puede verse contrarrestado por la ingesta de fenilalanina”.

Virginia Schuett, editora de National PKU News, dijo en la edición de octubre que se desconocía la seguridad del consumo crónico (durante varios años) de Kuvan. La Sra. Schuett escribió “En casos en que la dieta no está bien controlada, los beneficios pueden compensar los riesgos. Sin embargo, en este momento no tengo claro si los riesgos potenciales compensan los posibles

beneficios del medicamento en niños y pacientes que se controlan bien con la dieta”.

BioMarin dijo que se esperaba que las ventas de Kuvan fueran de entre US\$35 y 70 millones en el 2008. Las acciones de la compañía subieron de 1,58 a 19,76 el jueves, y después de las horas oficiales de comercio y cuando la compañía anunció el precio de Kuvan alcanzó los US\$33 por acción.

Risperidona: Primer fármaco aprobado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia en niños
Editado y traducido por Boletín Fármacos

La FDA ha aprobado el empleo de risperidona (Risperdal) para el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar en niños y adolescentes [1].

Hasta la fecha, la agencia no había aprobado ningún medicamento para el tratamiento de la esquizofrenia en adolescentes. En cuanto al trastorno bipolar, sólo el litio está aprobado para usar en adolescentes de 12 años o más [1].

“La FDA ha aprobado el uso de Risperdal para tratar la esquizofrenia en adolescentes de 13 a 17 años, y para el tratamiento a corto plazo [de tres semanas] del trastorno bipolar en niños y adolescentes de 10 a 17 años”, dijo el Dr. Thomas Laughren, director de la División de productos psiquiátricos del Centro para la evaluación e investigación de medicamentos de la agencia, durante una teleconferencia [2].

Según la FDA, la eficacia del fármaco en el tratamiento de la esquizofrenia y el trastorno bipolar ha quedado demostrada en tres estudios que valoraron sus efectos a corto plazo.

Dos estudios se llevaron a cabo en pacientes jóvenes con esquizofrenia, con una duración de seis y ocho semanas. Los resultados mostraron que los pacientes tratados presentaban, en general, menos síntomas como delirios y alucinaciones [1,2].

El tratamiento del trastorno bipolar infantil se evaluó en un trabajo de tres semanas de duración. Los resultados mostraron menos síntomas, como hiperactividad y euforia, en los pacientes que recibieron el medicamento [2].

Hasta el momento, la FDA sólo había autorizado el uso de litio para el trastorno bipolar en adolescentes de 12 años o más, pese a ello los denominados “antipsicóticos de segunda generación”, entre los cuales se encuentra la risperidona, eran utilizados frecuentemente en niños y adolescentes con problemas psiquiátricos.

Según señala la agencia, los efectos adversos incluyen somnolencia, fatiga, aumento del apetito, ansiedad, náuseas, mareos, boca seca, temblores o sarpullidos [1,2].

Sin embargo, el Dr. Thomas Laughren de la FDA señaló que el medicamento podría también afectar el crecimiento y desarrollo de los adolescentes, así que la FDA ha pedido al fabricante del medicamento, Janssen, que ponga en marcha un estudio para analizar esos problemas potenciales [2].

De acuerdo con Associated Press, el Risperdal alcanzó los US\$2,3 mil millones en ventas en 2005 [2].

Referencias:

1. La FDA aprueba el primer fármaco para el tratamiento de la esquizofrenia en niños, *El Mundo* (España), 24 de agosto de 2007.
2. Reinberg S. La FDA aprueba el primer antipsicótico para niños, *Healthday*, 22 de agosto de 2007.

Productor de medicamento y oftalmólogos resuelven el conflicto por Avastin y los Institutos Nacionales de Salud deciden hacer ensayos clínicos para comparar Lucentis y Avastin

Traducido y editado por Eney Navarrete (MD, San Juan, Puerto Rico) de: Andrew Pollack, Maker seeks to restrict cancer drug used on eye, *The New York Times*, 12 de octubre de 2007; Andrew Pollack, Drug maker and eye doctors settle dispute over Avastin, *The New York Times*, 21 de diciembre de 2007.

Genentech parece haber resuelto la disputa con los oftalmólogos para permitirles continuar utilizando el medicamento Avastin (bevacizumab), producido por dicha compañía, en el tratamiento de condiciones oculares fuera del uso aprobado (off-label use), según anunciaron recientemente ambas partes.

Genentech enfureció a muchos oftalmólogos en octubre (2007) cuando anunció un cambio en la distribución de Avastin que les dificultaría usar el medicamento. Los oftalmólogos acusaban a la compañía de tratar de forzarlos a utilizar Lucentis (ranibizumab), otro medicamento de Genentech, mucho más costoso y aprobado para tratar la degeneración macular, una de las principales causas de ceguera en los pacientes mayores. Lucentis tiene un costo de US\$2.000 por cada inyección dentro del ojo, las cuales son necesarias tan frecuentemente como una vez al mes. Lucentis fue aprobado para usarse en el tratamiento de la condición ocular en junio de 2007 y para todos los efectos es el mayor avance, permitiendo a muchos pacientes leer, reconocer rostros y hasta conducir un auto nuevamente.

Muchos oftalmólogos desde hace más de dos años optaron por utilizar fuera de su indicación aprobada Avastin, el cual está aprobado para el tratamiento de cáncer pero trabaja de la misma forma que Lucentis. Los oftalmólogos dependen de farmacias que envasan el Avastin en porciones más pequeñas para usarlo en el ojo bajo condiciones estériles. De esta forma las dosis abaratan su costo a entre US\$20 y US\$100 por inyección.

Genentech dijo en octubre que no le vendería más a estas farmacias especializadas en re-ensasar medicamentos. Esto provocó una investigación por parte del Senador Herb Kohl (D-Wisconsin), presidente del Comité Especial en Asuntos de la Vejez. En cartas que solicitaban documentos de Genentech, Medicare y la FDA, el senador Kohl indicó que el uso de Lucentis en vez de Avastin podría costar a Medicare entre US\$1.000 millones y US\$3.000 millones anualmente.

Pero el pasado jueves, Genentech y dos sociedades médicas anunciaron que los médicos podrán comprar directamente el Avastin y hacerla llegar a estas farmacias envasadoras. Esto permite el acceso al Avastin y a su vez, que Genentech pueda detener la venta del medicamento a las farmacias a partir del 1 de enero de 2008. La compañía ha manifestado que las ventas a las farmacias producen preocupación a la FDA porque Avastin no fue elaborado para utilizarse en los ojos.

En un mensaje electrónico enviado conjuntamente a los miembros de la Academia Americana de Oftalmología y a la Sociedad Americana de Retinólogos dijeron que este plan atenderá las necesidades de la mayor parte de sus miembros. El mensaje advirtió, sin embargo, que algunos estados podrían tener reglamentos que dificulten utilizar este nuevo arreglo.

Genentech y las sociedades médicas también acordaron trabajar en conjunto para ayudar a los pacientes a pagar Lucentis, el medicamento más costoso, y encontrar las maneras de proveerlo gratuitamente a los que no puedan costearlo. También intentarán agilizar el reembolso a los médicos, los cuales generalmente compran Lucentis y deben esperar por los pagos hechos por el paciente o las aseguradoras.

Los Institutos Nacionales de Salud (NIH) habían anunciado que iban a respaldar un ensayo clínico para comparar Lucentis y Avastin ya que el Dr. Hal Barron, principal director médico de Genentech, había expresado que la compañía no deseaba pagar por un estudio de esa naturaleza porque sería muy costoso. Si los medicamentos resultan ser equivalentes en el tratamiento de la condición ocular, llamada degeneración macular asociada con la edad del tipo neovascular o mojada o "wet AMD" [nota del traductor], probablemente los médicos cambiarán para utilizar el medicamento de menor costo.

Antes de ser aprobado Lucentis, cuando los médicos empezaron a escuchar los resultados de sus ensayos clínicos, muchos especialistas en retina comenzaron a utilizar el medicamento para el cáncer Avastin, pero a un costo de US\$20 a US\$100 por dosis.

Tanto Avastin como Lucentis trabajan en forma similar, e incluso algunos médicos creen que Avastin es igualmente efectivo. Sin embargo, Avastin no ha sido probado en ensayos clínicos para tratar AMD mojada, como lo ha sido Lucentis. Por tanto, esto ha generado mucho interés por realizar el estudio comparativo entre ambas.

En un editorial publicado recientemente en el New England Journal of Medicine, el Dr. Edwin Stone de la Universidad de Iowa (en EE.UU.) dijo que existe un creciente número de experiencias anecdóticas que sugieren que el Avastin es efectivo. Esos reportes, más la

diferencia de precios, escribe el Dr. Stone, sugieren que la comparación entre los dos remedios está justificada.

Se estima que surgen alrededor de 20.000 nuevos casos por año de la degeneración macular para la cual fue aprobado Lucentis.

Generales

Investigación sobre los hábitos de los consumidores de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos

The Nielsen Company realizó un estudio de mercado mundial relacionado con el consumo de medicamentos, a través de una encuesta mundial entre 26.486 usuarios de internet alrededor del mundo, con el objetivo de estudiar el mercado de medicamentos y los hábitos de los consumidores ante un malestar [1].

La investigación destaca tres factores fundamentales en los consumidores cuando se sienten enfermos: la fuerte lealtad a las marcas de venta libre que siempre han usado, la reticencia a la visita médica, y una fuerte cultura sobre los “remedios caseros” -especialmente en países del centro y este de Europa y Asia-. En cuando al primer factor, el 42% de los encuestados dijo haber optado por un medicamento que ya tenía en su hogar durante el período de enfermedad, mientras que el 32% es la proporción de encuestados que declaró visitar al médico. En América latina, este segundo porcentaje asciende al 34%.

En líneas generales, el 29% de los consumidores acuden a la farmacia sin prescripción por un medicamento de venta sin receta (OTC, por sus siglas en inglés); en América latina este porcentaje es menor: 27%. De todas maneras, cuando se trata de medicamentos de venta libre, la mayoría intenta no experimentar y acude a productos que siempre compra [2].

Los medicamentos OTC resultaron ser los más utilizados por los encuestados. Los consumidores más leales a las marcas OTC son los asiáticos: más del 80% de los ciudadanos de Hong Kong, Singapur y China, lo que significa una importante diferencia con el resto de los mercados encuestados. El porcentaje de este tipo de consumidor fiel a su marca es seguido por EE.UU. con el 68%.

Las encuestas reflejaron grandes diferencias entre EE.UU. y Europa en el acceso a los OTC. En EE.UU. es notablemente mayor el porcentaje de consumidores que optan por ir a la farmacia cuando sufren un problema leve de salud (35%) que los que acuden al médico. Por su parte, en estos casos en Europa son más los que van al médico (29%) que los que acuden directamente a la farmacia (27%). Esto es especialmente significativo en Francia, donde el 44% de los consumidores opta por ir al médico, debido a que el sistema público de salud de algunos países como Francia, paga gran parte del costo de los medicamentos [3].

En Europa resulta también decisiva la influencia de los farmacéuticos, pues el 50% de los encuestados declara seguir sus recomendaciones; mientras que en EE.UU. el porcentaje se reduce al 25% y resulta mucho más habitual la automedicación.

Sólo uno de cada cinco consumidores de todo el mundo (19%) declara verse influenciado por la publicidad o las recomendaciones de familiares o amigos a la hora de probar nuevos medicamentos que no necesitan receta, si bien China muestra la mayor influencia de la publicidad a la hora de tomar decisiones de automedicarse.

Finalmente, es importante destacar el uso de remedios caseros en varios países europeos y asiáticos. Polonia, Letonia, Rusia, Alemania y Suiza son los países más propensos a utilizar estos remedios que a visitar al médico o ir a la farmacia. Y los “no consumidores” son, en general, escandinavos, daneses y noruegos que, con un tercio de su población cada uno, lideran el ranking global por no tomar “absolutamente nada” para curar una complicación de salud.

Los 47 mercados en los que Nielsen realizó el estudio fueron Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, Chile, China, República Checa, Dinamarca, Egipto, Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hong Kong, Hungría, India, Indonesia, Irlanda, Italia, Japón, Corea, Letonia, Lituania, Malasia, México, Países Bajos, Nueva Zelanda, Noruega, Filipinas, Polonia, Portugal, Rusia, Tailandia, Singapur, Sudáfrica, España, Suecia, Suiza, Taiwan, Turquía, UAE, Reino Unido, EE.UU. y Vietnam.

Referencias:

1. Nielsen Group, Consumer Ailments and Remedies a global Nielsen consumer report, agosto de 2007, disponible en: http://www2.acnielsen.com/reports/documents/GlobaReport_AilmentsRemediesAugust07b.pdf
2. Infobrand, Santo remedio: hábitos de consumo de medicamentos.
3. Nielsen Group España, Dolores de cabeza, resfriados y dolores de espalda, las dolencias más comunes en el mundo, según el estudio global de Nielsen, 7 de septiembre de 2007.

Cuando no hay alternativas no queda más remedio que usar el dinero de las farmacéuticas

Tiago Villanueva (médico residente, Lisboa)
Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Pharma money: the least common denominator, *Healthy Skepticism*, 6 de agosto de 2007, disponible en: <http://www.healthyskepticism.org/news/2007/Sep.php>

Imagínense la siguiente situación. Usted es un médico joven empezando su residencia. Está muy entusiasmado y con gran motivación, y decidido a aprovechar al máximo este intenso periodo tan importante de su carrera médica que incluye entre otras cosas clases, cursos, presentaciones en congresos o investigación. Tanto tomar cursos como participar en congresos es sumamente costoso sobre todo cuando los ingresos de los residentes son tan limitados.

En Portugal donde trabajo, la mayoría de los residentes como yo reciben ayuda de la industria farmacéutica para financiar los cursos y participar en congresos. Esto es así porque no hay casi ninguna otra fuente de financiación, ni siquiera del gobierno que es el que paga nuestro salario. La influencia de la industria farmacéutica en el entrenamiento de postgrado es aun más considerable porque las compañías también toman la responsabilidad de proveer el entrenamiento externo, ya que el gobierno no lo hace.

Así que aceptar visitas de los visitantes es la regla número uno de este retorcido y complicado, pero necesario, juego. Cada semana, recibo invitaciones de los visitantes para tomar un curso que ofrece la industria que representan. A menudo, los cursos son de buena calidad (y no me refiero a esos que son en realidad charlas promocionales en hoteles de lujo, los cuales desprecio) que ofrecen médicos reconocidos a nivel provincial o nacional. En mi opinión, aceptar la visita de visitantes es por tanto importante por dos razones principales. La primera, y con mucho la más importante, es que sin estos cursos, los residentes no recibiríamos casi ningún entrenamiento de postgrado.

Aun más, a parte del material promocional sesgado que nos ofrecen, que normalmente lo tiro a la papelera terminada la visita, los visitantes entregan a menudo separatas de excelentes libros de texto que muchas veces no se pueden conseguir en las librerías.

La segunda razón es que algunos de los visitantes por su propia iniciativa o por la nuestra pueden estar dispuestos a patrocinarnos la participación en cursos o congresos importantes. Esto es significativo cuando hablamos de cursos y conferencias que tiene un costo por concepto de viaje, hotel y dietas. Con un salario de 1.800 euros mensuales no puedo participar en ninguna conferencia internacional y hacer una presentación. Ya di por imposible este año participar en el Congreso Europea de Medicina General (WONCA) al darme cuenta que gastaría lo equivalente a mi salario mensual por asistir a este congreso de tres días.

Por lo tanto, es muy difícil para una persona en mi situación cerrar las puertas a la industria farmacéutica, a pesar de que me doy cuenta perfectamente de la trampa y el peligro que conlleva esta “promiscuidad.” No me siento satisfecho en absoluto al tener que ajustar mis hábitos de prescripción para favorecer a los medicamentos de una u otra compañía. En Portugal, los médicos de atención primaria pueden escoger entre docenas de medicamentos tanto genéricos como de marca que hay en el mercado. No hace mucho almorcé con un visitador de una compañía de genéricos que admitía que aunque el patrocinio por parte de la industria como norma en vez de excepción no es lo ideal es una realidad inevitable de la vida profesional de los médicos jóvenes como yo, y yo estoy de acuerdo.

La falta de regulación del mercado es también responsable de esta situación. Sin duda, estos niveles de acoso no existirían si los médicos no pudieran elegir entre las marcas de medicamentos que prescriben, o si el número de compañías fuera mucho menor de forma que los médicos solo pudieran escoger entre unas pocas medicinas genéricas o de marca.

Finalmente, también aclararía que el precio que hay que pagar por unos pocos libros, cursos y este patrocinio anómalo es tener que abrir las compuertas de la inundación de visitas (un promedio de tres diarias) así como tener que aguantar unos discursos aburridos. Por cada 20 visitantes, quizá uno o dos solamente ofrecen materiales que son útiles, ya sea un libro, una invitación a un curso o patrocinarnos la asistencia a un curso o congreso.

¿Es este precio que tenemos que pagar demasiado? Mi respuesta tentativa sería quizás, porque la industria farmacéutica está lejos de ser una organización filantrópica altruista ideal, y reconozco completamente el dilema ético y las consecuencias e implicaciones que general esta excesiva propaganda que aceptamos de la industria farmacéutica.

Pero en medicina, no estoy seguro si es mejor quedarse solo o estar mal acompañado. En definitiva son los pacientes los que se beneficiarán del nivel de nuestra preparación y competencia. Y cuando el gobierno no se preocupa de nuestro desarrollo profesional, no me parece del todo mal que las compañías farmacéuticas llenen el agujero mientras no haya alguien más que esté dispuesto a hacerlo.

Los médicos en formación deben admitir que la ayuda en su educación que ofrece la industria no es despreciable, que los visitantes pueden ser unos aliados importantes en nuestro entrenamiento, aunque no sea el más deseable ni el que quisiéramos. Y por eso digo que bajo las circunstancias actuales el apoyo de la industria farmacéutica es lo que nos permite entrenarnos para el beneficio de nuestros pacientes.

Una respuesta a Tiago Villanueva. Hay alternativas

Geoffrey Spurling (profesor de medicina general, Universidad de Queensland, Australia), disponible en: <http://www.healthyskepticism.org/news/2007/Oct.php>

La salud del paciente es lo que todos los residentes desean cuando empiezan el arduo proceso de convertirse en competentes médicos.

Una gran suerte que tenemos los que practicamos medicina en Australia es el haber tenido una financiación del gobierno durante el periodo de formación sin tener que estar expuestos a influencias comerciales. Tiago Villanueva parece no tiene esta suerte en Portugal. En un momento crucial de su entrenamiento busca rellenar este vacío educativo en la industria farmacéutica. Estoy seguro que esto pareciera ser la opción más conveniente cuando no hay otra alternativa razonable. Aquí en Australia, la industria farmacéutica estaría localmente feliz de tener la oportunidad de poder ejercer una influencia tan grande en la formación de los residentes ya que el hábito de prescripción que adquieren durante esos años perdurará durante toda su vida.

Parece que a la industria farmacéutica está satisfecha con la situación presente en Portugal. Lo que no se entiende es por qué el gobierno permite esta situación. Quizás no le importa porque así no tiene que gastar dinero, quizás está expuesto a unos cabildeos insistentes para que no participe en la educación de los residentes.

¿Cuáles son las consecuencias para los futuros médicos portugueses este modelo de formación de residentes? No hay visitantes médicos que vayan a hablar con los residentes para decirles que no prescriban, no habrá ninguno que ponga énfasis en soluciones dietéticas o promueva el ejercicio, y ninguno pondrá énfasis en terapia cognitiva conductual. Hay un número infinito de otros ejemplos como estos.

Lo que la evidencia nos dice es que la información que reciben los médicos por parte de la industria farmacéutica omite información importante sobre la seguridad de los medicamentos, que promueve el incremento de la prescripción de medicamentos, aumento el costo de la prescripción, todo lo cual lleva a una prescripción poco racional. Es decir, este resultado no es lo más deseable para un médico en formación y ni ciertamente para el paciente portugués. La decisión del gobierno portugués de no financiar el entrenamiento de los residentes no es la mejor decisión para el país. Portugal tendrá que pagar más por los medicamentos prescritos y habrá muchas prescripciones innecesarias. La prescripción irracional producirá daños al paciente que se traducirá en hospitalizaciones y aumento de número de estancias hospitalarias. Estos problemas perdurarán durante muchos años mientras se sigan entrenando con este modelo las siguientes generaciones de médicos. Los costos mencionados serán mucho mayores para el país que lo que los gastos en los pudiera incurrir el gobierno financiar un entrenamiento apropiado de los residentes.

Queda claro que Tiago Villanueva es consciente del conflicto que genera la influencia de la industria farmacéutica durante el resto de su vida profesional y está bien que tenga esta preocupación. Más que aceptar con incomodidad esta situación, debería saber que sus pacientes se beneficiarán más si se abstuviera de obtener información de los visitantes y siguiera métodos de aprendizaje basados en la evidencia (usando información que está accesible gratuitamente en el Internet o que se puede encontrar en su biblioteca local) y organizara con un grupo de colegas un cabildeo para que el gobierno les proporcionara los medios de formación. Healthy Skepticism estaría dispuesto a ayudarles en todo lo que pudiera.

Si busca nombres para medicamentos: recurra a la psicología

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Tom Murphy, Drug makers make name games big business, *The Associated Press*, 22 de enero de 2008.

Prozac, Viagra, Lipitor son nombres de medicamentos populares que no tienen ningún significado específico. Pero crearlos ha costado millones de dólares. La investigación muestra que letras con un sonido duro como P, T, K transmiten eficiencia, X nos da una sensación de algo científico, L, R y S en cambio nos hacen sentir relajados, y la Z nos sugiere velocidad [a]. A principios de enero, Eli Lilly escogió el nombre de Effient para su nuevo medicamento para el síndrome coronario agudo.

Anthony Shore, director global de nombres y escritos de Landor Associates comentó: “Yo diría que ese nombre es un tanto atrevido porque solo le falta un par de letras para convertirse en Eficiente”. Las compañías farmacéuticas cuando buscan un nombre para un nuevo medicamento que quieren que se convierta en un producto popular y exitoso a menudo utilizan ciencias un tanto raras que juntan simbolismos con letras o prefijos. Por ejemplo, en el caso de Prozac, según Jim Singer, presidente de Namebase una firma que busca nombres, que ayudó a Lilly a buscar el nombre de Prozac, cuando se pronuncia la primera sílaba se contraen los labios como si se fuera a besar y se empuja hacia fuera un chorro de aire, lo que llama la atención y tiene un significado de efectividad.

El proceso de buscar nombres ni es fácil ni se está haciendo más fácil. La reglamentación es cada vez más estricta y en el mercado de los medicamentos de marca se encuentran cada vez más nombres. De acuerdo con Thomson CompuMark, una compañía investigadora de marcas registradas, la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de EE.UU. archivó más de 14.000 nombres nuevos de medicamentos en 2007, lo que significa un aumento del 23% desde 2003. La FDA ahora revisa entre 300 y 400 nombres anuales. Bob Lee, consejero de comercio de Lilly declaró: “Está resultando casi imposible hacerlo [patentar un nombre].”

Sin embargo, la recompensa puede ser enorme. Las ventas globales de medicamentos ascendieron en 2006 a US\$643.000 millones según IMS Health (empresa que monitorea las actividades de la industria farmacéutica). Pero antes de que se obtenga el primer dólar de ganancia, las compañías tienen que poner un nombre al medicamento que sirva para muchos idiomas, obtener la aprobación de Patentes y Marcas Registradas y de la FDA, y aprobar exámenes diferentes en cada uno de los 27 países de la Unión Europea.

Crear y valorar un nombre puede costar entre US\$250.000 y US\$500.000, después se gasta un par de millones más en las revisiones de los reguladores y en las investigaciones que hay que hacer en los registros de marcas. El proceso puede durar tres años.

Scott Piergrossi, director de creación de la firma de consultores Brand Institute Inc., que ha valorado miles de marcas para las farmacéuticas, dice que las compañías intentan que el nombre solo sea de dos o tres sílabas y no tenga más de nueve letras para que la gente las pueda pronunciar y recordar. El nombre también tiene que decir algo. Aquí es en donde el simbolismo ayuda.

Cialis, el nombre del medicamento para la disfunción eréctil se deriva de ciel, la palabra en francés que significa cielo. Produce un suave y fluido sonido que da una sensación de intimidad. En cambio, Viagra de Pfizer evoca el de poder de las cataratas del Niágara. Shore comentó: “Creo que Viagra da en el clavo al intentar traer a la mente la virilidad”. Inventar palabras que se basan en el simbolismo del subconsciente no es la primera opción de las farmacéuticas.

Shore indicó: “Una palabra sin un significado obvio requerirá una inversión mayor de marketing para que se convierta en una palabra memorable.” La lista original de cientos de posibles nombres se reduce a otra de entre

30 y 50. Según Bob Lee de Lilly, el proceso de selección que busca nombres que sean idénticos o casi idénticos reduce aun más la lista. Eventualmente, las compañías mandan la selección a la FDA y a las reguladoras europeas, en donde los nombres de marca experimentan un escrutinio adicional.

Hay que tener en cuenta que los nombres no pueden sugerir que el medicamento tiene un objetivo específico. Por ejemplo, el tratamiento para la caída del cabello Rogain, llegó a la FDA con el nombre de Regain [en inglés, “volver a adquirir”] y fue rechazado.

La FDA también examina la seguridad y por ello un nombre no se puede parecer a otro demasiado para evitar confusiones cuando los médicos escriben las recetas. Los reguladores envían los nombres por escrito y también grabados en voz a enfermeras, médicos y farmacéuticos para saber lo que opinan. Ellos pueden sugerir nombres de otros medicamentos con los cuales se pueden confundir los nuevos y hacer un análisis de lo que podría pasar se hubiera una confusión.

Las compañías farmacéuticas tienen que estar preparadas para que les rechacen los nombres que han escogido. La FDA rechaza entre un 35 y un 40% de los nombres que revisa. En Europa los rechazos llegan hasta el 50%. Pero los resultados de tanto esfuerzo merecen la pena. Prozac se convirtió en el medicamento de mayor venta de Lilly, con más US2.000 millones anuales hasta que perdió la patente. Prozac se hizo un nombre tan corriente que acabó en el Webster’s New World College Dictionary.

Nota de los editores:

- a. Hay que tener en cuenta que los comentarios en este artículo se refieren al mundo angloparlante. Sería necesario saber si los principios teóricos aquí expresados se pueden traducir a diferentes contextos lingüísticos y culturales.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Farmacoterapia Social

<http://www.farmacoterapiasocial.es/>

Centro dedicado a la docencia e investigación sobre la mejora de los resultados de la farmacoterapia en los pacientes, haciendo especial énfasis en el conocimiento científico de los medicamentos, en los comportamientos, actitudes y experiencias de los pacientes hacia sus problemas de salud.

Electronic Journal of Communication, Information and Innovation in Health

Disponible en:

<http://www.reciis.cict.fiocruz.br/index.php/reciis/issue/view/9/showToc>

Es una nueva revista electrónica, publicada por Oswaldo Cruz Foundation's Institute of Scientific and

Technological Communication and Information in Health - Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde. Su frecuencia será semestral. Incluirá artículos sobre información, comunicación e innovación en distintas áreas de la salud. Idioma: Portugués e inglés. En el primer número, varios artículos están relacionados con el tema de los medicamentos:

Biblioteca Cochrane con acceso libre en todos los países de América Latina y el Caribe

Newsletter BVS 077, 9 de enero de 2008.

<http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>

En 2008 todos los países de América Latina y el Caribe tendrán acceso libre a la Biblioteca Cochrane por medio del Portal Cochrane BVS (Biblioteca Virtual en Salud), que opera, además de la versión original en inglés, la

versión en español y un conjunto seleccionado de resúmenes de revisiones en portugués.

Sin duda éste es un notable avance en la democratización y universalización del acceso a la fuente más importante de información de sobre los estudios de atención a la salud, particularmente de los ensayos clínicos registrados en la literatura científica internacional, que se recopilan, analizan y sistematizan periódicamente.

La Biblioteca Cochrane es el principal producto de la Colaboración Cochrane, una organización independiente sin fines de lucro que consta de una red global de más de 10.000 voluntarios que trabajan en los llamados Grupos de Revisiones Cochrane (Cochrane Reviews Groups) con el objetivo de ofrecer información más actualizada y correcta sobre los efectos de la atención a la salud.

Para ello, la Colaboración Cochrane elabora y disemina revisiones sistemáticas de las intervenciones relacionadas con la atención a la salud y promueve la investigación basada en pruebas, ya sean ensayos clínicos u evaluaciones de otras intervenciones. La colaboración fue fundada en 1993 y su nombre rinde homenaje al epidemiólogo inglés Archie Cochrane. La secretaría de la Colaboración Cochrane está localizada en Oxford, Inglaterra.

La colaboración regional para el acceso libre al Portal Cochrane BVS

La democratización del acceso a la Biblioteca Cochrane por medio de la BVS se lleva a cabo en el ámbito de la cooperación técnica regional de la OPS, de modo que las comunidades de políticos, gestores, investigadores, profesores, estudiantes, profesionales, pacientes y la sociedad en general de América Latina y el Caribe podrán disponer de ella como poderosa herramienta para perfeccionar progresivamente la calidad de sus decisiones. El apoyo de la Directora de la OPS, Mirta Roses Periago, y de los Representantes de la OPS en los países, fue decisivo para el éxito del acceso abierto al Portal Cochrane BVS para todos los países de América Latina y el Caribe.

El privilegio del acceso abierto a la Biblioteca Cochrane alcanzado por América Latina y el Caribe es único, y esto no sucede en ninguna otra región del mundo. Recientemente se ha presentado una petición pública a la Comisión Europea para la financiación del acceso abierto a la Biblioteca Cochrane en el ámbito de la Comunidad Europea.

El logro del servicio integrado de acceso libre a la Biblioteca Cochrane en los idiomas inglés, español y portugués para todos los países de América Latina y el Caribe es resultado del esfuerzo continuado que BIREME/OPS/OMS realizan desde 2003, cuando inicio la operación en línea de la versión en inglés. Durante el primer año la operación fue piloteada en Brasil, y sirvió para que BIREME pudiera analizar su factibilidad y adquirir capacidad técnica de operación. Del 2004 al 2006 BIREME extendió la operación de la Biblioteca Cochrane a toda América Latina y el Caribe con acceso identificado por el IP de las instituciones o por

identificación individual de los usuarios.

El número promedio de visitas mensuales a la versión en inglés en la BVS superó 32.000 en 2006. La implantación y la operación de la versión en inglés de la Biblioteca Cochrane durante este periodo contó con apoyo financiero de los Ministerios de Salud y Educación de Brasil, este último por medio de su Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) y de BIREME.

Hasta el 2006, la versión en español era operada para América Latina y el Caribe por la compañía Update Software con acceso libre; sin embargo, a partir de 2007 ella pasaría a cobrar por los permisos individuales e institucionales de acceso, lo que limitaría enormemente el acceso a una fuente de información esencial para todos. Por iniciativa de BIREME y de la Red Cochrane Iberoamericana, se llevaron a cabo, durante los años de 2005 a 2007, esfuerzos conjugados para tornar posible el acceso libre tanto para la versión en inglés como en español.

De este modo, la puesta en marcha del servicio de acceso a las distintas versiones de la Biblioteca Cochrane, por medio del Portal Cochrane BVS, demandó la colaboración y la convergencia de intereses de varias entidades, incluyendo los contratos de permisos anuales de acceso a la versión original en inglés con la casa editorial Wiley & Sons, que opera el portal internacional de la biblioteca, y de acceso a la versión en español con la compañía Update Software.

Para el 2008, los contratos de acceso fueron financiados con recursos movilizados por la cooperación técnica de la OPS con un conjunto seleccionado de países, particularmente los países de América Latina no incluidos en el programa HINARI. HINARI es un programa entre la OMS y las casas editoriales que permite acceso libre o a costos reducidos a los países con PIB menor que 3.000 dólares. La acceso a la versión en inglés está siendo financiada por la cooperación técnica de Brasil, incluyendo apoyo financiero de los Ministerios de Salud y Educación. El acceso de la versión en español se debe a la participación de Argentina, Chile, Colombia, Costa Rica, Puerto Rico, México, Uruguay y Venezuela.

La expectativa de BIREME es que en los próximos años se consolide el esfuerzo cooperativo de los países de América Latina y el Caribe para promover y asegurar la financiación y la sostenibilidad de la operación y desarrollo del Portal Cochrane BVS.

¿Cómo investigar el uso de medicamentos por parte de los consumidores?

Hardon A et al / OMS / Universidad de Ámsterdam / Instituto Real de los Trópicos

Año: 2004, Idioma: castellano, Páginas: 106 páginas

Documento disponible en:

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_EDMPAR2004.2spa.pdf

Intervenciones Farmacéuticas: Programa de consulta y dispensación activa para la oficina de farmacia

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra
Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 313

Este libro está avalado por la Fundación Pharmaceutical Care y patrocinado por los Laboratorios Pfizer. Recopila cuatro años de trabajo (2002-2006) del Programa de Atención Farmacéutica Navarra.

Se parte de que la atención farmacéutica es la intervención del farmacéutico dirigida a conocer el uso que hacen los pacientes de los medicamentos, con el objetivo de detectar, prevenir y resolver todos los problemas relacionados con los medicamentos que supongan o puedan suponer un resultado negativo en la salud del paciente. Este libro pretende ayudar al farmacéutico a cumplir con su compromiso facilitando el acceso a información actualizada e independiente sobre medicamentos, algoritmos y procesos que le permitan proveer atención de calidad, y hojas de registro para documentar sus actividades.

En el caso de Navarra, el Centro de Información de Medicamentos (CIM) ha estado trabajando con el Colegio de Farmacéuticos, y quizás una de las claves de su éxito ha sido la metodología que se utilizó para desarrollar las fichas de atención y registro. Se partió del Consenso sobre Atención Farmacéutica del Ministerio de Sanidad y Consumo que desarrolla las tres actividades que deben realizar las farmacias: dispensación de medicamentos con y sin receta; consulta o indicación farmacéutica; y seguimiento farmacoterapéutico.

A partir del documento del Ministerio se elaboraron los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT) correspondientes al proceso de dispensación y consulta, que incluyen los siguientes aspectos: indicar al paciente la forma más adecuada de resolver un problema de salud; en caso necesario seleccionar e indicar un medicamento o referir al médico; explicar como utilizar el medicamento; resolver dudas sobre su utilización; ofrecer otros servicios de educación sanitaria y de seguimiento fármaco-terapéutico.

Los PTN especifican las estrategias que el farmacéutico puede utilizar para verificar que el paciente conoce el objetivo del tratamiento, la forma de administración correcta, que el medicamento no está contraindicado para ese paciente (posibles interacciones con otros medicamentos, presencia de otras enfermedades o mujeres embarazadas), los efectos adversos, y la forma de resolverlos si aparecieran. Además incluye directrices para registrar la interacción con el paciente.

Tras la elaboración de estas fichas el CIM organizó un curso teórico-práctico de 10 horas de duración para compartir las PTN con los farmacéuticos y mostrar como utilizarlos. Participaron un total de 244 farmacéuticos, representando un 28% de las oficinas de farmacia. Posteriormente estos farmacéuticos utilizaban las fichas en sus farmacias y remitían una copia de la hoja de registro al CIM; el compromiso era enviar como mínimo

una ficha al mes. Posteriormente la coordinadora del programa seleccionaba entre las fichas recibidas las que podían ser de interés (una media de 3 fichas al mes) y las enviaba a los participantes en el programa junto con una revisión bibliográfica comentada de cada una de las intervenciones; además resolvía las dudas que se pudieran presentar. Como complemento, se realizaron reuniones trimestrales para compartir experiencias, recopilar sugerencias e ideas de todos los participantes en el programa. Actualmente se cuenta con un sistema informatizado que permite enviar las intervenciones por Internet.

Este libro recopila 127 intervenciones farmacéuticas (de un total de 1.335 recibidas), clasificadas por grupo terapéutico (incluyendo interacciones entre los productos farmacéuticos y las plantas medicinales), y puede ser de extrema utilidad para el farmacéutico comunitario.

Farmacoepidemiología: de la teoría a la práctica clínica

Elard Walter Quispe Mena

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 208, Editorial: Perú, Lulu.

Este libro está dividido en dos secciones: la primera sección (140 páginas) es de interés para todos los interesados en la farmacoepidemiología, y la segunda es un resumen de los estudios de farmacoepidemiología que se han hecho en Perú. Además hay un Anexo sobre la industria farmacéutica y su papel en la medicalización de la sociedad.

El primer capítulo es un repaso de la historia y los diseños básicos que se utilizan en farmacoepidemiología, y su aplicación en la farmacovigilancia y en los estudios de utilización de medicamentos. Le sigue un capítulo práctico en el que discute la necesidad de aplicar los principios de la medicina basada en evidencias e incluye sugerencias para facilitar el análisis del gran volumen de información clínica que se publica. El tercer y cuarto capítulos ayudan al leer la literatura científica y discernir la validez de los datos que se presentan. El quinto capítulo discute la integridad científica y describe casos conocidos de fraude en la publicación de la información. En el capítulo seis se discuten los estudios de no inferioridad y en el ocho se hace una revisión sobre el tratamiento de la osteoporosis. Los dos últimos capítulos describen las dificultades en aplicar la medicina basada en la evidencia en un contexto en que son pocos los profesionales de la salud entrenados para evaluar críticamente la información disponible, y la información disponible con frecuencia está alterada por el investigador o el patrocinador de los estudios.

Este libro utiliza un lenguaje didáctico, va dirigiendo al lector a hacer su propio análisis, tiene muchos ejemplos actuales y recientes, y contiene muchísimas referencias.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents

DHHS

Año: diciembre de 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 144

Documento disponible en:

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/AdultandAdolescentGL.pdf>

La guía representa lo que en el momento se conoce sobre el uso de los antirretrovirales. Como la ciencia se desarrolla constantemente, y hay nuevos agentes y nuevos datos clínicos, las opciones y preferencias terapéuticas cambian también con mucha frecuencia. Por lo tanto, esta guía se pone al día con regularidad. Un panel de expertos se reúne mensualmente a través de teleconferencias y hace las revisiones necesarias. Todas las revisiones se presentan resumidas en la página electrónica AIDSinfo. Las revisiones propuestas se presentan para que por un periodo generalmente de dos semanas el público haga los comentarios que considere oportunos. Después de este tiempo, un panel de expertos los revisa antes de que se finalice el proceso de actualización. Los comentarios se mandan a: aidsinfowebmaster@aidsinfo.nih.gov. También se puede conseguir información llamando al teléfono (800) 448-0440, fax (301) 519-6616; TTY (888) 480-3739.

HIV/AIDS Treatment and Care - Clinical protocols for the WHO European Region

Eramova I et al. (edit) / WHO Europe

Año: 2007; Idioma: Inglés, Páginas: 501

<http://www.euro.who.int/Document/E90840.pdf>

Uso de insulina y antidiabéticos orales

Agencia española de Medicamentos (AGEMED)

Año: octubre de 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 12

Disponible en:

<http://www.agedmed.es/profHumana/observatorio/docs/uso-antidiabeticos-oct07.pdf>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, en colaboración con Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios elabora una serie de informes técnicos con los se que pretende poner a disposición de la comunidad científica, y de los ciudadanos en general, los datos del uso de medicamentos en España con cargo al Sistema Nacional de Salud en el ámbito extrahospitalario. El método utilizado se encuentra disponible en el documento de esta misma serie titulado “Finalidad de los informes y método”.

La diabetes mellitus es una enfermedad crónica de elevada prevalencia cuyas complicaciones más preocupantes son las enfermedades renales, diversos tipos de ceguera, amputaciones no traumáticas de miembros inferiores y enfermedades cardiovasculares. La prevalencia estimada de diabetes en España se sitúa

en torno a un 6,5%, oscilando en diversos estudios entre el 6 y el 12%, siendo además creciente1

Entre las causas de este aumento de la prevalencia de diabetes se encuentran los cambios en los criterios diagnósticos, el progresivo envejecimiento de la población y los cambios en los estilos de vida -mayor sedentarismo y hábitos dietéticos-.

How to improve the use of medicines by consumers

(¿Cómo mejorar el uso de medicamentos en los consumidores?)

Chetley Andrew et Al. / WHO

Año: 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 255

Documento disponible en:

http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_PSM_PAR_2007.2.pdf

Influir en la conducta humana es una empresa compleja que requiere un cuidadoso trabajo de base y lleva la responsabilidad de hacer lo correcto para mejorar la salud pública. Desarrollar una intervención capaz de lograr cambios mensurables requiere de trabajo con las comunidades para encontrar las respuestas a ocho preguntas básicas:

1. ¿Cuál es el uso actual de la medicina?
2. ¿Cuáles son los problemas relacionados con el uso actual de los medicamentos y cuáles son los factores críticos en que se basan estos problemas?
3. ¿Qué prácticas son las que ponen en riesgo a la población y son una prioridad para una intervención?
4. ¿Cuáles son las posibles soluciones construidas en base a las percepciones y entendimientos para motivar a los cambios en el comportamiento individual y social?
5. ¿A Quién deben ser dirigidas?
6. ¿Qué canales de comunicación y qué materiales/enfoques es probable que sean más eficaces?
7. ¿Qué otras medidas podrían ser necesarias?
8. ¿Cómo la intervención de ser supervisada y evaluada?

Después de haber encontrado respuestas adecuadas, entonces comienza el trabajo, con las personas más afectadas, para poner en práctica una intervención que aliente el uso racional.

Curso de Doctorado 2008 Critical Literature Scrutiny and Article Writing in Biopharmaceutics, Pharmacotherapy and Pharmacoepidemiology

(Lectura crítica de la literatura y escritura de artículos en Biofarmaceutica, farmacoterapia y pharmacoepidemiologia)

Fecha: 4 al 11 de abril de 2008

Lugar: Copenhagen, Dinamarca

Para más información:

www.farma.ku.dk/index.php/Critical-Literature-Scrutiny-a/4462/0/

Revista de revistas

Caracterización de los servicios farmacéuticos hospitalarios cubanos. Parte I

Venereo MM et al. *Rev Cubana Farm* 2006;40(3).

Los aspectos relacionados con la estructura física y organizativa constituyen elementos esenciales y primarios para evaluar la calidad asistencial de los servicios farmacéuticos hospitalarios. Con el objetivo de analizar el funcionamiento de estas unidades asistenciales, se visitaron en el período comprendido entre octubre de 2004 y junio de 2005, el 95,5 % de los hospitales generales y clínicoquirúrgicos de Cuba. En este trabajo se presentan algunos resultados que se corresponden con la estructura física y organizativa de estos servicios y fueron calculados indicadores de calidad relacionados con el número de profesionales farmacéuticos que laboran en dichas unidades.

Calme la tos infantil con miel

Traducido por Boletín Fármacos de: Nicholas Bakalar, Nostrums: tame a child's cough with a touch of honey, *The New York Times*, 11 de diciembre de 2007, que hace referencia al siguiente artículo: Paul IM et al., Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(12):1140-1146, disponible en <http://archpedi.ama-assn.org/cgi/content/full/161/12/1140>

Una cucharada de miel puede calmar la tos infantil de forma más efectiva y segura que los medicamentos contra la tos de uso más frecuente.

Los investigadores hicieron la prueba con 105 niños entre 2 y 18 años que tenían tos como consecuencia de infecciones respiratorias agudas, y los dividieron en 3 grupos. Uno de los grupos no recibió ningún tratamiento, los otros recibieron tratamiento pero ni los investigadores, ni los padres ni los niños supieron de qué producto se trataba; podía ser: una o dos cucharadas de miel (dependiendo de la edad), o una dosis adecuada a la edad de dextrometorfano con sabor a miel. El estudio fue auspiciado por el Comité Nacional de Miel, una agencia del Departamento de Agricultura que cuenta con apoyo de la industria.

Utilizando cuestionarios que llenaron los padres, los científicos midieron la frecuencia y severidad de la tos, y su efecto en el sueño de los niños y de los padres. Según todos los indicadores, la miel es la que demostró tener el mayor efecto.

La miel, según escribieron los autores en el número de diciembre de los Archives of Pediatric and Adolescent Medicine, tiene propiedades antioxidantes y antimicrobianas reconocidas, y podría ser que los productos dulces, cualesquiera que sean, ayuden a

disolver el moco en las vías respiratorias y suavicen la parte posterior de la garganta.

En octubre, el comité asesor de la FDA recomendó que se prohibiera la venta sin receta de medicamentos contra el resfriado, incluyendo algunas marcas con dextrometorfano, para los niños menores de seis años.

El Dr. Ian M. Paul, autor principal y profesor asociado de pediatría en Penn State, dijo que los padres “deben considerar la miel como alternativa para el tratamiento de la tos en niños mayores de un año.” En casos raros, en niños menores de un año puede ocasionar botulismo infantil.

Timerosal: Un estudio dice que el conservante de las vacunas no se asocia al autismo

Traducido por Boletín Fármacos de: Study finds vaccine preservative is not linked to risk of autism, *Associated Press / The New York Times*, 8 de enero de 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Schechter R y Grether JK, Continuing Increases in Autism Reported to California's Developmental Services System, *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):19-24, disponible en <http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/content/full/65/1/19>

Un estudio ha documentado que las tasas de autismo en California han seguido aumentando después de que se retirase el conservante de vacunas que contiene mercurio de las vacunas infantiles. Algunos habían atribuido el problema neurológico al timerosal.

Investigadores del sistema estatal de salud encontraron que la tasa de autismo siguió creciendo durante el período entre 1995 y 2007. El conservante, timerosal, no se ha utilizado en las vacunas infantiles desde el 2001, excepto en algunas vacunas para la gripe.

Los médicos dijeron que este último estudio confirma los hallazgos de otros estudios de que no hay vínculo entre la exposición al timerosal y el riesgo de autismo, y debe devolver la confianza a los consumidores de que las vacunas no causan autismo. Si el timerosal aumentase el riesgo, las tasas de autismo deberían haberse reducido entre el 2004 y el 2007.

El Dr. Daniel Geschwind, un neurólogo de la Escuela de Medicina David Geffen de la Universidad de California en Los Ángeles, dijo que el objetivo debe centrarse en explorar las posibles causas de autismo, incluyendo los vínculos genéticos.

El Dr. Geschwind no participó en el estudio pero comentó “algo más debe estar ocurriendo. Tenemos que saber de qué se trata si queremos prevenir el autismo”.

Los resultados de este estudio se publican en el número de enero de Archives of General Psychiatry. Este estudio

no exploró las razones por las que el autismo puede haber aumentado.

Según los funcionarios uno de cada 150 niños estadounidenses es autista, lo que representa una tasa superior a la que han sugerido otros. Los investigadores resaltaron que no se sabe si este aumento se debe a cambios en la clasificación del autismo o es un aumento real.

En casos de infección urinaria severa los antibióticos por vía oral funcionan tan bien como los que se administran por vía endovenosa

Traducido por Boletín Fármacos de: Mayor S, Oral antibiotics work as well as intravenous treatment in severe urinary tract infection, *BMJ* 2007;335:795.

Según una revisión reciente de Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews 2007;(4):CD003237), los antibióticos (ATB) por vía oral son tan eficaces como los que se administran por vía endovenosa para tratar los síntomas agudos y prevenir las complicaciones a largo plazo de las infecciones urinarias severas (UTI).

La revisión analizó 15 estudios que incluyeron a 1.743 pacientes con infección urinaria severa y sintomática, que habían recibido tratamiento con ATB por vía oral o parenteral. En algunos casos utilizaron tratamiento ATB durante todo el tratamiento, y en otros empezaron con ATBs por vía endovenosa o intramuscular y luego cambiaron a ATBs por vía oral – “terapia de cambio”.

Los resultados demostraron que no hay evidencia de que los ATBs por vía oral sean menos efectivos que los que se administran por vía parenteral, ya sea que se utilicen a lo largo de todo el tratamiento o antes de pasar al tratamiento con ATBs por vía oral. No se observaron diferencias entre el número de pacientes que se curaron de la infección; las tasas de reinfección o recidiva; el número de pacientes que presentaron fiebre después de las 48 horas; o el número de pacientes con efectos adversos al tratamiento.

Nueve de los estudios involucraron a niños, y seis eran de niños menores de un año. De los seis estudios restantes, dos incluyeron solo a mujeres, incluyendo a una mujer embarazada.

En los cinco estudios, que incluyeron a 1.040 pacientes y que compararon la “terapia de cambio” con el uso de ATBs por vía oral, no se observó ninguna diferencia en ninguna de las medidas de impacto. La proporción de pacientes que se curaron desde el punto de vista clínico y bacteriológico al final del tratamiento y después de un intervalo eran parecidos (riesgo relativo 0,94, IC al 95% 0,78-1,13 versus 0,97, IC:0,93-1,10). En dos estudios que compararon la “terapia de cambio” con el tratamiento oral y en los que se hicieron scans del riñón utilizando ácido dimercaptosuccinico a los seis meses de la infección encontraron tasas parecidas de cicatriz renal (un total de 424 pacientes; 0,87 IC: 0,35-2,16). Al año,

90 scans demostraron que el 29% tenían cicatrices en el riñón, pero la frecuencia del daño era parecida entre los pacientes que habían recibido “terapia de cambio” y tratamiento solo con ATBs orales.

La revisora, Annette Pohl, interna de post-doctorado de la Clínica Universitaria de Freiburg, Alemania, dijo “a pesar de que las infecciones urinarias severas se tratan exclusivamente con antibióticos por vía endovenosa – al menos al principio- seguidas por antibióticos por vía oral. Esta revisión sugiere que esta forma de tratamiento no es esencial para garantizar el éxito de la terapia”. Dijo que es importante tratar adecuadamente las infecciones urinarias porque a la larga pueden tener efectos secundarios graves, incluyendo insuficiencia renal e hipertensión. Añadió que “los antibióticos orales disponibles, especialmente las cefalosporinas de tercera generación, parecen ser lo suficientemente potentes para tratar eficazmente a los pacientes con pielonefritis. Incluso parece que no hay diferencias en el impacto a largo plazo, medido según la frecuencia con la que aparecen cicatrices en el riñón”.

Teniendo en cuenta estos resultados, la Dra. Pohl dijo que podría justificarse el tratamiento de las infecciones urinarias severas con ATBs orales. Esto puede resultar en menos admisiones hospitalarias, lo que además de evitar la incomodidad de los pacientes y sus familias reducirá los costos médicos y hospitalarios. Sin embargo, dijo que el tratamiento con ATBs por vía oral exige que se dé seguimiento al paciente para asegurar que sigue el tratamiento adecuadamente.

Cómo mejorar la adhesión a los antihipertensivos: Los médicos generales que proveen explicaciones efectivas obtienen mejores resultados

Traducido por Boletín Fármacos de: Schroeder K, Fahey T, Improving adherence to drugs for hypertension. General practitioners who provide effective explanations of treatment achieve better results, *BMJ* 2007;335:1002-1003.

La adhesión a los medicamentos para problemas de salud crónicos suele ser bastante deficiente, y las intervenciones no suelen ser exitosas.

Hay tratamientos efectivos para muchos problemas de salud crónicos, pero el manejo de las enfermedades crónicas solo puede ser exitoso si el profesional de salud receta adecuadamente y los medicamentos se consumen de la forma apropiada para maximizar su poder farmacológico. Una revisión sistemática de las intervenciones para mejorar la adhesión concluyó que “estrategias para ayudar a los pacientes a seguir el tratamiento podrían tener mejor impacto en la salud que el mismo tratamiento” [1]. Las intervenciones para mejorar la adhesión al tratamiento de los hipertensos se han dirigido tanto a los pacientes como a los profesionales de la salud pero, en el pasado, algunos estudios habían tenido problemas metodológicos.

La adhesión a largo plazo al tratamiento de las enfermedades crónicas en los países desarrollados es de alrededor del 50%, y las tasas podrían ser incluso inferiores en los países en desarrollo [2]. Esta semana en el BMJ, Qureshi y sus colegas informan sobre un ensayo clínico por conglomerados controlado de una intervención educativa a 78 médicos generales de Karachi, Pakistán [3]. La intervención consistió en un día de entrenamiento intensivo sobre los conocimientos y habilidades necesarias para controlar la hipertensión e incluyó explicaciones de la terapia y el uso apropiado de técnicas de comunicación. El ensayo incluyó a 200 personas de 40 años y más con hipertensión que estaban en tratamiento con antihipertensivos.

Adhesión al tratamiento se definió como “dosis correcta” (proporción de las dosis consumidas) y se midió utilizando monitores electrónicos de medicamentos. 178 de los participantes completaron las seis semanas del estudio. El estudio se realizó seis semanas después de que los médicos terminasen su entrenamiento. La adhesión al tratamiento aumentó en el grupo de la intervención. El análisis de subgrupo de buena adhesión versus mala adhesión demostró una reducción importante en la presión sistólica (8,3 mm Hg; $p=0,04$) y diastólica (3,8 mm Hg; $p=0,1$). Estos resultados son buenos para un país con niveles relativamente bajos de control de la presión arterial y una prevalencia elevada de hipertensión [4].

Este estudio es importante por su diseño, utiliza un ensayo clínico controlado y una intervención pragmática. Para medir el impacto se utilizó un monitor electrónico, uno de los sistemas más confiables de medición de la adhesión. El estudio tiene limitaciones, si bien la intervención parece haber sido efectiva no dice mucho sobre las partes de la intervención que sirvieron para mejorar la adhesión. Tampoco sabemos si el efecto es sostenible porque las seis semanas de seguimiento es un período relativamente corto. Sobre todo para un tratamiento que debe ser de por vida.

Otros ensayos clínicos controlados de intervenciones para mejorar la adhesión han concluido que no hay intervenciones sencillas, sino solo algunas complicadas (intervenciones con varios componentes, que tiene un impacto en forma independiente e interdependiente) [5]. En general han ocasionado pequeñas mejoras en la adhesión [1,6,7]. En el caso de la hipertensión específicamente, reducir el número de dosis, simplificar el tratamiento y otras intervenciones complejas parecen haber sido efectivas [8]. Las intervenciones educativas dirigidas a los profesionales de la salud y las pacientes es poco probable que resulten en reducciones clínicamente importantes de la presión arterial. Un sistema organizado de seguimiento es quizás la mejor forma de conseguir controlar la presión [9].

La asociación entre la adhesión al tratamiento y el control de la presión arterial no está clara. La adhesión a los medicamentos que reducen la presión arterial parece ser mejor en los ensayos clínicos controlados que en los estudios observacionales, quizás porque hay un sesgo

hacia la selección de participantes más motivados [10]. Además, la adhesión al tratamiento puede variar entre las personas recién diagnosticadas y las que ya llevan una temporada con la enfermedad.

La falta de adhesión a los medicamentos prescritos es un problema de salud global, y las iniciativas nacionales e internacionales han intentado mejorar la adherencia, especialmente para las enfermedades crónicas [2,11]. Muchos estudios en el pasado eran de mala calidad metodológica. Las intervenciones que tengan como objetivo mejorar la adhesión en atención primaria serán seguramente complejas y tendrán que implementarse de forma rigurosa [5]. Los organismos de financiamiento deberían tomar en serio la necesidad de desarrollar intervenciones que funcionen y proporcionar recursos para hacer un plan piloto.

Al tratar a un paciente hipertenso que no haya alcanzado los niveles deseables de presión arterial hay que tener en cuenta que la adhesión al tratamiento es solo una de las áreas de gestión que tener en cuenta incluyendo, errores en la medición, el síndrome de la bata blanca, los medicamentos antagonistas, y la hipertensión secundaria [12]. En este contexto, Qureshi y sus colegas demuestran que el dar explicaciones y comunicarse mejor con los pacientes puede mejorar la adhesión al tratamiento y el control de la hipertensión.

Además de las medidas de prevención primaria, las personas con hipertensión en los países en desarrollo y desarrollados necesitan acceder a medicamentos efectivos. Especialmente cuando la adhesión al tratamiento es pobre, los pacientes tendrán una mayor tendencia a tomar sus medicamentos si los profesionales de la salud tienen el conocimiento y las habilidades para mejorar la adherencia. Tal como demuestra el estudio de Qureshi y colegas, esto se puede conseguir educando a los profesionales de la salud [3].

Referencias:

1. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(4):CD000011.
2. World Health Organization. Adherence to long term therapy: evidence for action. 2003. www.emro.who.int/ncd/Publications/adherence_report.pdf
3. Qureshi NN, Hatcher J, Chaturvedi N, Jafar TH; for the Hypertension Research Group. Effect of general practitioner education on adherence to antihypertensive drug: cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:1030-3.
4. Jafar TH, Levey AS, Jafary FH, White F, Gul A, Rahbar MH, et al. Ethnic subgroup differences in hypertension in Pakistan. *J Hypertens* 2003;21:905-12.
5. Campbell NC, Murray E, Darbyshire J, Emery J, Farmer A, Griffiths F, et al. Designing and evaluating complex interventions to improve health care. *BMJ* 2007;334:455-9.

6. Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD004371.
7. Vermeire E, Wens J, Van Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD003638.
8. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD004804.
9. Fahey T, Schroeder K, Ebrahim S. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(4):CD005182.
10. Wetzel G, Nelemans P, Shouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens* 2004;22:1849-55.
11. Horne R. Concordance, compliance and adherence in medicine taking—a scoping exercise. *SDO/76/2004*.
www.sdo.lshtm.ac.uk/sdo762004.html
12. Mulrow CD, ed. Evidence-based hypertension. London: BMJ Publishing Group, 2001.

Nota: Los componentes de la intervención incluían el manejo no farmacológico (dieta, ejercicio, pérdida de peso, dejar de fumar) e intervenciones farmacológicas: prescribir correctamente, medicamentos genéricos y baratos; dar preferencia a los tratamientos de una sola dosis; planificar visitas de seguimiento; administrar el tratamiento por etapas hasta llegar a definir la dosis que controle los niveles de presión arterial; y consultas con pacientes satisfactorias, que incluyesen explicaciones del tratamiento y el uso adecuado de estrategias de comunicación. Los niveles de presión que se querían obtener eran inferiores a 140/90 mm Hg para todos los pacientes. A pesar de que estos criterios no son los mismos que recomiendan las guías recientes para algunos subgrupos especiales (diabéticos y personas con algunos órganos dañados) los autores pensaron que, en un contexto donde menos del 3% tienen su hipertensión controlada, era importante mantener la intervención, las guías y los objetivos simples tanto para los pacientes como para los trabajadores de la salud. Las sesiones de entrenamiento fueron interactivas y utilizaron casos ficticios. Se entregaron manuales para el tratamiento de la presión arterial y gráficas de tratamiento fáciles de leer. Todos los participantes hicieron un examen antes y después del entrenamiento. Al final del entrenamiento se entregó un certificado.

Eficacia comparada de los tratamientos para prevenir fracturas en hombres y mujeres con baja densidad ósea u osteoporosis

Editado por Boletín Fármacos de: Muchos medicamentos para la osteoporosis previenen fracturas, pero ninguno es

comprobablemente mejor. *Comunicado de prensa AHRQ*, 17 de diciembre de 2007.

La osteoporosis es una enfermedad ósea que afecta a unos 44 millones de estadounidenses, especialmente mujeres que han terminado la menopausia. Se produce cuando el tejido deteriorado reduce la densidad ósea en la médula espinal, la cadera y otras zonas. Algunas personas que sufren la enfermedad tienen fracturas de huesos, quedan discapacitadas o experimentan dolor crónico. En términos generales, alrededor de la mitad de las mujeres de 50 años o más sufrirán una fractura ósea relacionada con osteoporosis en su vida. Alrededor del 25% de las que se fracturen la cadera morirán en el lapso de un año.

Los bifosfonatos, los medicamentos más comunes para la osteoporosis, son fármacos no hormonales que se adhieren al hueso para protegerlo de la descomposición del tejido. El análisis de la Agency for Healthcare Research and Quality (Agencia para la Investigación y Calidad de los Servicios de Salud; AHRQ, según sus siglas en inglés), parte del U.S. Department of Health and Human Services (Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU.) [a] halló que cinco bifosfonatos—alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato y ácido zoledrónico—más la calcitonina, la hormona paratiroidea, el estrógeno y el raloxifeno previenen fracturas de la columna vertebral. Las evidencias también demostraron que el alendronato, el risedronato y el ácido zoledrónico, así como también el estrógeno y la hormona paratiroidea, previenen las fracturas de cadera y otras no espinales.

El informe de la AHRQ compara la eficacia y los riesgos de seis bifosfonatos: alendronato (comercializado como Fosamax), etidronato (Didronel), ibandronato (Boniva), pamidronato (Aredia), risedronato (Actonel) y ácido zoledrónico (Zometa). El informe también examina el estrógeno, la calcitonina (una hormona fabricada por el hombre), el calcio, la vitamina D, la testosterona, la hormona paratiroidea y los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM).

Según el informe, no existen suficientes evidencias científicas que permitan establecer si los bifosfonatos son mejores para prevenir fracturas que el estrógeno, la calcitonina o el raloxifeno. Sin embargo, algunos agentes, tales como el estrógeno y el raloxifeno (un SERM), pueden tener efectos colaterales graves, como accidentes cerebrovasculares, coágulos de sangre en los pulmones o hemorragias en el útero.

La eficacia del calcio y la vitamina D pueden variar según la dosis, la frecuencia de toma y si el paciente que los está tomando está en alto riesgo de una fractura. Hay limitadas evidencias que permitan comparar los suplementos con otras terapias para la prevención de fracturas.

El informe también revela que muchos pacientes con osteoporosis dejan de tomar su medicación. Algunos lo hacen porque no experimentan síntomas. Otros, por los

efectos colaterales de los medicamentos o porque las dosis son demasiado frecuentes. Este resultado se verificó también con suplementos como los de calcio. No tomar los medicamentos según lo prescrito aumenta las posibilidades de fracturas. Los pacientes que toman bifosfonatos en formulaciones semanales, en vez de diarias, tienen más posibilidades de seguir las prescripciones.

Las comparaciones directas no han demostrado que los bifosfonatos sean superiores a otras terapias en la prevención de fracturas óseas. Ningún bifosfonato individual ha demostrado mayor eficacia de ese tipo.

Algunas conclusiones:

- Entre las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el alendronato, el etidronato, el ibandronato, el risedronato, la calcitonina, la teriparatida (un tipo de PTH) y el raloxifeno reducen los riesgos de fracturas.
- No existen suficientes evidencias que permitan determinar cómo se compara el ejercicio o la toma de testosterona con los medicamentos en la prevención de fracturas relacionadas con la osteoporosis.
- La calcitonina, el risedronato y la teriparatida reducen los riesgos de fracturas entre los hombres.
- En las personas con mayor riesgo de caídas, como aquellos con parálisis parcial o con la enfermedad de Parkinson, los riesgos de fracturas se reducen si son tratadas con alendronato, risedronato o vitamina D.
- Los riesgos asociados con muchos tratamientos para la osteoporosis suelen ser moderados o pequeños. Aunque se informó sobre úlceras en el esófago en los ensayos de todos los bifosfonatos, excepto el ácido zoledrónico, estas también se presentaron en pacientes que no estaban tomando esos fármacos.
- Los pacientes que toman raloxifeno enfrentan mayor riesgo de coágulos de sangre en los pulmones y otras zonas, así como problemas cardíacos leves tales como dolor de pecho o palpitaciones. Un estudio halló que el tamoxifeno (un SERM) aumentaba el riesgo de coágulos de sangre en los pulmones.
- Raramente, puede producirse un drástico deterioro del maxilar en pacientes con cáncer que están tomando bifosfonatos por vía endovenosa en grandes dosis.

Nota de los editores:

- a. El informe completo es: MacLean C, Alexander A, Carter J, et al. Comparative Effectiveness of Treatments To Prevent Fractures in Men and Women With Low Bone Density or Osteoporosis. *Comparative Effectiveness Review* No. 12. (Prepared by Southern California/RAND Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0003). Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. December 2007. El programa Effective Health Care de la AHRQ está disponible en : <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/LowBoneDensityFinal.pdf>

Atenolol: ¿Es diferente a otros betabloqueantes?

Traducido por Boletín Fármacos de: Aursnes I et al., Does atenolol differ from other β -adrenergic blockers? *BMC Clin Pharmacol* 2007;7:4.

Disponible en:

<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6904-7-4.pdf>

Antecedentes: Un metanálisis reciente que analizó los efectos de los fármacos en pacientes con hipertensión afirma que todos los bloqueantes β -adrenérgicos poseen la misma eficacia, aunque menor en comparación con otros fármacos antihipertensivos. Algunas comparaciones publicadas del β -bloqueante atenolol y de otros β -bloqueantes mostraron diferentes efectos sobre las tasas de mortalidad, arritmias, resistencia vascular periférica y el pronóstico post infarto de miocardio, todos en contra de atenolol. De acuerdo con estos hallazgos, los datos presentados en el metanálisis indican que el atenolol es menos eficaz que los otros β -bloqueantes, tanto en comparación con placebo, como con otros fármacos antihipertensivos. Sin embargo, estos resultados no fueron estadísticamente significativos.

Métodos: Se realizó un análisis adicional con un método estadístico Bayesiano, para profundizar el análisis de los datos publicados.

Resultados: Nuestros cálculos sobre los datos clínicos en el metanálisis mostraron una reducción del riesgo de infarto de miocardio de un 13% (razón de riesgo 0,87) en los pacientes hipertensos que tomaban β -bloqueantes diferentes al atenolol, comparados con aquellos que tomaban atenolol. El intervalo de confianza de 90% varió de 0,75 a 0,99, lo que indica que los resultados son estadísticamente significativos. La probabilidad de reducción de riesgo de al menos un 10% (razón de riesgo $\leq 0,90$), que podría ser considerado de interés clínico, fue de 0,69.

Conclusión: Tomados en conjunto con las otras observaciones de diferencias en los efectos, llegamos a la conclusión de que debe rechazarse la afirmación de que todos los β -bloqueantes adrenérgicos son medicamentos inferiores para los pacientes hipertensos. El atenolol no es representativo de la clase de los β -bloqueantes y, por lo tanto, no es un buen fármaco para realizar comparaciones con otros fármacos antihipertensivos en términos de eficacia. Por consiguiente, los betabloqueantes diferentes al atenolol siguen siendo fundamentales en el tratamiento farmacológico de la hipertensión.

Antidepresivos ISRS: Las advertencias sobre los suicidios de jóvenes están reduciendo las ventas. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: *Comunicado de prensa JAMA/Archives journals, HealthDay*, 7 de enero 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Olfson M et al., Effects of Food and Drug Administration warnings

on antidepressant use in a national sample. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65(1):94-101.

A principios de los años noventa, la FDA advirtió por primera vez sobre la posibilidad de que los antidepresivos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) podrían aumentar el riesgo de pensamientos suicidas y conducta suicida en niños y adultos. En octubre de 2004 la FDA publicó una advertencia general sobre el mayor riesgo para los jóvenes que tomaban antidepresivos.

Los investigadores de la Universidad de Columbia en Nueva York evaluaron las tendencias de consumo en las recetas de antidepresivos usando datos de Medco, una empresa que se dedica a comprar medicamentos para varias compañías de seguros. Evaluaron las recetas de antidepresivos por grupos de edad (jóvenes entre los seis y los 17 años; adultos entre los 18 y 64 años; y adultos mayores de 65 años); para ello compararon los datos sobre el número de recetas emitidas a estos tres grupos durante tres periodos de tiempo: (1) antes de la publicación de las advertencias [entre el 1 de mayo de 2002 y el 19 de junio de 2003]; (2) cuando se publicaron advertencias para medicamentos específicos, como Paxil que contiene el ISRS paroxetina [del 20 de junio de 2003 al 15 de octubre de 2004]; y (3) cuando se aprobó la advertencia general, de recuadro negro [del 16 de octubre de 2004 al 31 de diciembre de 2005]).

Los investigadores encontraron que la advertencia sobre la paroxetina hizo que hubiera menos recetas de

paroxetina para las personas jóvenes y, en menor grado, también para los adultos mayores. Otros antidepresivos siguieron siendo recetados con la misma frecuencia. Sin embargo, después de la advertencia de recuadro negro, se observó una reducción “no estadísticamente significativa” en el uso de todos los antidepresivos para tratar a los jóvenes, y una disminución significativa en el uso de todos los ISRS, además de la reducción que ya se había observado anteriormente de la paroxetina.

Los investigadores encontraron que entre 1985 y 1990 las recetas para antidepresivos se cuadruplicaron. Las advertencias recientes han reducido moderadamente el uso de antidepresivos, sobre todo para los jóvenes, concluye el estudio.

Medicamentos para la osteoporosis: ¿prevención o enfermedad inventada?

Editado por Boletín Fármacos: Ainhoa Iriberry, Exceso de fármacos para mujeres sanas, *Publico.es* (España), 17 de enero de 2008, que hace referencia al siguiente artículo: Alonso-Coello P et al., Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 2008;336:126-129.

Nota de los editores: Ver un resumen de este artículo en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ARTÍCULOS

Boletín Fármacos publicará artículos originales y artículos publicados en revistas profesionales con permiso de reproducción. El autor principal debe indicar si el artículo es original y en caso de que esté publicado enviar por correo o fax la copia del permiso de reproducción. Todos los artículos originales se someten a revisión por pares. Fármacos permite la reproducción de los artículos publicados en el boletín.

Los manuscritos deben seguir las normas de redacción (bibliografías, referencias, notas, títulos de cuadros y gráficos etc.) de la Revista Panamericana de Salud Pública; y deben enviarse en formato electrónico.

Los trabajos deben acompañarse, después del título y autor/es, de un resumen que no tenga más de 100 palabras, seguido de tres palabras claves que lo identifiquen.

Los gráficos y tablas deben enviarse en formato que se pueda reproducir fácilmente y sean legibles en forma electrónica (que quepan en la pantalla). Lo más aconsejable es generar los cuadros utilizando el formato de tablas para que no se modifiquen al transformarse al formato Word o RTF.

Los nombres de los medicamentos genéricos se escribirán con minúscula y los nombres comerciales con mayúscula.

En cuanto a la puntuación de cifras se requiere que se sigan las normas del castellano, es decir que se utilicen puntos para los miles, y comas para los decimales. Debe observarse que términos como billones corresponden a la aceptación castellana (un millón de millones) y no a la inglesa (mil millones). Cuando se utilizan acrónimos deben utilizarse los castellanos (ejemplo: PIB en lugar de GDP). Al presentar información sobre precios en monedas nacionales es necesario indicar el equivalente en dólares de Estados Unidos. En general nos interesa mantener la integridad del idioma castellano, aceptando variaciones regionales en uso de cada país.