

Fármacos

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

<http://www.boletinfarmacos.org>

Editado por
Salud y Fármacos



Volumen 10, número 5, noviembre de 2007



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 Orchuela, Argentina

Asistente de Producción

Virginia H. Sampietro, Argentina

Asesor en Farmacología

Martín Cañas, Argentina
Adriana C. Petinelli, Argentina

Asesora en Farmacia

Verónica Wirtz, México

Equipo de Traductores

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

Editores Asociados

Héctor Buschiazco, 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
Héctor Guiscafré, México
Marcelo Lalama, Ecuador
Óscar Lanza, Bolivia
Joan Ramón Laporte, España
Fernando Lolás, Chile
René Leyva, México
Roberto López-Linares, Perú
Perla Mordujovich, Argentina
Eney Navarrete, Puerto Rico
Susana Olave, Perú
Ronald Ramírez, Nicaragua
Aída Rey Álvarez, Uruguay
Germán Rojas, Perú
Rodolfo Salazar, Costa Rica
Mario Salinas, Argentina
Bernardo Santos, España
Claudia Vacca, Colombia
Mabel Valsecia, Argentina
Germán Velázquez, Suiza

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 10, número 5, noviembre de 2007

VENTANA ABIERTA	7
	7
- Cincuenta años después de una tragedia: ¿Se ha avanzado desde que talidomida salió al mercado? Antonio Ugalde y Núria Homedes	
ADVIERTEN	10
Investigaciones	
- Reacciones alérgicas a medicamentos en el hospital Calixto Garcia. Cuba 2000-2004 Odalys García Arnao, Ismary Alfonso Orta, Lourdes González Valcárcel, Joel Fernández Ruiz.	10
- Factores de riesgo de hemorragia digestiva alta asociados al uso de antiinflamatorios como resultado de los ingresos hospitalarios: Estudio transversal, retrospectivo y análisis de serie de casos en Valencia, España. Resumido por Boletín Fármacos de: Marco JL et al., Risk Factors Associated with NSAID-induced Upper Gastrointestinal Bleeding Resulting in Hospital Admission: A cross sectional retrospective, case series analysis in Valencia, Spain, <i>Current Therapeutic Research</i> 2007;68(2).	12
Reportes Breves	
- Vacuna del virus del papiloma humano para los genotipos 6, 11, 16 y 18. Prevención del cáncer cervical: Gran esperanza... Traducido por Boletín Fármacos de: Rev Prescrire 2007;27(280):89-93	15
- Otras opiniones y controversias alrededor de la vacuna del virus del papiloma humano Editado por Boletín Fármacos	19
- Una agenda para la investigación sobre reacciones adversas farmacológicas Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Aronson JK., Editorials: An agenda for research on adverse drug reactions, <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 2007; 64(2):119-121.	21
Retiros del mercado	
- Aprotinina (Trasylol): Bayer suspende temporalmente su comercialización, y la EMEA recomienda suspenderlo de manera definitiva	23
- Insulina inhalada (Exubera): Pfizer decide su retiro del mercado	24
- Lumiracoxib: Rechazo de la solicitud de comercialización en EE.UU., y suspensión de comercialización en Canadá, Reino Unido y Alemania	25
Cambios en el etiquetado	
- Ceftriaxona: Interacciones con productos con calcio en neonatos. EE.UU.	26
- Edaravona: Notificación de casos de hepatitis fulminante. Japón.	26
- Exenatida: Casos de pancreatitis asociados a su uso. EE.UU.	27
- Ranelato de estroncio (Protelos, Osseor): Riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. España	27
Reacciones Adversas e Interacciones	
- Voriconazol: Su uso puede asociarse con alucinaciones visuales y auditivas. EE.UU.	28
Precauciones	
- Fluidiona, pentoxifilina: El tener idéntico nombre comercial ocasionó errores de medicación graves; hay que promover el uso de DCI. Francia	28
- Lopinavir+ritonavir (Kaletra): Abbott y la FDA advierte por casos de sobredosis en niños	28
- Lorazepam: Reducción de las dosis máximas recomendadas. Reino Unido.	29
- Oseltamivir y zanamivir (Tamiflu y Relenza): FDA solicitará nuevas contraindicaciones. EE.UU.	29

- Remedios infantiles para la tos: Expertos de la FDA recomiendan que se los prohíba. EE.UU.	29
- Vareniclina (Chantix): Notificaciones de ideación y comportamiento suicida. EE.UU.	30
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	31
Revista de Revistas	
- Revisiones sistemáticas: Hay que estudiar su relevancia clínica, política y el rigor metodológico Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Laupacis A, Straus S, Systematic Reviews: Time to Address Clinical and Policy Relevance As Well As Methodological Rigor, <i>Annals of Internal Medicine</i> 2007;147(4).	31
ÉTICA Y DERECHO	33
Nota de rectificación	33
Entrevista	
- Entrevista a Richard J. Roberts, Premio Nobel de Medicina. “El fármaco que cura del todo no es rentable”	33
- Entrevista al Dr. Ludovic Reveiz, Director del Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos (LATINREC) Pruebas clínicas en seres humanos ¿Cuál es el límite?	34
América Latina	
- Colombia: Otra funcionaria del gobierno relacionada con TLC renunció para irse a multinacional de medicinas	35
- Colombia: Tutelas en salud. Remiten nuevos casos a Supersalud	36
Estados Unidos	
- Una encuesta encuentra que muchos desconfían del trabajo de FDA	37
- Dos estudios evalúan el impacto de los diez años de publicidad directa al consumidor de medicamentos de venta bajo receta	38
- Sanofi-Aventis acuerda pagar una multa de US\$190 millones por defraudar a Medicare	39
- EE.UU. y España: Demandas y juicios contra Vioxx	40
Asia y África	
- China: Diseñan “lista negra” de empresas exportadoras de medicamentos	41
- Nigeria: Extienden la demanda contra Pfizer para abarcar a Neimeth	42
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	42
ECONOMÍA Y ACCESO	43
<i>Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes</i>	
América Latina	
- La situación actual de los Tratados de Libre Comercio en Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica	43
Estados Unidos	
- Merck suspende el ensayo de una vacuna contra el sida	48
Generales	
- Grupo de salud y propiedad intelectual de la OMS cierra reunión con sustancial progreso	48
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	50
<i>Otros temas de Economía y Acceso</i>	
Reportes Breves	
- Tratamiento de la epilepsia en los países en desarrollo: Hay fármacos baratos y efectivos, pero no son accesibles a la mayoría de los pacientes Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Emilio Perucca, Treatment of epilepsy in devolping countries. Cheap and effective drugs exist but are not accessible to most patients, <i>BMJ</i> 2007;334:1175-1176. (Ver el	

contenido en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización, pág. 74).	
América Latina	
- Ecuador y Nicaragua: Aumentos de precios de los medicamentos y toneladas de medicamentos vencidos	51
- Panamá: Aumentan presupuestos 2008 para compra de medicamentos en Ministerio y en CSS	52
Europa	
- Unión Europea: Lanza "Guía de buenas prácticas en precio y reembolso" (Ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pá g. 67)	
Estados Unidos	
- La venta de genéricos en supermercados Wal Mart cumple un año y Medicaid cambia sistema de reembolso	53
- Ayudados por los genéricos, baja la inflación de los precios de los medicamentos	53
Asia	
- Vietnam: Adoptan medidas para detener alza de medicamentos (Ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 68)	
Generales	
- Un experto de la ONU recomienda mejorar el acceso a los medicamentos	55
- Enfermedades tropicales olvidadas	56
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	57
Revista de revistas	
- Las evaluaciones económicas de los tratamientos farmacológicos ¿utilizan la mejor información disponible de efectividad clínica? Traducido por 58 Boletín Fármacos de: Hanratty B et al., Are the best available clinical effectiveness data used in economic evaluations of drug therapies? <i>J Health Serv Res Policy</i> 2007;12(3):138-41.	58
REGULACIÓN Y POLÍTICAS	59
Investigaciones	
- Gasto y presupuesto...de la tradición a la eficiencia. Un análisis del gasto y el presupuesto de medicamentos de la Red Asistencial Junín, Seguro Social de Salud, EsSalud, Junín, Perú 2006 Unidad de Evaluación de Recursos Médicos de la Gerencia Médica de la Red Asistencial Junín. Huancayo, Septiembre de 2006	59
América Latina	
- Argentina: Resolución ministerial sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos	65
- Chile: Presentan proyecto para vender medicamentos fuera de la farmacia	65
Europa	
- Gran Bretaña: La corte suprema ratifica la decisión de NICE de limitar los tratamientos de Alzheimer	66
- Italia: Debates respecto a la venta de ciertos fármacos con receta fuera de las farmacias	66
- Unión Europea: Lanza "Guía de buenas prácticas en precio y reembolso"	67
Asia	
- Vietnam: Adoptan medidas para detener alza de medicamentos	68
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	69
PRESCRIPCIÓN, FARMACIA Y UTILIZACIÓN	70
Reportes Breves	
- Los diez errores farmacológicos principales y cómo prevenirlos Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Hahn KL, Conferencia anual de la Asociación de Farmacéuticos	70

Americanos, The "Top 10" Drug Errors and How to Prevent Them, marzo de 2007, <i>Medscape</i> .	
- Tratamiento de la epilepsia en los países en desarrollo: Hay fármacos baratos y efectivos, pero no son accesibles a la mayoría de los pacientes Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Emilio Perucca, Treatment of epilepsy in developing countries: Cheap and effective drugs exist but are not accessible to most patients, <i>BMJ</i> 2007;334:1175-1176.	74
América Latina	
- América Latina: Aumento en la concentración del mercado farmacéutico	75
- Chile: Presentan proyecto para vender medicamentos fuera de la farmacia (Ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 65)	
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	
Revista de revistas	
- PRM y RNM: ¿problema de salud farmacéutico? Manuel Machuca, <i>e-farmacéutico comunitario</i> 2007;2(2)	76
- La implementación de un servicio de atención farmacéutica: La percepción de los asistentes de farmacia, los farmacéuticos y los médicos Traducido por Boletín Fármacos de: Montgomery AT et al. - Department of Pharmacy, Uppsala University, Uppsala, Sweden, Implementation of a pharmaceutical care service: prescriptionists', pharmacists' and doctors' views, <i>Pharm World Sci</i> 2007;29(6).	77
- Todavía se recetan demasiados antibióticos Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Mayor S, Antibiotics still over prescribed, study finds, <i>BMJ</i> 2007;335:176.	77
- Impacto de la terapia antirretroviral en la incidencia de tuberculosis: La experiencia brasileña, 1995-2001 Traducido por Boletín Fármacos de: Miranda A et al., Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995-2001, <i>PLoS ONE</i> 2007;2(9):e826.	77
- La vacuna de la influenza podría no ser efectiva en pacientes mayores Traducido por Boletín Fármacos de: Sarah Boseley, Flu vaccination may not work for oldest patients, <i>The Guardian</i> , 25 de septiembre de 2007, y que hace referencia al siguiente artículo: Simonsen L et al., Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy, <i>The Lancet Infectious Diseases</i> 2007;7:658-66.	78
- Las mujeres reciben poca información sobre los fármacos que pueden dañar al feto Editado por Boletín Fármacos de: Cristina de Martos, El Mundo Salud (España), 19 de septiembre de 2007, y que hace referencia al siguiente artículo: Schwarz EB et al., Documentation of Contraception and Pregnancy When Prescribing Potentially Teratogenic Medications for Reproductive-Age Women, <i>Annals of Internal Medicine</i> 2007;147(6):370-376.	79
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES	
	80

Ventana Abierta

Cincuenta años después de una tragedia: ¿Se ha avanzado desde que talidomida salió al mercado?

Antonio Ugalde y Nùria Homedes

En 1958 la empresa alemana Chemie-Grünenthal lanzó al mercado el medicamento talidomida como uno de los sedativos más seguros. Talidomida prometía a los usuarios noches tranquilas sin despertares aturridos, y libre de efectos secundarios significativos [1]. En poco tiempo su uso se generalizó en varios países como somnífero, y se dispensó también a niños intranquilos o nerviosos, y para disminuir las náuseas ocasionadas por el embarazo. En muchos sitios se compraba sin receta, Una excepción fue Francia que no la aprobó por razones técnicas, así como Israel que esperó a aprobarla hasta tres semanas antes de que se descubrieran sus trágicas consecuencias, y EE.UU. por la intervención de una neófita del FDA.

En 1960, a la Dra. Frances O. Kelsey, recién llegada al FDA, se le asignó procesar la aprobación de la talidomida cuya licencia había adquirido la compañía Merrell para su comercialización en EE.UU. y en Canadá. De acuerdo a la legislación de la época, la Dra. Kelsey tenía que rechazar la aprobación del medicamento dentro de un plazo de 60 días, de lo contrario automáticamente el medicamento quedaba aprobado.

Había algo sobre la talidomida que no acababa de convencer a Kelsey. Los datos presentados le dejaban dudas. La nueva empleada de la FDA consiguió que cada sesenta días le concedieran una extensión del periodo para analizar el medicamento; el único argumento legal que podía invocar era indicar que la solicitud de aprobación no estaba completa. La sospecha no iba más allá de una sospecha. El único efecto secundario importante declarado era neuritis periférica, aunque según los datos presentados se había reportado en muy pocos casos [1]. Silverman y Lee nos recuerdan en su libro clásico [1] que la Dra. Kelsey había hecho, quince años antes, una investigación sobre otros medicamentos que producían neuritis periférica en animales y que estos productos ocasionalmente causaban nacimientos de fetos deformes, con parálisis o atrofiados. Pero los ensayos que Grünenthal había realizado en animales no indicaban que la talidomida tuviera esos mismos efectos.

Canadá aprobó el medicamento y con ello aumentaron las presiones para que la Dra. Kelsey definiera las razones por las que no se decidía ella también a hacerlo. Muchas personas de la industria farmacéutica señalaban con el dedo a Kelsey como ejemplo de burócrata cabezota e incompetente que estaba defiriendo, sin dar explicaciones, la salida al mercado de un medicamento seguro e importante para los pacientes estadounidenses [2].

Al poco tiempo, en 1959, en Alemania se notificaron el nacimiento de 12 niños con focomelia, una deformidad rara, en vez de brazos y piernas el recién nacido tiene las

extremidades tipo aletas. A estas 12 malformaciones, le siguieron 83 en 1960, y 302 en 1961. Casos semejantes fueron reportados en varios otros países. En Australia, el Dr. W.G. McBride descubrió que todas las madres que habían tenido bebés con focomelia habían usado talidomida y envió un artículo a Lancet para su publicación. Lancet rechazó el artículo por considerar que su metodología no era adecuada. Al poco tiempo, McBride decidió mandar de nuevo los hallazgos como una comunicación, y como tal se publicó en Lancet el 16 de diciembre de 1961.

Independientemente, y prácticamente al mismo tiempo, el Dr. Widekund Lenz hizo el mismo descubrimiento y el 15 de noviembre alertó a Grünenthal. Once días más tarde la compañía retiró el medicamento del mercado y lo comunicó a las compañías a las que había vendido la licencia de fabricación y venta. En Canadá la talidomida se siguió vendiendo hasta marzo de 1962, y en otros países hasta más adelante. En EE.UU., a pesar de que no se había aprobado su venta, hubo casos de nacimientos con malformaciones porque algunas mujeres habían comprado el medicamento en el extranjero o porque los visitantes médicos habían distribuido, con la largueza que caracteriza su trabajo, talidomida a los médicos y un porcentaje alto de los casos de malformaciones en EE.UU. se dieron entre sus propios hijos.

Se ha estimado que el total de nacimientos afectados por la talidomida superaron a los 10,000 en por lo menos 20 países. Su impacto, por lo grotesco de las malformaciones de niños fue enorme, y contribuyó a que se introdujeran cambios importantes en el proceso de aprobación de los medicamentos de la FDA. La talidomida no fue la primera tragedia producida por medicamentos, pero a lo largo de los años, la influencia de la industria había evitado que se aprobara legislación para mejorar la evaluación de la seguridad y eficacia de los medicamentos.

Varios meses antes de que se descubrieran los efectos de la talidomida los Senadores Kefauver y Harris habían presentado al Congreso un proyecto de ley que requería que los medicamentos antes de ser autorizados para su comercialización demostraran efectividad y seguridad, pero no tenía el apoyo de sus colegas en el Senado y estaba destinado al fracaso. Cuando se descubrió que la firmeza de la Dra. Kelsey había evitado que las desgracias producidas en otros países por la talidomida ocurrieran en EE.UU. el Congreso entendió que una agencia como la FDA podía evitar la entrada en el mercado de medicamentos peligrosos. Para entonces, la Dra. Kelsey ya era famosa y tenía un reconocimiento nacional. En 1962, el proyecto de ley de Kefauver-Harris fue aprobado sin un voto en contra, y el

Presidente Kennedy lo convirtió en ley en octubre del mismo año.

De acuerdo a las innovaciones propuestas por la ley, la efectividad y seguridad de los medicamentos debían estar demostradas por estudios clínicos controlados y metodologías adecuadas, y los ensayos en humanos requerían el consentimiento informado de los participantes. La ley también exigía que se reportasen todos los efectos adversos a la FDA; y además se asignó a la FDA la responsabilidad legal de vigilar la publicidad de los medicamentos, de asegurar que la propaganda que los productores presentan a los médicos incluyera tanto los riesgos como los beneficios, de preparar guías de buenas prácticas de manufactura, y de inspeccionar cada dos años a los productores de medicamentos [3].

Sin duda, la talidomida tuvo un impacto importante y debemos agradecer el empeño de la Dra. Kelsey; todos estos cambios fueron revolucionarios y asentaron las bases para un sistema científico de aprobación de medicamentos.

La FDA aprobó en 1998 la talidomida contra la lepra y en 2006 contra el mieloma. Cuando se aprobó contra la lepra, la FDA para evitar nuevos casos de folemia invocó una autoridad regulatoria sin precedentes con el propósito de controlar estrictamente la venta de talidomida en los EE.UU. Desarrolló de un programa llamado Sistema para la Educación sobre Talidomida y para su Prescripción Adecuada (STRPS en inglés) que limita rigurosamente su prescripción y dispensación, incluye una amplia educación a los pacientes sobre los riesgos de la talidomida y mantiene un registro completo de pacientes. A pesar del programa STRPS, en 2004 la Asociación Sueca de Afectados por la Talidomida (Thalidomide.org), anunció que desde 1998 se ha habido dado 35 nuevos casos de víctimas por talidomida en EE.UU. En Brasil, también en 2004, el número de nuevos casos llegaban a los 120. Según la asociación AVITE [4] hay evidencia que están apareciendo nuevos casos en otros países de América Latina incluyendo México y Perú. Sobre este país dice concretamente: "AVITE acaba tener conocimiento [en 2004] y confirmación de la existencia de un número importante de nuevos casos víctimas de talidomida, hasta ahora desconocidos, en Perú. El Gobierno Peruano siempre se ha encargado de desmentir la existencia de estas víctimas." [4]. Lo que es muy preocupante, es que hoy se puede comprar talidomida por Internet a precios muy bajos.

Estos datos pudieran sugerir que la revolución que causó la talidomida en la FDA en 1962 no haya servido para mucho. La modernización de 1962 sirvió para dejar claro que una agencia reguladora puede tener un papel importante en asegurar que los medicamentos que llegan al mercado son eficaces y seguros, al tiempo que ofrecía una metodología rigurosa, dado el nivel científico de la época, para conseguirlo.

Se hubiera podido esperar que aquel inicio tan prometedor siguiera avanzando científica y políticamente. Pero este no ha sido el caso. A lo largo de los cincuenta años que nos

separa de la salida al mercado de talidomida, pasado el primer momento de euforia de la nueva FDA, la agencia empezó un largo recorrido hacia la decadencia. Como sugerimos hace unos meses al escribir un artículo sobre los 100 años de la creación de la FDA, hoy día esta agencia está desprestigiada, desfinanciada y sufriendo una influencia desproporcionada de las industrias a las que pretende regular [5].

La Dra. Kelsey fue aclamada por su esfuerzo y resistencia. En cambio, al Dr. Graham que sugirió los problemas cardiovasculares del Vioxx se le prohibió publicar sus datos y fue arrinconado dentro de la FDA. Sigue habiendo poca transparencia sobre resultados de los ensayos clínicos. A veces se esconden o manipulan estadísticamente los datos que no son favorables, y puesto que cada vez más los ensayos se hacen fuera de EE.UU. la vigilancia es cada vez menor. El número de inspecciones que hace la FDA de los ensayos clínicos de medicamentos que después se presentarán a la agencia para su aprobación son muy pocos, y rara vez la FDA comunica los resultados de sus visitas a las agencias reguladoras de los países en los cuales tienen lugar los ensayos. No está nada claro que el consentimiento informado entre las minorías étnicas y los pobres que participan en los ensayos clínicos en los EE.UU. sean realmente informados. En los países de América Latina las dudas son mucho mayores.

El número de medicamentos que se retiran del mercado deja claro que la metodología que utiliza la FDA está muy lejos de ser científica. Es decir, en vez de ir solucionando problemas metodológicos a lo largo de estos 50 años la FDA ha aprendido a hacer la vista gorda. Las industrias reguladas parecen seguir ejerciendo la misma influencia, o quizá mayor, sobre las reguladoras que antes de la ley Kefauver-Harris. Es decir en su momento se dio un paso para delante y a lo largo de los años se ha dado uno o dos para atrás.

Otras cosas han seguido igual. Al Dr. McBride, Lancet le rechazó su artículo por falta de mérito. Su publicación hubiera podido evitar un número desconocido de víctimas al dar la alerta unas semanas antes, y al presente sabemos que las revistas científicas no pueden controlar la veracidad de lo que publican porque es difícil discernir si los datos que se presentan han sido manipulados; la diferencia es que estos artículos promueven el uso de medicamentos que no son seguros o efectivos.

En 1962, los esfuerzos para que se dejara de utilizar la talidomida se vieron obstaculizados por el hecho de que el medicamento se comercializaba bajo docenas de nombres diferentes y a veces con etiquetas que no indicaban que la talidomida era uno de sus compuestos [1]. Hoy día hay muchos medicamentos que se siguen comercializados bajo diferentes nombres en diferentes países, y en el caso de medicamentos genéricos la gran variedad de nombres solo beneficia a las empresas creando confusión entre los usuarios. Aunque el caso no es frecuente, el mismo nombre comercial se utiliza en dos o más países para medicamentos con diferentes principios activos. En esta área no se ha avanzado mucho.

La ciencia política nos puede ayudar a entender las razones por las que la primera potencia del mundo presenta un cuadro tan lamentable. Cada vez más el poder está en menos ciudadanos cuyo interés primordial es su propio beneficio y no el de la ciudadanía. Dentro de esta minoría además de los que controlan las grandes empresas se encuentran la gran mayoría de los políticos del país. Las encuestas nacionales demuestran que la población ha perdido confianza en sus representantes, el nivel de soporte está por debajo del 20%. Explicar las razones por las que los ciudadanos eligen representantes políticos en los cuales no tiene confianza nos llevaría a adentrarnos en las entretelas de lo que es una democracia, empresa imposible en una editorial. Una de las medidas más fidedignas de democracia es el grado de dedicación de sus instituciones y empresas a mejorar la calidad de vida de todos los ciudadanos; debemos ser conscientes que el sistema político de EE.UU. cada día responde menos al ideal de sus fundadores y que ya no nos podemos fiar de sus agencias públicas incluyendo la FDA [6].

Referencias

1. Silverman M, Lee PR. Pills, Profits & Politics. Los Ángeles, California: The University of California Press, 1974. Pág. 94.
2. Avorn J. Powerful Medicines. The Benefits, Risks, and Costs of Prescription Drugs. New York: Alfred A. Knopf, 2004. Pág. 41.
3. Meadows M. Promoting Safe and Effective Drugs for 100 Years, FDA Consumer Magazine 2006,40(1) http://www.fda.gov/fdac/106_toc.html. Último acceso: 26 de noviembre de 2007.
4. Avite <http://www.avite.org/internacional.htm>. Último acceso: 26 de noviembre de 2007.
5. Homedes N, Ugalde A. La FDA cumple 100 años y se requieren cambios. Boletín Fármacos 2007;10(1):101-104.
6. Reinberg S. Una encuesta encuentra que muchos desconfían del trabajo de FDA. Healthday, 20 de septiembre de 2007 (se puede leer en este mismo número del Boletín Fármacos en la sección de Ética y Derecho).

Adverten

Investigaciones

Reacciones alérgicas a medicamentos en el hospital Calixto García. Cuba 2000-2004

Odalys García Arnao, Ismary Alfonso Orta, Lourdes González Valcárcel, Joel Fernández Ruiz.

Las prescripciones médicas se asocian con porcentajes de PRM superiores al 50% y, por lo tanto, con una alta potencialidad de efectos adversos en los pacientes que, en cualquier caso, serían mayoritariamente prevenibles [1]. Una de las causas próximas que podría explicar el alto porcentaje reseñado, podría ser la escasa calidad fármaco terapéutica del contenido de las prescripciones [2].

Los medicamentos constituyen la tecnología médica más utilizada en el mundo contemporáneo. Estos han salvado vidas y prevenido enfermedades, fundamentalmente desde la segunda mitad del siglo XX, pero su amplia utilización desde entonces los está convirtiendo en un problema de salud pública. Estudios recientes de fármaco epidemiología revelan que el uso de medicamentos constituye ya una de las principales causas de muerte en el mundo desarrollado [3].

Las reacciones adversas producidas por los medicamentos (RAM) constituyen un problema sanitario importante. Es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad o para modificar cualquier función biológica [4].

El 41% de los pacientes tratados con medicamentos y del 1,5 al 35% de los pacientes hospitalizados presentan alguna reacción adversa. Alrededor del 10% al 20% de las RAM en pacientes hospitalizados son graves. Las muertes inducidas por medicamentos son raras y ocurren en entre el 0,5% y el 0,9% de los pacientes hospitalizados [5,6].

Las reacciones alérgicas son un tipo de RAM con características específicas, pues no guardan relación con la dosis, no son predecibles, tienen incidencia y morbilidad baja y dependen de características peculiares de los enfermos. Por otra parte tienen una mortalidad elevada y su tratamiento primario es la retirada del fármaco desencadenante (Reacción tipo B) [7,9].

Se realizó un estudio retrospectivo para identificar el porcentaje de RAMs reportadas en el hospital "General Calixto García" entre el 2000 y el 2004 que se debieron a reacciones alérgicas a medicamentos.

Se identificaron un total de 243 RAMs y de ellas el 34,56% (84) fueron reacciones alérgicas, con una mayor frecuencia en el sexo femenino (lo que está de acuerdo a la literatura nacional e internacional) [6,10,11] y en el año 2002, posiblemente porque en ese período se aplicó el método de

supervisión intensiva (ver cuadros 1 y 2). Esta proporción de reacciones alérgicas a medicamentos es muy superior a la que se reporta en la literatura internacional, que es de un 5% a un 10% de todas las reacciones adversas a medicamentos [12]. Una posible explicación es el subregistro de RAMs de manera general en nuestro medio.

Los medicamentos más frecuentemente implicados en reacciones alérgicas coincidieron con lo reportado en el ámbito internacional y nacional [10,11] (ver cuadro 3). El primer grupo de medicamentos que se consideraron sospechosos de haber ocasionado la alergia fueron los antimicrobianos del tipo betalactámicos (penicilinas y cefalosporinas específicamente la ceftriaxona), sulfas (cotrimoxazol), y dapsone. Uno de los pacientes sufrió una reacción de "Síndrome de las Sulfonas" que le ocasionó la muerte. El segundo grupo fue el de los fibrinolíticos y en particular la estreptoquinasa, lo que no coincide con la literatura internacional que solo reporta una frecuencia de aparición de 1,7% - 4%, y con frecuencia en pacientes que han presentado una infección estreptocócica previa [13,14].

Los síntomas más frecuentes aparecen en el Cuadro 4 donde podemos observar que los hay desde cuadros banales (como urticarias simples), hasta cuadros potencialmente graves (como las anafilaxias), pasando por situaciones intermedias (como diarreas, rinoconjuntivitis o dificultad respiratoria). Según la literatura [13,14] las reacciones a la estreptoquinasa aparecen en los primeros minutos y suelen presentarse en forma de edema angioneurótico, con rápida aparición de prurito, eritema, edema facial, de manos, pies, y excepcionalmente de glotis, fiebre, escalofríos, temblores, urticaria o rash. La fiebre se presenta entre 5% y 20% de los casos y responde a antipiréticos. En nuestro estudio las reacciones más frecuentes a la estreptoquinasa fueron escalofríos y temblores.

Al contrario que otras alergias, las alergias a medicamentos no suele desaparecer con la edad por lo que, en principio, una vez demostrada, se recomienda que el paciente no vuelva a tomar el medicamento ni otros medicamentos de la misma familia. En nuestro estudio, a los 37 pacientes (61,6%) que desarrollaron este tipo de RAM se le suspendió en medicamento, pero se mantuvo en los pacientes tratados con estreptoquinasa e intacglobin, donde las reacciones eran leves y los beneficios superaban los riesgos (23 o 38,4%). Estos pacientes recibieron tratamiento con antihistamínicos y en un 55% de los casos precisaron esteroides.

Las reacciones alérgicas son responsables de una parte importante de estas reacciones y el hecho de ser impredecibles las convierte en un problema a tener siempre en cuenta a la hora de implantar los diferentes esquemas terapéuticos. La farmacovigilancia tiene un rol importante para su identificación y su implantación en las diferentes

instituciones debe constituir una tarea priorizada, sin embargo es conocido que la misma no se lleva a cabo con todo el rigor que debiera.

Cuadro 1. Distribución de todas las RAM por Sexo: 2000-2004

Años	Sexo F (%)		Sexo M (%)		Total
2000	10	62,5	6	37,5	16
2001	29	46,0	34	54,0	63
2002	63	58,9	44	41,1	107
2003	20	47,6	22	52,4	42
2004	8	53,3	7	46,7	15
Total	130	53,5	113	46,5	243

Cuadro 2. Distribución de las reacciones alérgicas por sexo: 2000-2004

Años	Sexo F (%)		Sexo M (%)		Total (% del total)
2000	9	20	4	10,2	13 (5,34)
2001	8	17,7	10	25,6	18 (7,40)
2002	13	28,8	10	25,6	23 (9,46)
2003	8	17,7	8	20,5	16 (6,58)
2004	7	15,5	7	17,9	14 (5,76)
total	45	100	39	100	84 (34,56)

Cuadro 3. Fármacos sospechosos ssegún grupo farmacológico

Grupo Farmacológico	Fármacos	No	%
Antimicrobianos	Penicilina, Ciprofloxacina, Dapsona, Rifampicina, Metronidazol, Sulfas, Cefalosporinas.	36	42,8
Fibrinolíticos	Estreptoquinasa R	24	28,5
Antipalúdicos	Cloroquina, Primaquina	15	17,8
Inmunoestimulantes	Intacglobin	9	10,7

Cuadro 4. Principales manifestaciones

Manifestaciones	No	%
Cutáneas	26	30,9
Fiebre	19	22,6
Manifestaciones Generales	16	19,0
Aparato Respiratorio	13	15,4
Shock anafiláctico	10	11,9
Total	84	100

Referencias

- Winterstein A, Johns T, Rosenberg E, Hatton R, González R, Kanjanarat P. Nature and causes of clinically significant medication errors in a tertiary care hospital. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61:1908-16.
- Knollmann B, Smyth B, Garnett C, Salesiotis A, Gvozdjan D, Berry N et al. Personal digital assistant-based drug reference software as tools to improve rational prescribing: benchmark criteria and performance. *Clin Pharmacol Ther* 2005; 78(1):7-18.
- Colectivo de autores. *Formulario Nacional de Medicamentos*. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. MINSAP. Editorial Ciencias Médicas. Cuba. 2006.
- Castro I, Altamiras J, Mas P, Napal V et al. *Farmacovigilancia*. En: Bonal J. *Farmacia Hospitalaria*. Madrid: Ediciones EDIMSA; 1992. p. 616-29.

5. Jiménez G, Debesa F, Ávila J, Bastanzuri T. Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el sistema cubano de farmacovigilancia. Primer semestre del año 2001. *Boletín Fármacos* 2002; 5(2):1-4
6. Debesa F, Jiménez G, Pérez Peña J. Vigilancia farmacológica en Cuba. Situación actual. *Boletín Fármacos* 2001; 4(1):1-5.
7. Davies DM. *Textbook of adverse drug reactions*. 4 ed. Oxford: University Press, 1991.
8. Anderson JA, Adkinson NF. Reacciones alérgicas a fármacos y agentes biológicos. En: OPS. *Compendio de enfermedades alérgicas e inmunológicas*. Washington DC, 1989:82-95.
9. Badá Ainsa JL, Salvá M. Reacciones adversas de los medicamentos y enfermedades yatrógenas. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1980:90-4.
10. Hernández M. Farmacovigilancia, informe primer semestre 2007. Centro para el desarrollo de la Farmacoepidemiología. *Boletín del CDF*. Número: 2 Vol. 1. 2007
11. Laporte J. Efectos adversos de los medicamentos: la parte oculta del tímpano. *Med Clin (Barc)* 1998;111: 101-102
12. Reacciones adversas a los medicamentos y alergia a fármacos. *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*. Disponible en <http://www.aaaai.org>
13. Cué M. Agentes trombolíticos en el infarto agudo del miocardio. *Rev Cubana Farm*; 29(2) Ciudad de la Habana mayo-agosto. 1995
14. Rovelei; Eficacia del tratamiento trombolítico I. V. en el Infarto Agudo del Miocardio. *Lancet Edición Vol. 9*. No. 1. Julio de 1986 (Grupo Italiano para el estudio de la estreptoquinasa en el Infarto miocárdico GISSI.)

Factores de riesgo de hemorragia digestiva alta asociados al uso de antiinflamatorios como resultado de los ingresos hospitalarios: Estudio transversal, retrospectivo y análisis de serie de casos en Valencia, España

Resumido por *Boletín Fármacos* de: Marco JL et al., Risk Factors Associated with NSAID-induced Upper Gastrointestinal Bleeding Resulting in Hospital Admission: A cross sectional retrospective, case series analysis in Valencia, España, *Current Therapeutic Research* 2007;68(2).

Los medicamentos antiinflamatorios (AINEs) son una de las causas principales de ingreso hospitalario por problemas relacionados con los medicamentos [1,2]. En EE.UU., AINEs causan más de 100,000 ingresos hospitalarios y 16,500 muertes al año [3]. En España, los AINEs, incluido el ácido acetil salicílico (AAS), ocupan el primer puesto en envases anuales consumidos y el sexto en gasto generado [4]. Muchos pacientes se automedican con AINEs [5], y con frecuencia desconocen sus riesgos.

Los efectos adversos más frecuentes de los AINEs afectan el tracto gastrointestinal [6], causando “gastropatía por AINEs”, que incluye desde molestias ligeras (náuseas, dolor abdominal, pirosis) a problemas mayores (úlceras o hemorragia, entre ellas la hemorragia digestiva alta –HDA-) [7]. La toxicidad de los AINEs muestra una tendencia creciente en pacientes de edad avanzada [8]. En el caso de la HDA se estima que un 15 al 30% de los tomadores habituales de AINEs, desarrollan lesiones detectables por endoscopia [9]. En el caso de la AAS, se estima que uno de cada 100 pacientes que utilice este fármaco durante un período de 28 meses desarrolla una HDA [10].

Los factores de riesgo de mayor relevancia para el desarrollo de HDA por AINEs se pueden agrupar en 3 grandes categorías [3,6,7,9]:

1. Uso concomitante con otros medicamentos: Los corticoides sistémicos [11,12,13], anticoagulantes orales [14,15,16], clopidogrel y ticlopidina [17,18], alendronato [19] y otros AINEs, incluido el AAS a bajas dosis (80–325 mg) [20,21], siendo en este caso el riesgo de gastrotoxicidad dosis dependiente [10,22].
2. Presencia o historia de una enfermedad ácido péptica, incluyendo la HDA previas por AINEs [12,23].
3. Edad: Los 65 años de edad (60 para algunas sociedades científicas [24]) se consideran como el punto de corte a partir de la cual existe un mayor riesgo [11,12,25]. En este sentido, el riesgo relativo de padecer hemorragia gastrointestinal por AINEs es de 2.4 para personas entre 65 y 74 años, y de 3.9 para personas mayores a 74 años [12].

Desde 1997, el Servicio de Farmacia del Hospital de Requena (Valencia-España) mantiene un programa de ingresos por HDA por AINEs. Los objetivos del estudio fueron: (1) analizar las características de los pacientes que presentan HDA por AINEs; e (2) identificar dichos factores de riesgo.

Método

Diseño del estudio: Estudio retrospectivo en el que se analizaron los ingresos por HDA tras el uso de AINEs en el Hospital de Requena (Valencia-España), desde el año 1997 hasta el 2005. Se excluyeron aquellos pacientes cuya HDA estuvo asociada a otros medicamentos y aquellos sin información relevante.

Análisis y confirmación de los casos: Para el establecimiento de la imputabilidad se utilizó el algoritmo de Naranjo y Col [26], aceptándose como criterio de asociación entre la HDA y utilización del AINEs, puntuaciones mayores o iguales a 5 (probable y probada o definitiva).

Instrumentos: En el caso del paciente, se registró la edad, el género, la patología principal y concomitante, en especial hepática, cardíaca y renal, los antecedentes clínicos de interés, con énfasis en antecedentes de úlcera gástrica o de gastropatía por AINEs, la medicación en curso, el uso

concomitante o no de otros AINEs, corticoides sistémicos, anticoagulantes orales, antiagregantes plaquetarios, la utilización o no de tratamiento gastroprotector (inhibidor de bomba de protones, antihistamínicos H2 o misoprostol) [20,27] y el consumo de alcohol y tabaco. Del AINE responsable se registró el nombre comercial y genérico, la pauta posológica, el tiempo de uso y el tipo de dispensación: venta libre (OTC) o con receta médica, y el tipo de fármaco: AINE no AAS, AAS a dosis antiagregantes (dosis inferiores a 325 mg/día) y AAS a dosis analgésicas o antiinflamatorias (≥ 500 mg/día).

Resultados

Entre 1997 y 2004 se han identificado 226 casos de HDA debidos al consumo de medicamentos, 209 (92,5%) atribuidos al uso de AINEs, 4 (1,9%) a la ticlopidina, 4 (1,9%) al metamizol, 3 (1,4%) al clopidogrel, 4 (1,9%) casos a acetaminofen y en 3 (1,4%) casos no fue posible establecer el fármaco responsable.

De los 209 casos atribuidos a los AINEs, 81 (38,8%) se asoció a los AINEs tradicionales, 72 (34,4%) a AAS a dosis de 80 a 325 mg/día y 56 (26,8%) a AAS a dosis >325 mg/día. Los inhibidores de la COX-2 no se asociaron a HDA en esta población.

Los 209 casos se distribuyen: 129 hombres, 80 mujeres y la edad media (SD) 71,5 (13,8) años.

En 27 pacientes (13,4%) se encontró el uso simultáneo del AINE con un fármaco gastroprotector. Los fármacos empleados con este propósito fueron: 17 (8,4%) inhibidores de la bomba de protones, 9 (4,5%) anti-H2, 1 (0,5%) misoprostol. Por su parte, 175 pacientes (86,6%) no tenían ningún fármaco con este propósito, y en el 82,9% de estos pacientes (145 de 175) estaba indicado utilizarlo. En ninguno de los 30 casos en que no estaba indicado el gastroprotector se había recomendado esta medida preventiva. Los pacientes que utilizaban AINEs bajo prescripción médica tenían una probabilidad más alta de recibir un gastroprotector que los que se automedicaban con AINEs (18,7% versus 5,3%).

Factores de riesgo y utilización de gastroprotección

Edad. La edad media (SD) fue similar en los 28 pacientes que usaban gastroprotección comparado con los 181 pacientes que no empleaban gastroprotección (72,0 o 13,4% vs. 71,4 o 13,9%).

Antecedentes de patologías gástricas. De los 37 (17,7%) pacientes con factores de riesgo, 27,0% (10 de 37) usaban un agente gastroprotector. Este porcentaje fue estadísticamente superior al de los pacientes sin dicho factor de riesgo y con la medida preventiva (12,1%, 21 de 174)

Uso de medicamentos concomitantes al AINE como factor de riesgo. De los 35 pacientes (16,7%) con factor de riesgo por el uso concomitante de medicamentos, 20,0% (7 de 35 casos) usaban gastroprotección. La proporción de pacientes

con factor de riesgo asociado al empleo de medicamentos en la que se emplea gastroprotección (20%, 7 de 35) es superior, aunque no es una diferencia estadísticamente significativa, al número de los casos sin dicho factor de riesgo que sí usaban protección (12,1%, 21 de 174).

Asociado a comorbilidades. De los 31 (14,8%) pacientes con comorbilidades asociadas, en el 12,9% (4 de 31) se empleaba gastroprotección. Este porcentaje fue similar al porcentaje de pacientes que no tenían este factor de riesgo y que usaban gastroprotector (13,5%, 24 de 178).

AINEs OTC. De los 50 (23,9%) de los casos de HDA que fueron asociados a AINEs OTC, 40 (80,0%) tenían indicación para el uso de fármacos gastroprotectores y solo lo utilizaban el 5,0%, 82 de 40). De los 159 casos de HDA asociadas a AINEs de prescripción médica, 139 (87,4%) tenían indicación de gastroprotección y lo utilizaban 26 (18,7%). La diferencia no es estadísticamente significativa.

Discusión

Es necesario dispensar el AAS con las mismas precauciones que los otros AINEs. De los casos analizados, la mayoría (128, 61,2%) de las HDA estuvieron asociadas al empleo de AAS, especialmente a dosis profilácticas cardiovasculares (72, 56,3%). Este fármaco no ha sido considerado en revisiones de expertos recientes [28].

Hay que implementar programas de Atención Farmacéutica sobre el uso de antiinflamatorios y antigripales de venta libre en las farmacias comunitarias. Hubo 50 casos de HDA inducidas por AINEs OTC, de los que 40 casos tenían indicación de gastroprotección y tan solo 2 casos lo utilizaban.

Hay que aumentar el uso de gastroprotectores. Hemos encontrado una escasa utilización de agentes gastroprotectores en pacientes con criterios de uso (84,8%, 151 de 178).

Hay que tener especial cuidado con los pacientes de edad avanzada, especialmente los mayores de 60 años. A pesar que en nuestro estudio la edad avanzada es el factor de riesgo más frecuente, este criterio no se asocia a la utilización de protección gástrica. En un estudio realizado por Laine et al. [9], el riesgo relativo de desarrollar HDA por AINEs, en personas de 65 a 74 años, fue de 2,4 y de 3,9 en los mayores de 74 años. En 84,2% (151 de 178) de HDA por AINEs, la edad de los pacientes involucrados fue igual o superior a 60 años. Por ello, se podría pensar que esta es la edad a partir de la cual la incidencia de HDA por AINEs comienza a ser significativamente mayor y respalda las recomendaciones de uso de medidas preventivas gástricas a partir de los 60 años, realizadas por la Asociación Española de Gastroenterología y Reumatología [24]. Estas recomendaciones se basan en un estudio prospectivo, longitudinal y controlado que compara la tolerabilidad de los AINEs y su administración concomitante con gastroprotección versus AINEs sin gastroprotección.

De hecho, de los 3 factores de riesgo y criterios para la utilización de protección gástrica, el único que se asocia con el empleo de la medida es la existencia de alteraciones gastrointestinales. Estos hallazgos se alejan de las recomendaciones las asociaciones [24] y trabajos al respecto [11,12,13,14,16,20], y muestran la necesidad de fortalecer las medidas educativas tendientes a incrementar la utilización de esta medida profiláctica en este grupo de pacientes.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones, los resultados se deben interpretar con precaución. Este estudio incluyó solamente a pacientes los cuales fueron hospitalizados por HDA, así que hay una desviación en la selección, inherente a esta población. Este estudio fue un estudio transversal en el que los casos se analizaban de forma retrospectiva y sin grupo control, por ello las asociaciones causales no se han establecido. En la mayoría de los casos observados (89,5% (187 de 209)), la estimación de HDA inducidas por AINEs fueron probables (5-8 puntos utilizando la escala del algoritmo de Naranjo). Algunos análisis estadísticos se llevaron a cabo en una muestra muy pequeña, por ello no se pudieron detectar diferencias significativas. Finalmente, la ausencia de información de determinados factores clínicos como la pauta posológica de algunos casos, adherencia al tratamiento de los AINEs, valoración de *Helicobacter pylori* y el consumo de tabaco y alcohol, pueden resultar una subestimación del riesgo de HDA. Además, es probable que algunos pacientes estuvieran tomando un fármaco gastroprotector, previamente al ingreso, pero que no lo recordaran en la fecha en la que se recopilaban los datos.

Conclusiones

En este estudio retrospectivo de los ingresos hospitalarios de las HDA inducidas por la ingesta de AINEs, la edad es el principal factor de riesgo. Sin embargo, este criterio no se asoció al uso de agentes gastroprotectores. Se observó una alta infrautilización de la terapia gastroprotectora en pacientes que tenían criterios para su indicación (84,8% (151 de 178)). Un elevado número de casos (61,2% (128 de 209)) se asociaron al uso de AAS como protector cardiovascular.

Referencias

1. Marco JL, Bosca B, San Martín MD, Borrás J, Díez A. Ingresos hospitalarios por PRM en el Hospital General de Requena (1997-2000). *Pharm Care Esp*. 2002;4:286-299.
2. Baena MI, Faus MJ, Iglesias R, Zarzuelo A, Martín J, Martínez J. Problemas de salud relacionados con los medicamentos en un servicio de urgencias hospitalario. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:250-255.
3. Wolfe MM, Lichtenstein DR, Singh G. Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med*. 1999;340:1888-99. [Erratum, *N Engl J Med* 1999;341:548.]
4. Ministerio de Salud y Consumo. Grupos terapéuticos y Principios activos de mayor consumo en el Sistema Nacional de Salud durante 2003. Información Terapéutica del Sistema Nacional de Salud. 2004;28:121-124.
5. Montaña A, Torelló J, Castillo JR et al. Conocimientos y actitudes de los usuarios en relación al empleo de medicamentos para el dolor, la fiebre o la inflamación. *Aten Prim*. 1994;13:165-70.
6. Singh G. Recent Considerations in Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug Gastropathy. *Am J Med*. 1998;105(1B):31S-38S.
7. Aalykke C, Lauritsen K. Epidemiology of NSAID-related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15:705-722.
8. Higham J, Kang J-Y, Majeed A. Recent trends in admissions and mortality due to peptic ulcer in England: increasing frequency of haemorrhage among older subjects. *Gut*. 2002;50:460-464.
9. Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAID-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord*. 2003;3(suppl 4):S30-S39.
10. Derry S, Loke YK. Risk of gastrointestinal haemorrhage with long term use of aspirin: meta-analysis. *BMJ*. 2000;321:1183-1187.
11. Gabriel SE, Jaakkimainen L, Bombardier C. Risk for serious gastrointestinal complications related to use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1991;115:787-796.
12. Laine L, Bombardier C, Hawkey C et al. Stratifying the risk of NSAID-related upper gastrointestinal clinical events: results of a double-blind outcomes study in patients with rheumatoid arthritis. *Gastroenterology*. 2002;123:1006-1012.
13. Lanás A, Ferrandez A. Should coronary patients chronically taking a low-dose of aspirin receive gastroprotective agents?. *Rev Esp Cardiol*. 2001;54:1361-1364.
14. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, Rabeneck L, Laupacis A. Risk of Upper Gastrointestinal Hemorrhage in Warfarin Users Treated With Nonselective NSAIDs or COX-2 Inhibitors. *Arch Intern Med*. 2005;165:189-192.
15. Johnsen SP, Sorensen HT, Mellenkjoer L et al. Hospitalization for hemorrhagia digestiva alta associated with use of oral anticoagulants. *Thromb Haemost*. 2001;86:563-568.
16. Kniff-Dutmer EAJ. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk of bleeding. *Ann Pharmacother*. 2003;37:12-16.
17. Ng FH, Wong SY, Chang CM, et al. High incidence of clopidogrel-associated gastrointestinal bleeding in patient with previous peptic ulcer disease *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:443-449.
18. Buresly K, Eisenberg MJ, Zhang X, Pilote L. Bleeding Complications Associated With Combinations of Aspirin, Thienopyridine Derivatives, and Warfarin in Elderly Patients Following Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2005;165:784-789.
19. Ettinger B, Pressman A, Schein J: Clinic visits and hospital admissions for care of acid-related upper

- gastrointestinal disorders in women using alendronate for osteoporosis. *Am J Manag Care*. 1998;4:1377-1382.
20. Lazzaroni M, Bianchi-Porro G. Prophylaxis and treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug-induced upper gastrointestinal side-effects. *Digest Liver Dis*. 2001;33(Suppl.2):S44-S58.
 21. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL et al. Gastrointestinal Toxicity With Celecoxib vs Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs for Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis. The CLASS study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2000;284:1247-1255.
 22. Cryer B. Gastrointestinal safety of low-dose aspirin. *Am J Manag Care*. 2002;8(22 suppl):S701-708.
 23. Weil J, Langman MJ, Wainwright et al. Peptic ulcer bleeding: accessory risk factors and interactions with non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Gut*. 2000;46:27-31.
 24. Lanás A, Martín-Mola E, Ponce J, Navarro F, Piqué JM, Blanco FJ. Estrategia clínica para la prevención de los efectos adversos sobre el tracto digestivo de los antiinflamatorios no esteroideos. Recomendaciones de la Asociación Española de Gastroenterología y de la Sociedad Española de Reumatología. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:487-504.
 25. Greenwald DA. Aging, the Gastrointestinal Tract, and Risk of Acid-Related Disease. *Am J Med*. 2004; 117(5A):8S-13S.
 26. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30:239-245.
 27. Hooper L, Brown TJ, Elliott R, Payne K, Roberts C, Symmons D. The effectiveness of five strategies for the prevention of gastrointestinal toxicity induced by non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review. *BMJ*, doi:10.1136/bmj.38232.680567.EB (published 8 October 2004).
 28. Hajjar ER, Hanlon JT, Artz MB, et al. Adverse Drug Reaction Risk Factors in Older Outpatients. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2003;1:82-89.

Reportes Breves

Vacuna del virus del papiloma humano para los genotipos 6, 11, 16 y 18. Prevención del cáncer cervical: Gran esperanza...

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(280):89-93.

El virus del papiloma humano (VPH) es el causante de una variedad de enfermedades. Los más de cien genotipos conocidos se diferencian en función del tejido que afectan y de su potencial oncológico.

Los genotipos VPH16 y VPH18 son los principales causantes de la displasia cervical de alto grado, otras formas de displasia anogenital y algunos tumores anogenitales. Los genotipos VPH6 y VPH11 producen principalmente el papiloma anogenital y el condiloma acuminado. La displasia cervical de bajo grado se relaciona con los genotipos VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18. La infección por VPH constituye un precursor necesario de los cánceres cervicales y otros tipos anogenitales pero no es causa suficiente para producir cáncer. La transmisión se realiza principalmente por vía sexual. Una vacuna recombinante basada en un pseudovirión compuesto por una proteína recombinante de VPH6, VPH11, VPH16 y VPH18 se está comercializando en la Unión Europea para proteger a las mujeres del condiloma acuminado, el cáncer cervical y las lesiones vulvares, vaginales y cervicales precancerosas (Gardasil, Sanofi Pasteur MSD).

Ésta es la primera vacuna que se ha aprobado para la prevención de las lesiones precancerosas y de los tumores genitales malignos [a]. Esta revisión analiza si la vacuna previene estas lesiones, la duración de la protección, la efectividad en mujeres que ya están infectadas con el VPH y los efectos adversos.

Dificultad para interpretar los ensayos

Para evaluar la efectividad de la vacuna se hicieron estudios de inmunogenia, y también se realizaron ensayos clínicos para evaluar el impacto clínico.

Estudios de inmunogenia. La inmunogenia de la vacuna contra el VPH6, 11 y 16 se valoró en un ensayo controlado con placebo en el que se incluyeron 8.915 mujeres de edades comprendidas entre 18 y 26 años y 2.054 chicas y adolescentes de entre 9 y 17 años [1-4]. El programa de vacunación consistió en 2 inyecciones intramusculares con un intervalo de 2 meses, y una tercera inyección intramuscular cuatro meses después.

Un mes después de la tercera dosis, casi todas las vacunadas habían desarrollado anticuerpos contra VPH6, 11, 16 y 18. El título de anticuerpos descendió gradualmente entre los 7 y 24 meses después de la primera inyección y permaneció estable durante el siguiente año.

Se dio seguimiento a 241 adolescentes durante 5 años tras la vacunación inicial [1,5] y se hallaron anticuerpos persistentes, así como memoria inmunitaria.

Se desconoce el nivel de anticuerpos que se requiere para estar protegido contra las distintas enfermedades producidas por el VPH. De la misma forma, no se dispone de información acerca de la duración de la inmunidad inducida por la vacuna.

En un estudio en el que participaron 5.350 chicas, adolescentes y mujeres jóvenes en el que se compararon los niveles de anticuerpos un mes después de la tercera vacunación según los grupos de edad, las chicas de entre 9 y

15 años y las mujeres jóvenes de entre 16 y 26 años mostraron niveles similares de anticuerpos [1-3,6].

Un estudio con una cohorte de 1.877 mujeres con edades comprendidas entre los 16 y 23 años (que formaban parte del ensayo 013, que se describe posteriormente) comparó la inmunogenia de la vacuna del VPH administrada sola o concomitantemente con la vacuna contra la hepatitis B [1]. La media de los niveles de anticuerpos anti-VPH fue similar en ambos grupos, así como el número de mujeres con seroprotección contra la hepatitis B. Por el contrario, la media del nivel de anticuerpos anti-hepatitis B fue menor tras la administración concurrente (535 UI/litro frente a 792 UI/litro). Se desconocen las posibles repercusiones clínicas de esta diferencia.

Historia natural y resultados de los ensayos clínicos. Sólo una cifra estimada del 0,3% de las mujeres infectadas por VPH desarrolla posteriormente cáncer. Más de la mitad de todas las displasias cervicales de bajo grado y entre un 30% y un 40% de las displasias de alto grado desaparecen espontáneamente a los pocos años.

De acuerdo con un grupo de trabajo de la Organización Mundial de la Salud (OMS), los ensayos clínicos deberían medir la eficacia de la vacuna del VPH según su impacto en el número de casos de displasia cervical de alto grado (CIN grado 2 ó 3) y de carcinoma in situ documentado histológicamente. La duración del ensayo clínico tiene que ser de varios años para incluir el lapso de tiempo necesario entre la infección y el desarrollo de la displasia [7].

Ensayos clínicos: análisis múltiple. Se llevaron a cabo cuatro ensayos clínicos claves, aleatorios, de doble ciego y controlados con placebo, para evaluar la eficacia de la vacuna contra VPH6, 11, 16 y 18 en mujeres con edades entre 16 y 23 años [1-3,6,8-14]. No todas las participantes en los ensayos eran seronegativas en el momento de la aleatorización. Las mujeres recibieron 3 dosis de vacuna (la segunda dosis a los 2 meses y la tercera dosis a los 6 meses).

Los dos ensayos más rigurosos se llamaron FUTURE I (ensayo 013), un ensayo de 4 años con 5.442 mujeres, y FUTURE II (ensayo 015), también de 4 años de duración y con 12.167 mujeres [10]. El estudio 007 incluyó a 551 mujeres y evaluó varias vacunas tetravalentes durante un periodo de seguimiento de 3 años. El estudio 005 incluyó 2.392 mujeres pero evaluó una vacuna que únicamente es efectiva contra VPH16 [8].

Por tanto, este análisis se centra en los tres ensayos que utilizaron la vacuna tetravalente. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la elaboración de los resultados fue compleja. Se llevaron a cabo cuatro análisis diferentes utilizando “intención de tratar”, que incluyeron tanto a mujeres infectadas como no infectadas, y no todas ellas habían recibido las tres dosis de vacuna; y un análisis “por protocolo” compuesto por mujeres no infectadas por un genotipo de VPH cubierto por la vacuna, que habían recibido tres dosis de vacuna, y que completaron el estudio

(aproximadamente tres cuartas partes de las mujeres que inicialmente se habían inscrito) [6].

El análisis más riguroso comparó el número de mujeres con al menos una displasia de alto grado (grado 2 ó 3) ocasionada por cualquier genotipo de VPH, que hubiera recibido al menos una dosis de vacuna, independientemente del estado sérico inicial. La incidencia fue de 1,6 por cada 100 mujeres-año tras la vacunación, y de 1,9 por cada 100 mujeres-año tras la inyección de placebo (sin diferencia estadísticamente significativa) [6].

Efectiva en mujeres jóvenes no infectadas. Si el análisis se limita a mujeres jóvenes, no infectadas en el momento inicial, la incidencia de displasia de alto grado producida por un genotipo cubierto por la vacuna fue inferior a 0,001 por cada 100 mujeres-año tras la vacunación, frente a 0,4 por cada 100 mujeres-año tras la vacuna con placebo, es decir, una reducción relativa del 98,5% del riesgo de displasia.

Estas mujeres jóvenes, tras la vacunación contra VPH6, 11, 16 y 18 también tuvieron una probabilidad significativamente menor de desarrollar una displasia de alto grado producida por cualquier genotipo de VPH que tras la vacunación con placebo. Las tasas de incidencia fueron del 0,5 por cada 100 mujeres-año frente a 0,8 por cada 100 mujeres-año, lo que corresponde a una reducción del 38% en el riesgo de displasia (IC 95%, 13% a 56%) [6].

Resultados decepcionantes en mujeres infectadas. Otro análisis combinando los tres ensayos demostró que la vacuna no era más efectiva que el placebo en la prevención de la displasia de alto grado producida por los genotipos incluidos en la vacuna en mujeres infectadas por genotipos incluidos en la vacuna que no habían erradicado la infección antes de recibir la vacuna: la incidencia fue aproximadamente del 7% en cada grupo (sin diferencia estadísticamente significativa). Estas mujeres representaban un 6% de las mujeres inscritas en los ensayos clínicos [6].

No efectiva para otros genotipos. No se ha demostrado que la vacuna contra VPH6, 11, 16 y 18 prevenga la displasia de alto grado asociada con otros genotipos de VPH en mujeres que no estaban infectadas en el momento inicial [1,6], pero estos otros genotipos rara vez causan cáncer cervical.

Lesiones vaginales y vulvares: buenos resultados. Un análisis combinado de los tres ensayos principales mostró que la vacuna contra VPH 6, 11, 16 y 18 era significativamente más efectiva que el placebo para prevenir el condiloma y la displasia vaginal y vulvar de bajo grado, cualquiera que fuera el genotipo, entre todas las mujeres inscritas en los ensayos clínicos, con 1,0 lesión por cada 100 mujeres-año tras la vacunación frente a 1,6 lesiones por cada 100 mujeres-año tras el placebo [1,15]. Se obtuvieron resultados similares para la displasia vulvar y vaginal de alto grado: 0,1 casos por cada 100 mujeres-año frente a 0,2 casos por cada 100 mujeres-año.

Limitaciones. Estos ensayos tuvieron una duración máxima de 4 a 5 años, es decir, un periodo de tiempo bastante más corto que el que suele transcurrir entre la infección por VPH y el comienzo del cáncer cervical. Por tanto, se desconoce la efectividad de la vacuna a largo plazo. Además, no se produjeron muchos casos de displasia durante los ensayos clínicos, y se llevaron a cabo múltiples análisis estadísticos para evaluar los resultados clave. Por otra parte, muchas de las comparaciones se basaron en análisis de subgrupo post hoc, lo cual incrementa el riesgo de que las diferencias entre ambos grupos se basaran en factores distintos a la vacuna.

Algunos efectos adversos conocidos

Cerca de 12.000 mujeres recibieron la vacuna contra VPH6, 11, 16 y 18 en los ensayos comparativos, y más de 9.500 mujeres recibieron un placebo [6,16]. La incidencia de acontecimientos adversos graves fue de aproximadamente un 1% en ambos grupos. Once mujeres en el grupo que recibió la vacuna y siete mujeres en el grupo tratado con placebo fallecieron; ninguna de los fallecimientos en el grupo de la vacuna se atribuyó a la vacuna.

Reacciones locales. Un 82,9% de las mujeres sufrieron reacciones locales (frente al 73,3% en el grupo placebo) y un 4,5% de las mujeres vacunadas experimentaron reacciones graves frente al 1,9% en el grupo placebo [6].

Reacciones sistémicas. Fiebre ocasional. El único acontecimiento adverso sistémico que fue más frecuente en el grupo de la vacuna que en el grupo placebo fue la fiebre, pero la diferencia fue pequeña: 12,9% frente a 11% [6].

Embarazo y lactancia: sin motivo para preocuparse hasta el momento. La vacuna contra VPH6, 11, 16 y 18 no contiene virus vivos. La vacuna no resultó teratogena en ratas [1].

Aproximadamente el 12% de las mujeres que participaron en los ensayos comparativos se quedaron embarazadas [15]. La incidencia de anomalías congénitas fue similar a la de la población general (aproximadamente 4%). Hubo cinco casos de anomalías congénitas cuando la concepción se produjo en el plazo de 30 días tras la administración de la vacuna contra VPH; no se produjo ningún caso en el grupo placebo. Un grupo de especialistas no atribuyó estas anomalías a la vacuna [1].

Aproximadamente el 2% de los bebés de las mujeres que estaban amamantando en el momento de recibir la vacuna experimentaron acontecimientos adversos graves (sin diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos) [15].

¿Interacciones? El único estudio que evaluó la interacción con otras vacunas es el estudio descrito anteriormente sobre la administración concomitante de la vacuna contra la hepatitis B. La contracepción hormonal, empleada por el 57,5% de las mujeres participantes en los ensayos clínicos,

no pareció modificar la respuesta inmune a la vacuna contra VPH [17].

Una vacuna interesante, pero...

La evaluación clínica de la vacuna contra VPH6, 11, 16 y 18 es difícil de interpretar. El principal beneficio es la protección contra el cáncer cervical, pero la duración de los ensayos no fue lo suficientemente larga como para que se pudiera evaluar este resultado. El dato disponible de mayor relevancia es la aparición de displasia de alto grado. En mujeres no infectadas por los genotipos cubiertos por la vacuna, la vacuna redujo de manera significativa la frecuencia de displasia de alto grado asociada con los genotipos vacunales. Sin embargo, se desconoce el nivel de protección después del plazo de cinco años. Además, no hay forma de saber si los genotipos de VPH que no están cubiertos por la vacuna y que poseen un fuerte potencial carcinogénico podrían ser más prevalentes en el futuro.

Aunque la vacuna no protege contra todos los genotipos de VPH que tienen un fuerte potencial carcinogénico, y a pesar de todas las dudas existentes, dada la aparente ausencia de efectos adversos graves, la vacunación de mujeres jóvenes no infectadas por VPH parece estar bien justificada.

Para evitar los problemas relacionados con el estado sérico de VPH previo a la vacunación, lo que parece sensato es vacunar a las chicas antes de que sean sexualmente activas. Esto implica el diálogo con las adolescentes, aspecto delicado pero crucial. La vacunación de adolescentes que ya han tenido relaciones sexuales es otro asunto. Si el historial médico de una mujer revela que ha recibido la vacuna, se pueden inferir algunos aspectos sobre sus experiencias sexuales previas.

La vacuna contra VPH no sustituye la necesidad de hacer la prueba de cribado del cáncer cervical. Todas las mujeres, incluyendo las que hayan recibido la vacuna, deben seguir haciéndose regularmente el test de Papanicolau, dado que aún no se ha demostrado el efecto preventivo de la vacuna sobre el cáncer cervical. De la misma forma, la vacuna no permite prescindir de la utilización de condones, tanto para la prevención de la transmisión de genotipos de VPH no cubiertos por la vacuna, como para la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual.

En la actualidad se necesitan programas pilotos bien organizados, que garanticen la realización de pruebas de cribado para el cáncer y la displasia cervical durante un periodo de tiempo largo, para determinar la eficacia de la vacuna en la prevención de otras enfermedades de transmisión sexual, la adherencia a las pruebas de cribado, y la incidencia de displasia de alto grado y de cáncer cervical.

En este momento no se dispone de información sobre los efectos de la vacunación de chicos para reducir la propagación del VPH.

Vacuna contra VPH16 y 18: solo se ha publicado un ensayo

- Los resultados obtenidos fueron similares a los de la vacuna contra VPH 6, 11, 16 y 18.

Una vacuna contra el virus del papiloma que cubre los genotipos 16 y 18 (Cervarix. GlaxoSmithKline) se ha analizado en un ensayo aleatorio, de doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 113 mujeres con edades comprendidas entre 15 y 25 años. La vacuna se administró 3 veces (a los 0, 1 y 6 meses) [1,2]. A diferencia de los ensayos de la vacuna contra VPH 6, 11, 16 y 18, el estudio sólo incluyó mujeres seronegativas en el momento inicial (no infectadas con los genotipos VPH 16 ó 18, ni con los otros 14 genotipos con fuerte potencial carcinogénico).

Un total de 776 mujeres recibieron seguimiento durante una media de 48 meses. Los títulos de anti-VPH16 y anti-VPH18 alcanzaron su pico a los 7 meses tras la primera inyección de la vacuna. Tras el descenso de al menos un log10, el valor permaneció estable entre los 18 meses y el final del seguimiento, y un 98% de las mujeres tenía anticuerpos detectables [2].

No se observaron casos de displasia relacionada con VPH16 o VPH18 en el grupo receptor de la vacuna, mientras que se produjeron 8 casos de displasia de bajo grado y 5 casos de displasia de alto grado entre las 470 mujeres del grupo placebo.

La vacuna previno el 58,7% de las displasias de bajo grado relacionadas con los 16 genotipos altamente oncogénicos (IC 95%, 1,3% a 84,4%) y también el 67,1% de las displasias de alto grado (IC 95%, -31,9% a +94,3%) (sin diferencia estadísticamente significativa frente a placebo).

Este ensayo confirma los resultados de los ensayos de la vacuna tetravalente, con una protección casi total de los casos de displasia producidos por los genotipos incluidos en la vacuna pero con sólo una protección parcial de las displasias producidas por todos los genotipos del papiloma humano.

Referencias

1. European Medicines Agency CHMP "European Public Assessment Report Gardasil (first published) - Scientific discussion": 40 pages, posted on the EMEA website on 20 September 2006.
2. "Gardasil. U.S. Summary of product characteristics" June 2006: 15 pages.
3. Merck "Gardasil- Vaccines and related biological products advisory committee (VRBPAC) briefing document" 19 April 2006: 88 pages.
4. Villa LL et al. "Immunologic response following administration of a vaccine targeting human papillomavirus types 6, 11, 16 and 18" *Vaccine* 2006; 24: 5571-5583.
5. Villa LL et al. "Induction of immune memory following administration of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) types 6/11/16/18 L1 virus-like particle (VLP) vaccine" (abstr.) 12th International Congress on Infectious Diseases, Lisbon 2006: 1 page.
6. U.S. Food and Drug Administration "VRBPAC background document" 18 May 2006: 30 pages.
7. Pagliusi SR and Agudo MT "Efficacy and other milestones for human papillomavirus vaccine introduction" *Vaccine* 2004; 5 (3): 569-578.
8. Koutsky LA et al. "A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine" *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1651.
9. Mao C et al. "Efficacy of human papillomavirus 16 vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia" *Obstet Gynecol* 2005; 107: 18-27.
10. Skjeldestad FE "Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (HPV) (types 6, 11, 16, 18) L1 virus-like particle (VLP) vaccine (Gardasil) reduces cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 2/3 risk" (abstr. LB-8a) Annual Meeting of Infectious Diseases Society of America, October 2005: 1 page.
11. US. Food and Drug Administration "FDA statistical review and evaluation" May 2006: 48 pages.
12. Villa LL et al. "Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial" *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.
13. Sanofi Pasteur - MSD "Gardasil2. 7.3 Summary of clinical efficacy - exgenlesions" 16 November 2005: 71 pages.
14. Sanofi Pasteur - MSD "Gardasil2. 7.3 Summary of clinical efficacy - cervix cancer" 18 November 2005: 121 pages.
15. U. S. Food and Drug Administration "Gardasil quadrivalent human papillomavirus 6, 11, 16, 18 L 1 V.L.P vaccine" slides presented at Vaccines and related biological products advisory committee meeting; 18 May 2006: 93 pages.
16. Sanofi Pasteur- MSD "Gardasil 2.7.4 Summary of clinical safety" 17 November 2005: 188 pages.
17. Commission des communautés européennes "Resume des caracteristiques-Gardasil" 20 September 2006; 22 pages.

Otras opiniones y controversias alrededor de la vacuna del virus del papiloma humano

Editado por Boletín Fármacos

Hay otros boletines y expertos independientes que han añadido algo más de información a lo expuesto por Prescrire, no tanto en cuanto a la eficacia de la vacuna sino sobre si conviene o no obligar a vacunar a las adolescentes incluyendo la vacuna en el calendario obligatorio. Además, desde que se publicó el artículo que hemos traducido arriba, ha surgido información adicional sobre los efectos adversos de la vacuna.

Eficacia en mujeres menores de 16 años. No se ha demostrado su eficacia en niñas de 9 a 12 años. En este caso solo se ha demostrado su capacidad inmunogénica [1].

Eficacia en hombres. No se ha demostrado su eficacia en varones, pero se están empezando a hacer estudios. Algunos grupos gay están presionando para que se apruebe la comercialización de la vacuna para su uso en hombres porque piensan que puede protegerlos del cáncer anal, que entre la comunidad gay tiene una prevalencia similar a la del cáncer de cuello de útero [2].

Efectos secundarios. No se puede aplicar a personas alérgicas a las levaduras. Un grupo de defensa del consumidor, Judicial Watch, dice haber obtenido datos de la FDA demostrando que Gardasil podría haber ocasionado 11 muertes desde que se aprobó su comercialización [3].

Los datos más recientes indican que se ha informado de 1.824 reacciones adversas tras la administración de Gardasil, incluyendo 8 muertes. Esto debe añadirse a los 1.637 informes que se obtuvieron el pasado mes de mayo, con lo que el número total de muertes es once. Además, 347 de las reacciones adversas que se han incluido en el último informe son serias e incluyen: parálisis, parálisis de Bell, el síndrome de Guillain-Barré y convulsiones [3].

Costo de la vacuna. En EE.UU. el costo de las tres dosis de vacuna es de US\$360, y en los países en desarrollo cuesta lo mismo o más. En Argentina hubo denuncias porque se había puesto el precio de US\$308 por dosis, o US\$924 por vacunación completa [4].

Otros asuntos que complican el análisis. Las estimaciones de la prevalencia de infección por VPH, y de la proporción de mujeres infectadas que llegan a desarrollar carcinoma de cervix han sido exageradas en una serie de países [15]; y hay que tener en cuenta que la mayoría de las mujeres que desarrollan el cáncer no se han realizado nunca una prueba de papanicolau, una prueba que permite diagnosticar las displasias de cuello uterino e impedir el desarrollo del cáncer [1].

Los estudios de costo-efectividad se han hecho asumiendo que la vacuna protege para toda la vida, pero si no fuese así, los estimados de costo-efectividad que se han manejado hasta el momento se verían drásticamente reducidos. En Canadá, si la vacuna en lugar de ser efectiva para toda la

vida lo fuese solo para 30 años, la vacuna pasaría de prevenir el 61% de los cánceres de cuello a prevenir el 6%, y el coste de prevenir un caso de cáncer de útero pasaría de ser de 100.000 euros a 300.000 [1].

Por otra parte, Merck invirtió mucho dinero en promocionar la vacuna y en cabildear a los legisladores para que la incluyeran en el calendario de vacunación antes de que saliera Cervarix. Al parecer esto ha contribuido a que en muchos países los legisladores hayan tomado decisiones sin consultar con los expertos y con las agencias reguladoras. En EE.UU. el gobernador de Texas ordenó la vacunación obligatoria y posteriormente se demostró que tenía un conflicto de interés con la industria farmacéutica. La industria también financió a un grupo de legisladoras *Women in Government* para que pasasen legislación en sus respectivos estados obligando a las adolescentes a vacunarse [6]. Este tipo de precipitación también se ha observado en otros países y entre miembros de organizaciones científicas [1]. En marzo 2007, Merck decidió dejar de cabildear a los legisladores, tras recibir duras críticas en los medios de comunicación [7].

Más sobre Cervarix. La Unión Europea ya ha aprobado la comercialización de Cervarix para mujeres entre 10 y 25 años. La aprobación se ha otorgado en base a ensayos clínicos que involucran a casi 30.000 mujeres. Los resultados demostraron que Cervarix es casi 100% eficaz en la prevención de las lesiones precancerosas ocasionadas por los VPH 16 y 18 [8].

Lo que debe saber la paciente

- Las mujeres que hayan recibido la vacuna deben seguir haciéndose las pruebas de papanicolau porque la vacuna no previene contra todos los tipos de VPH, y no es efectiva en mujeres infectadas antes de recibir la vacuna.
- Se deben dar tres dosis separadas; idealmente la segunda dosis a los dos meses de la primera, y la tercera a los seis meses de la primera dosis. En los ensayos clínicos, la vacuna siguió siendo efectiva aunque no se siguiera este calendario, pero siempre y cuando las tres dosis se aplicasen en el transcurso de un año. Si hay que utilizar un calendario alternativo, la segunda dosis tiene que darse al menos un mes después de la primera, y la tercera no debe administrarse menos de tres meses después de la primera dosis.
- La vacuna no está contraindicada cuando la mujer tiene febrícula, infección respiratoria leve o está inmunodeprimida.
- No se debe administrar a mujeres embarazadas, porque no hay suficiente información sobre su seguridad en esta población. Si la mujer se queda embarazada mientras está recibiendo la vacuna, es preferible interrumpir la vacunación y continuar al finalizar el embarazo.

¿Se debe incluir la vacuna del papilomavirus en el calendario de vacunación?

La inclusión de esta vacuna en el calendario de vacunación de las adolescentes ha sido motivo de controversia en casi todo el mundo [1,9-14]. Entre las preguntas más frecuentes que se hacen los expertos están las siguientes:

- ¿Por qué tanta prisa en incluir una vacuna en el calendario de vacunación? Una decisión de este tipo debe tomarse con cautela porque tiene consecuencias a muy largo plazo, y si se cometen errores puede haber una reacción en contra de todas las vacunas que están en el calendario, lo que tendría consecuencias negativas graves en el control de otras enfermedades infecciosas. Esta prisa también sorprende cuando se trata de prevenir una infección que solo se transmite a través de contacto íntimo.
- Los datos que emergen de los ensayos clínicos realizados, ¿son aplicables a otras poblaciones? Los ensayos clínicos solo incluyeron a mujeres de hasta 26 años, excluyeron a las que habían tenido a más de cuatro compañeros sexuales, historia de verrugas genitales o de Papanicolau anormal. No se sabe que ocurre al aplicarla a mujeres fumadoras, o con problemas nutricionales o algún otro problema de salud.
- ¿Cómo discriminar entre las mujeres que han sido infectadas de las que no tienen infección y pueden beneficiarse de la vacuna? A parte de recomendar la vacunación antes de iniciar las relaciones sexuales, ¿se debe dejar de vacunar a las mujeres que hayan tenido relaciones sexuales o sería mejor hacer un estudio serológico y vacunar a las que no hayan sido infectadas? ¿Qué costo tendría hacer eso? ¿están los países preparados para hacerlo?
- ¿Cuál es el objetivo de incluir la vacuna en el calendario, eliminar la infección por VPH o eliminar el cáncer de cuello uterino? Si se trata de eliminar la infección habría que vacunar a los varones y es un objetivo difícil de conseguir porque las vacunas disponibles no protegen contra todos los tipos de VPH. Si se trata de eliminar el cáncer de cuello uterino, el impacto de la vacuna también resulta insuficiente (no todos los cánceres de útero se deben a la infección por los VPH incluidos en la vacuna, y la vacuna no es eficaz en las mujeres que estaban infectadas al recibir la vacuna). Por otra parte, no se sabe durante cuánto tiempo protege (más allá de los 4,5 años que han durado los ensayos clínicos), si hay que dar dosis de recuerdo, y cuál sería la efectividad de las dosis de recuerdo.
- ¿Cómo podría afectar la vacunación a la participación de las mujeres en los programas de detección precoz de cáncer de útero? ¿Podría tener un impacto negativo en ese programa? [vale recordar que las mujeres vacunadas tendrían que seguir haciéndose la prueba de papanicolau, y por lo tanto este programa debería ser fuerte y estar dotado de los recursos necesarios].
- Si las mujeres dejan de infectarse por los VPH incluidos en la vacuna ¿Podría ser que al no infectarse por los VPH cubiertos por la vacuna aumentase el número de infecciones por otros serotipos de VPH y que por ello

no se redujera la incidencia de cánceres de cuello uterino?

- ¿Cuáles son las actividades prioritarias que debería garantizar el sistema de salud para proteger la salud de la mujer? En otras palabras, invertir como mínimo US\$360 por adolescente para reducir la incidencia de infección por VPH y presumiblemente el cáncer de cuello uterino ¿es lo que más beneficiaría a la salud de las mujeres?
- Además de la compra de la vacuna, los sistemas de salud tienen que hacer una serie de inversiones en los sistemas de información (para poder identificar a las mujeres en caso de que se necesite una dosis de recuerdo), ¿es esta una prioridad del sistema?

Obviamente la respuesta a esta serie de preguntas depende el país, en especial de la tasa de cáncer de cuello uterino y del presupuesto de salud. En general, el cáncer de cuello es más prevalente entre poblaciones más pobres, y los países pobres suelen tener presupuestos limitados para salud. Los programas de papanicolau, cuando funcionan adecuadamente, son efectivos en detectar las lesiones precancerosas y por lo tanto pueden hacer una contribución importante para reducir la prevalencia de cáncer de cuello uterino. Dada la información disponible, muchos se preguntan si no es preferible invertir en mejorar los sistemas de salud y fortalecer los programas de papanicolau que en comprar esta vacuna. A nosotros nos parece que todavía hay preguntas por responder en referencia a la eficacia y seguridad de la vacuna, y que quizás en la mayoría de los países latinoamericanos es preferible invertir en el fortalecimiento de los sistemas de salud y asegurar que funciona adecuadamente el programas de detección precoz del cáncer (haciendo un esfuerzo especial por proporcionar este servicio a las mujeres de más alto riesgo) que incluir la vacuna en el calendario de vacunación.

Referencias

1. Gervás J, La vacuna del papilomavirus desde el punto de vista de la atención primaria en España, *Mujeres y Salud*, Otoño 2007.
2. Rodríguez P, Los gays reclaman la vacuna del VPH, *ABC* (España), 26 de febrero de 2007.
3. New Concerns raised over Merck's Gardasil, *Pharma Times*, 9 de octubre de 2007.
4. Denuncian el precio alto de una vacuna, *Clarín* (Argentina), 12 de agosto de 2006.
5. Dr. Iturralde Argerich O. Carta de Lectores, *La Nación* (Argentina), sin fecha.
6. Q&A on the Human Papilloma Virus Vaccine Gardasil, *Worst Pills, Best Pills Newsletter*, August 2007.
7. Merck se lava las manos por la ley sobre la vacuna del cáncer cervical. *El Economista*, 19 de marzo de 2007.
8. GlaxoSmithKline's Cervarix vaccine gets European green Light, *Pharma Times*, 24 de septiembre de 2007.
9. Hernández Aguado I, Porta Serra M. Vacuna contra el virus del papiloma humano: implicaciones de una decisión. *Mujeres y Salud* Otoño 2007.

10. Lippam A et al. Human papillomavirus, vaccines and women's health: questions and cautions, *CMAJ* 2007;177(5) versión electrónica.
11. Norsigian J, Stephenson H. La vacuna contra el VPH resalta la necesidad de más citologías, *Mujeres y Salud* Otoño 2007.
12. Rational Assessment of Drugs and Research (RADAR). Quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil), Australia: NPS, Agosto 2007.
13. Segura A. Los pros y contras de una vacuna. *Mujeres y Salud* Otoño 2007.
14. Taboada L. ¿Vacunación masiva de las niñas para una epidemia que no existe? *Mujeres y Salud* Otoño 2007.

Una agenda para la investigación sobre reacciones adversas farmacológicas

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Aronson JK, Editorials: An agenda for research on adverse drug reactions, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007; 64(2):119-121.

Tras un periodo de gestación de 2 años, se acaba de registrar como parte de Cochrane Collaboration un Grupo de Métodos de Efectos Adversos

[<http://www.cochrane.org/contact/mwgfield.htm>]. Esto supone la culminación de un proceso que comenzó con una reunión en Oxford en agosto de 2005, al cual siguieron reuniones informales de un grupo de trabajo y, finalmente, una reunión abierta en el Coloquio de Dublín de Cochrane Collaboration en octubre de 2006. Los objetivos principales del Grupo son el desarrollo y la implementación de métodos para hacer revisiones sistemáticas de los efectos adversos ocasionados por intervenciones terapéuticas. Aunque las reacciones adversas farmacológicas serán el grueso de esta actividad, dentro de las competencias del Grupo se incluirán todas las intervenciones terapéuticas, incluyendo el uso de dispositivos e intervenciones quirúrgicas. Los convocantes son Su Golder, Andrew Herxheimer, y Yoon Loke; cualquiera que quiera participar, ya sea de forma activa o pasiva, debe ponerse en contacto con ellos.

Entre las competencias del grupo de trabajo se incluye preparar un plan para el trabajo del Grupo, incluida la formulación de una política y de unos objetivos de investigación. Este plan estará relacionado con revisiones sistemáticas, pero durante nuestras discusiones se sugirió la utilidad de formalizar una agenda que incluya temas generales de investigación sobre reacciones adversas farmacológicas. Dicha agenda se ilustra en forma de diagrama en la Figura 1, y en la Tabla 1 [1-9] se muestran ejemplos de posibles proyectos de investigación.

Las reacciones adversas farmacológicas se encuentran entre las preocupaciones constantes de los farmacólogos clínicos, y normalmente se publican artículos sobre este tema en el *British Journal of Clinical Pharmacology* [10]. Esta publicación no es una excepción, y los artículos sobre reacciones adversas que contiene ilustran diferentes aspectos de la agenda de investigación – factores de susceptibilidad,

mecanismos de reacciones adversas y de percepciones de riesgo, e impacto de la formación. La necesidad de elucidar los factores de susceptibilidad individual se ilustra mediante un estudio de la dihidropirimidina deshidrogenasa, la enzima tasa-limitante que interviene en el catabolismo de las pirimidinas, como el fluororacilo [11].

La deficiencia de la dihidropirimidina deshidrogenasa constituye un factor de susceptibilidad para la toxicidad por 5-fluororacilo. Sin embargo, se desconoce si la presencia de polimorfismo en el gen para la enzima pone en riesgo a los individuos con actividad enzimática normal. En 131 pacientes con toxicidad por fluororacilo, la actividad de la dihidropirimidina deshidrogenasa era significativamente menor que en los 185 pacientes no seleccionados con cáncer, pero había mucho traslape entre los dos grupos. Además, sólo dos de los 93 pacientes seleccionados portaban la mutación IVS14 + 1G > A; aunque ambos habían sufrido toxicidad grave; por otra parte cuatro pacientes experimentaron toxicidad sin portar la mutación. Ya que la deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa sólo explica parte de la susceptibilidad a fluororacilo, la búsqueda de otros factores de susceptibilidad tendrá que continuar.

La elucidación de los mecanismos por el que se generan los efectos adversos puede ser importante para determinar las terapias. La sobredosis con venlafaxina puede producir arritmias cardíacas a través de mecanismos que se desconocen hasta el momento. En un estudio retrospectivo de 235 jóvenes adultos descrito en este mismo número, hubo una relación débil pero significativa entre la dosis administrada y el intervalo QTc [12]. Sin embargo, sólo hubo tres casos de arritmias y ninguno de *torsade de pointes*. Los autores sugieren que los efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial están relacionados con un aumento de la actividad noradrenérgica y especulan sobre un posible efecto de venlafaxina sobre los canales de sodio. Sin embargo, no dicen nada sobre las posibles terapias.

Los pacientes no siempre tienen la misma percepción de los riesgos asociados a la utilización de fármacos que los profesionales sanitarios, y no todos profesionales opinan igual [3]. Esto se demostró en un estudio con estudiantes de medicina franceses, que se publica en este mismo número, en los que se estudió el efecto de la educación [13]. Antes de hacer un curso de farmacología, los estudiantes pensaban que los hipnóticos eran los fármacos más peligrosos, seguido de los antidepresivos y los anticoagulantes; es decir tenían una percepción similar a las personas no vinculadas a las profesiones sanitarias. Tras haber recibido el curso, el orden cambió: los más peligrosos fueron los antidepresivos, seguidos de los anticoagulantes e hipnóticos. Su percepción de los riesgos de otros fármacos también cambió. Estos resultados refuerzan, en caso de que fuese necesario, la importancia de la formación para mejorar la prescripción [14].

Finalmente, Dear & Webb publican un artículo, que aparece en este mismo número de la revista, sobre un tipo

completamente diferente de efecto adverso [15]. Es el efecto adverso de las prescripciones, de lo que se ha calificado como “mercantilización de las enfermedades”, una forma de medicalización [16] que fue objeto de una serie de artículos en PLoS Medicine el año pasado. Al parecer, la periodista estadounidense Lynn Payer creó este término [17] y, entre otros, la periodista australiana Ray Moynihan contribuyó a popularizarlo, aunque el término relacionado “nostrum-monger” ya se empleaba a comienzos del siglo XVIII. Payer definió “disease mongering” como “intentar convencer a la gente sana de que está enferma, o a la gente con alguna afección de que está muy enferma”. Algunos ejemplos son la inclusión de la timidez como trastorno de ansiedad social, los síntomas premenstruales como trastorno disfórico premenstrual, y varias dificultades sexuales que experimentan algunas mujeres, como dificultad para lograr orgasmos con regularidad, en disfunción sexual femenina. La comercialización de estos trastornos por las compañías

farmacéuticas lleva a la prescripción innecesaria y a la aparición de efectos adversos potenciales, y Dean & Webb sugieren que los médicos y pacientes son cómplices en este proceso.

Otros aspectos de la investigación de las reacciones adversas farmacológicas se incluyeron en el número especial de esta publicación que apareció a principios de 2007 [10]. Se espera que las actividades del nuevo Grupo de Métodos de Efectos Adversos de Cochrane produzcan más material para números similares en el futuro.

Las ideas expresadas en la Tabla 1 se generaron tras discusiones en el grupo de trabajo del Grupo de Métodos de Efectos Adversos de Cochrane Collaboration, a los cuales estoy muy agradecido: Deborah Ashby, Stephen Evans, Su Golder, Andrew Herxheimer, Yoon Loke, y Saad Shakir.

Tabla 1. Ejemplos de proyectos de investigación sobre reacciones adversas farmacológicas (RAF)

Área	Ejemplos
Farmacología/ toxicología	1. Construcción de una base de datos de curvas dosis-respuesta publicadas sobre RAF (in vivo e in vitro).
	* para analizar sus características (p.ej., eficacia máxima, pendiente)
	* el uso de los datos in vitro para predecir los resultados in vivo
	2. Definir el curso temporal de las RAF
	3. Definir los factores de susceptibilidad de los pacientes
	4. Desarrollar y utilizar biomarcadores de efectos adversos
Legislación	5. Efectos de sobredosis y métodos de asignación [1 + 2 + 3 → clasificación DoTS de reacciones adversas farmacológicas [1]]
	Cómo deben tomarse las decisiones legislativas sobre fármacos
	* decisiones para dar el permiso de comercialización
	* retirada de fármacos tras la concesión de permiso de comercialización
Marketing/Promoción	Nomenclatura de medicamentos
	Cómo se disemina la información sobre RAF
	* Resúmenes de características del producto
Comunicación y formación	* publicidad
	Métodos de comunicación con profesionales sanitarios [2] y el público:
	* la naturaleza del riesgo
	* percepciones de los riesgos [3]
Diseño de estudios	* los riesgos reales y su relevancia para la práctica clínica
	* la naturaleza del equilibrio daño-beneficio
Análisis	Métodos de notificación: Qué tipos de diseños son los mejores para conocer determinados tipos de RAF (p.ej., cohortes de estudios, estudios caso-control, estudio n-de-1, ensayos controlados aleatorios)
	Teleoanálisis – cómo combinar mejor la información procedente de muchos tipos diferentes de evidencias (ensayos controlados aleatorios, estudios observacionales, series de caso, anécdotas)
	Determinas cuando diferentes tipos de evidencias son relevantes
Terminología y clasificación	Técnicas de obtención de datos
	Desarrollar sistemas de clasificación [5]
Publicación	Diccionarios – utilización de una terminología estándar [6]
	Desarrollar CONSORT – comunicados [7]
Revisión	El uso de anécdotas e informes espontáneos [8]
	Revisiones sistemáticas (incluidas revisiones narrativas, meta-análisis y teleoanálisis)
	Métodos de búsqueda de información publicada [9] Indexización de bases de datos

Referencias

1. Aronson JK, Ferner RE. Joining the DoTS. New approach to classifying adverse drug reactions. *BMJ* 2003; 327: 1222–5.
2. Ferner RE, Aronson JK. Communicating information about drug safety. *BMJ* 2006; 333: 143–5.
3. Aronson JK. Risk perception in drug therapy. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62: 135–7.
4. Hauben M, Madigan D, Gerrits CM, Walsh L, Van Puijenbroek EP. The role of data mining in pharmacovigilance. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4: 929–48.
5. Aronson JK, Ferner RE. Clarification of terminology in drug safety. *Drug Saf* 2005; 28: 851–70.
6. Brown EG. Effects of coding dictionary on signal generation: a consideration of use of MedDRA compared with WHO-ART. *Drug Saf* 2002; 25: 445–52.
7. Ioannidis JP, Evans SJ, Gotzsche PC, O'Neill RT, Altman DG, Schulz K, Moher D; CONSORT Group. Better reporting of harms in randomized trials: an extension of the CONSORT statement. *Ann Intern Med* 2004; 141: 781–8.
8. Aronson JK. Unity from diversity: the evidential use of anecdotal reports of adverse drug reactions and interactions. *J Eval Clin Pract* 2005; 11: 195–208.
9. Golder S, McIntosh HM, Loke Y. Identifying systematic reviews of the adverse effects of health care interventions. *BMC Med Res Methodol* 2006; 6: 22.
10. Aronson JK. Adverse drug reactions – no farewell to harms. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 63: 131–5.
11. Magné N, Etienne-Grimaldi MC, Cals L, Renée N, Formento JL, Francoual M, Milano G. Dihydropyrimidine dehydrogenase activity and the IVS14 + 1G > A mutation in patients developing 5FU-related toxicity. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 237–40.
12. Howell C, Wilson AD, Waring WS. Cardiovascular toxicity due to venlafaxine poisoning in adults: a review of 235 consecutive cases. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 192–7.
13. Durrieu G, Hurault C, Bongard V, Damase-Michel C, Montastruc JL. Perception of risk of adverse drug reactions by medical students: influence of a 1 year pharmacological course. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 233–6.
14. Aronson JK. A prescription for better prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61: 487–91.
15. Dear JW, Webb DJ. Disease mongering – a challenge for everyone involved in healthcare. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 64: 122–4.
16. Aronson JK. When I Use a Word... Medicalization. *BMJ* 2002; 324: 904.
17. Payer L. Disease-Mongers. How Doctors, Drug Companies, and Insurers are Making you Feel Sick. New York : John Wiley & Sons, 1992.
18. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002; 324: 886–91.
19. Moynihan R, Cassels A. Selling Sickness. How Drug Companies are turning us all into Patients. Crows Nest, NSW, Australia: Allen & Unwin, 2005.

Retiros del mercado

Aprotinina (Trasylol): Bayer suspende temporalmente su comercialización, y la EMEA recomienda suspenderlo de manera definitiva

Editado por Boletín Fármacos

El 5 de noviembre, la FDA anunció que Bayer Pharmaceuticals Corp. accedió a la suspensión de la comercialización de Trasylol (aprotinina), un adhesivo hemostático utilizado para reducción de sangrado en pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea [1] hasta tener una evaluación más detallada de los resultados preliminares del ensayo clínico canadiense BART, que como había informado la FDA el 25 de octubre, se interrumpió al documentarse un incremento del 50% en la mortalidad de los pacientes tratados con aprotinina al mes de tratamiento, comparado con los grupos control.

Ottawa Health Research Institute de Canadá se encargó de llevar a cabo el ensayo clínico BART que incluyó a casi 3.000 pacientes. El objetivo era demostrar si la aprotinina ofrecía ventajas, frente al ácido tranexámico o ácido aminocaproico, en la reducción de sangrado clínicamente relevante en pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea. Los resultados del análisis intermedio, realizado por el comité de seguridad del estudio (DSMB),

mostraron un incremento del 50% de la mortalidad a 30 días en el grupo de pacientes tratados con aprotinina, en comparación con los grupos tratados con otros fármacos (Riesgo relativo, RR=1,5; p=0,06), una diferencia cercana a los límites de significación estadística convencionales. Si bien el estudio muestra que aprotinina se asocia a un menor riesgo de sangrado post-operatorio grave que los otros medicamentos, este beneficio no compensa el mayor riesgo de mortalidad general en estos pacientes [2].

Suspensión en España, Alemania, Canadá, Francia, Argentina

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) también acordó, como medida de precaución, suspender la comercialización de Trasylol. Esta medida se comunicó al laboratorio titular de la autorización de comercialización, Química Farmacéutica Bayer S.A. La suspensión de la comercialización se hizo efectiva el 19 de noviembre de 2007, y a partir de esa fecha los servicios de farmacia hospitalaria debían devolver a Bayer los envases de Trasylol no utilizados, y solo se podría administrar este medicamento siguiendo el procedimiento de uso compasivo establecido en el Real Decreto 223/2004 por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; es decir, sólo quedaba disponible de forma individualizada, por la vía

de uso compasivo para intervenciones programadas en las que el médico considerase imprescindible su utilización [2,3].

La AEMPS publicó dos notas informativas (2007/14 y 2007/15) indicando los problemas de seguridad [3]; y las agencias de medicamentos de Alemania (BfArM), Canadá (Health Canada), Francia (Afssaps) y Argentina (ANMAT) decidieron la suspensión cautelar de la autorización de comercialización del medicamento [4,5,6,7]. Cabe mencionar que en Argentina no se comercializa el Trasylol, sin embargo hay medicamentos autorizados que contienen aprotinina [7].

Finalmente, Bayer -tras consultar con varias de las agencias- decidió suspender temporalmente la comercialización de Trasylol en todo el mundo el 5 de noviembre de 2007 [4].

La EMEA

El 28 de noviembre, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) recomendó la suspensión de las Autorizaciones de Comercialización para todos los productos farmacéuticos sistémicos que contengan aprotinina. La agencia comunicó que su Comité para Productos Medicinales para Uso Humano ha concluido que los riesgos de estos fármacos son mayores que sus beneficios, y que las Autorizaciones de Comercialización deberían ser suspendidas en los estados miembro de la Unión Europea donde estén aprobados [8,9]. El Comité también recomendó que se ponga en marcha el Artículo 31 para llevar a cabo una reevaluación total de riesgo-beneficio de los productos con aprotinina, tomando en cuenta los resultados finales del estudio BART [8].

Referencias:

1. FDA Requests Marketing Suspension of Trasylol. November 5, 2007. disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01738.html>
2. AEMPS. Nota informativa: Suspensión cautelar de la comercialización de Trasylol® (aprotinina). Ref: 2007/15, 5 de noviembre de 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/aprotinina-nov07.htm>
3. AEMPS. Conclusiones del comité de medicamentos de uso humano (CHMP-EMA) de noviembre de 2007 sobre varios asuntos de seguridad. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/documentos/infoInteres/docs/conclusionesCHMP-nov07.pdf>
4. Bayer. Bayer suspende temporalmente la comercialización de Trasylol®. Nota de prensa. 5 de noviembre 2007. Disponible en: <http://bayer.entorno-digital.com/clientes/bayer/prensa/getnews.php?id=514>
5. Health Canada. Important Safety Information and availability of Trasylol (aprotinin). November 23, 2007. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/trasylol_nth-aaah_2_e.pdf
6. Afssaps. Suspension temporaire de commercialisation du Trasylol®, 5 novembre 2007. Disponible en: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/071101.htm>
7. ANMAT. Disposición 6628/2007 - Suspéndase preventivamente la elaboración, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contengan Aprotinina como monodroga o en asociación. Bs. As., 6/11/2007 B.O. 07/11/07.
8. La EMA suspende el uso de fármacos que contengan aprotinina, *PM Farma* (España), 28 de noviembre de 2007.
9. Afssaps. Trasylol® (aprotinine): L'Afssaps maintient l'autorisation de mise sur le marché dans l'attente de la décision de la Commission Européenne. 28 de noviembre de 2007. Disponible en: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filcoprs/071107.htm>

Nota de los editores:

- Se pueden consultar los antecedentes “Aprotinina: Riesgo renal y cardiovascular, ocultación de datos por parte de Bayer y modificación del etiquetado” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(1).

Insulina inhalada (Exubera): Pfizer decide su retiro del mercado

Editado por Boletín Fármacos

En un anuncio que sacudió a los medios científicos y periodísticos, Pfizer informó su decisión de suspender la comercialización de la insulina inhalada. Pfizer señaló que se debió a razones estrictamente comerciales, ya que las ventas habían sido pobrísimas y el producto no tuvo la aceptación esperada por la compañía, ni por parte de los pacientes ni de los médicos [1].

De acuerdo con Wall Street Journal, la decisión de dejar de comercializar un fármaco por motivos económicos casi no tiene precedentes. La insulina inhalada se lanzó en EE.UU. en 2006. Mediante un inhalador, el diabético aspiraba una nube de polvo de insulina, que llegaba a los pulmones y, de ahí, al flujo sanguíneo. De este modo, evitaba buena parte de las inyecciones de insulina que diariamente se administra el diabético. Pero estas ventajas se vieron mermadas por las dudas de algunos especialistas sobre su seguridad a largo plazo y la necesidad de utilizar el aparatoso inhalador [2].

Jeffrey Kindler, presidente y consejero delegado de Pfizer, señaló que la empresa tenía grandes expectativas en ese fármaco pero, “a pesar de nuestros mejores esfuerzos, no ha conseguido ganar la aceptación de pacientes y médicos”, por lo que se ha decidido no seguir invirtiendo en ese producto. Kindler precisó que la empresa colaborará con el cuerpo médico para transferir a los pacientes hacia otros medicamentos y aseguró que Pfizer seguirá invirtiendo “recursos significativos” en el desarrollo de nuevos medicamentos para combatir la diabetes [1], pero que abandonarán las inversiones en el desarrollo de dispositivos de segunda generación [3].

Según Wall Street Journal, la retirada también pone de manifiesto lo complejo y costoso que resulta para las compañías farmacéuticas la comercialización de los modernos fármacos biotecnológicos. La historia de Exubera se remonta a hace una década, cuando Pfizer firmó un acuerdo con una pequeña compañía biotecnológica que estaba estudiando la insulina inhalada [2]. La licencia le costó al laboratorio en total US\$1.300 millones (más de €900 millones). El desembolso incluyó además la adquisición por parte de Pfizer de una planta de producción en Alemania gestionada como “joint venture” con Sanofi-Aventis. Sin embargo, Pfizer debería seguir pagando derechos a Nektar Therapeutics, que fabrica el envase de inhalación que suministra la insulina [4].

“Esta decisión refleja nuestra estricta adherencia a tres principios fundamentales: seremos realistas, escucharemos a nuestros consumidores y seremos muy disciplinados en cómo evaluamos inversiones tanto internas como externas”, dijo Kindler.

Pfizer obtuvo un beneficio neto de US\$761 millones (€533,5 millones) en el tercer trimestre de 2007, lo que representa un descenso del 77% respecto al mismo periodo de 2006, informó la compañía [1,5].

Los cálculos iniciales de la compañía preveían que Exubera se convirtiese en un “superventas” (es decir, que vendiese al año más de US\$1.000 millones o €700 millones), y pese a la intensa promoción, tan sólo logró “acaparar” el 0,3% del mercado de la insulina [5]. Las ventas fueron irrisorias; durante el 2006 estuvieron cerca de los US\$15 millones en todo el mundo. [3].

Según Pfizer, el fármaco le costará un total US\$2.800 millones, tanto por los costos del retiro como por los derechos del medicamento y otros conceptos [2].

Referencias:

1. Profits fall as Pfizer pulls poor-performing Exubera from market, *Pharmatimes*, 19 de octubre de 2007.
2. Espiño I, El mercado dice adiós a la insulina inhalada, *El Mundo Salud*, 22 de octubre de 2007.
3. Pfizer gana un 77% menos por el abandono de Exubera, *Europa Press*, 18 de octubre de 2007.
4. Pfizer pagará 1.080 millones a Sanofi-Aventis por los derechos de Exubera, *Europa Press*, 13 de enero de 2006.
5. Pfizer retira su insulina inhalada Exubera por venderse menos de lo esperado, *Europa Press*, 19 de octubre de 2007.

Lumiracoxib: Rechazo de la solicitud de comercialización en EE.UU., y suspensión de comercialización en Canadá, Reino Unido y Alemania Traducido y editado por Boletín Fármacos

La compañía farmacéutica Novartis confirmó el 27 de septiembre que la FDA rechazó la aprobación de

lumiracoxib (Prexige). En una carta de la FDA, la compañía recibió un “no apto”, basado en su perfil de efectos secundarios [1]. El fármaco ha recibido la aprobación de su comercialización en más de 50 países para tratar, con una sola dosis diaria, el dolor asociado a la artrosis.

Como ya habíamos informado, este medicamento se ha asociado a la muerte de dos personas y a disfunción hepática en otras seis, dos de las cuales requirieron trasplante hepático. Estos hechos llevaron a que la Administración Australiana de Productos Terapéuticos decidiera suspender su comercialización y a que otros países restringieran su uso [2].

En respuesta a la decisión de la FDA, Novartis dijo que la información adicional remitida a la agencia informa de que la formulación de 100mg de Prexige ha triplicado los límites superiores de los niveles de la enzima hepática en sólo 0,85% de los pacientes tratados, lo que es comparable con el efecto de anti-inflamatorios no esteroides (AINEs) actualmente disponibles. La compañía también citó el ensayo TARGET como evidencia de que su producto tiene mejor perfil de efectos secundarios gastrointestinales que los otros AINEs en pacientes que no toman aspirina. James Shannon, el jefe de departamento global de la Novartis, afirmó que la empresa continuaría sus discusiones con la FDA [3].

Suspensión en Canadá, Reino Unido y Alemania

El 3 de octubre, Health Canada, tras evaluar los datos solicitados a Novartis, concluyó que el riesgo de hepatotoxicidad grave asociada con el uso de lumiracoxib hace que no se pueda administrar este fármaco de forma que se garantice su seguridad y eficacia, por lo que la agencia solicitó a Novartis que suspendiera las ventas de este medicamento en Canadá [4]. En consonancia con esta decisión Novartis está pidiendo a los farmacéuticos y distribuidores canadienses que devuelvan el producto a la empresa. Los pacientes en tratamiento con lumiracoxib deberán suspender el tratamiento y comunicarse con su médico para discutir tratamientos alternativos [4].

Por su parte, la agencia británica (MRHA) informó que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHM) también aconsejó la suspensión de las licencias (autorizaciones de comercialización) para lumiracoxib. En función de la evaluación de las notificaciones de reacciones adversas, el CHM señaló que lumiracoxib se asocia con un riesgo de hepatotoxicidad grave, potencialmente mortal, que parece mayor que el asociado a otros AINEs autorizados [5].

El CHM menciona que si bien existen algunas pruebas de que el riesgo de hepatotoxicidad podría estar relacionado con la dosis y la duración de la exposición, los casos de hepatotoxicidad grave han sido identificados tras la exposición a dosis de 100 mg y después de tratamientos de corta duración (menos de un mes en algunos casos), por lo cual considera que las medidas tomadas recientemente para la minimización del riesgo (pruebas de función hepática basales y supervisión mensual, además de contraindicarlo en pacientes con antecedentes de disfunción hepática) pueden

ser poco prácticas y podrían no garantizar la seguridad de los pacientes [5]. En este país también se están retirando las existencias de las farmacias, y se recomienda interrumpir las prescripciones de lumiracoxib y discutir con los pacientes alternativas de tratamiento antiinflamatorio [5].

Cuando el comité de asesores de la agencia europea supo que el Reino Unido estaba valorando suspender la comercialización del lumiracoxib, decidió iniciar a mediados de noviembre una revisión de los riesgos y beneficios del fármaco [6]. La agencia alemana (BfArM) suspendió su comercialización temporalmente, a la espera de que la EMEA se pronuncie sobre el tema [6,7].

Referencias:

1. Fármaco Prexige de Novartis rechazado por FDA. *Dow Jones*, 27 de septiembre de 2007. Disponible en: <http://espanol.news.yahoo.com/s/070927/17/gifzp1.html&printer=1>
2. Lumiracoxib: Retiro en Australia, y restricciones en Nueva Zelanda, Argentina y Gran Bretaña Boletín Fármacos 2007;10(4).
3. EE.UU.: La FDA rechaza el analgésico Prexige de Novartis. *PM FARMA* (España), 2 de octubre de 2007.
4. Health Canada. Withdrawal of Market Authorization for Prexige (lumiracoxib) tablets, 3 de octubre de 2007. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/prexige_hcp-cps_e.pdf
5. Lumiracoxib. Suspension of UK licences with immediate effect - Public Health Link healthcare professional letter. 19 de noviembre de 2007. Disponible en: http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2033077&RevisionSelectionMethod=LatestReleased
6. United Kingdom and Germany Suspend Marketing and Sale of Prexige Pending Outcome of European Regulatory Review, *Drugs.com*, 19 de noviembre de 2007.
7. Lumiracoxib (Prexige): Aussetzung des Vertriebs in Deutschland, BfArM, 19 de noviembre de 2007. Disponible en: http://www.bfarm.de/cln_042/nn_1160684/SharedDocs/Publikationen/DE/Pharmakovigilanz/roteHandBriefe/2007/lumiracoxib_november.templateId=raw.property=publicationFile.pdf/lumiracoxib_november.pdf

Cambios en el etiquetado

Ceftriaxona: Interacciones con productos con calcio en neonatos. EE.UU.

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: FDA Issues Alert for Ceftriaxone FDA Alert [9/2007] – Ceftriaxone Some deaths due to calcium-ceftriaxone precipitates. USA, *WHO Pharm News* 2007;4.

En septiembre de 2007, la FDA difundió un alerta notificando cambios en el etiquetado de ceftriaxona (Rocephin). Entre ellos se destacan importantes modificaciones de las secciones Contraindicaciones, Advertencias, Dosificación, Administración e Información para la prescripción.

La nueva información se refiere a la interacción de ceftriaxona con los productos que contienen calcio, dado que se han notificado casos de reacciones fatales como consecuencia de la formación de precipitados de ceftriaxona-calcio en pulmones y riñones en recién nacidos.

Aunque no existen notificaciones de precipitados de ceftriaxona-calcio en pacientes que no son neonatos, esta interacción puede darse en pacientes de cualquier edad. En general, los casos fatales se asociaron con la administración simultánea de ceftriaxona y productos que contienen calcio. Sin embargo, la administración no simultánea de los dos productos y por diferentes vías de infusión también produjo casos mortales. Por lo tanto, ceftriaxona no debe mezclarse con productos que contienen calcio; y no deben administrarse en la misma o a través de diferentes vías de infusión o en diferentes lugares en ningún paciente, sin tener en cuenta la edad. La administración de estos dos productos en un mismo paciente debe separarse por al menos un

período de 48 horas. Utilizando cinco veces la vida media de la ceftriaxona, existe la posibilidad teórica de que ocurra la interacción hasta 48 horas después de la administración de ceftriaxona.

La agencia recomienda no reconstituir o mezclar la ceftriaxona con un producto que contenga calcio, como las soluciones de Ringer o de Hartmann, o de nutrición parenteral (que contengan calcio).

No se dispone de datos sobre las interacciones entre ceftriaxona administrada por vía intravenosa y productos con calcio administrados por vía oral, o entre la administración intramuscular de ceftriaxona y productos con calcio administrados por vía intravenosa u oral.

Antes de iniciar el tratamiento con ceftriaxona o productos que contienen calcio, se debe revisar cuidadosamente la historia clínica, los tratamientos concomitantes y aquellos medicamentos administrados en las 48 horas precedentes.

Edaravona: Notificación de casos de hepatitis fulminante. Japón.

Traducido por Boletín Fármacos de: Edaravone: Report of fulminant hepatitis, *WHO Pharm News* 2007;4:1.

El Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar Social de Japón informa que ha agregado una nueva advertencia al etiquetado de edaravona (Radicut) alertando sobre el riesgo de hepatitis fulminante.

En el año 2001 se aprobó la edaravona en Japón para su uso como protector de las células cerebrales en pacientes con accidente cerebrovascular. La posibilidad de alteraciones hepáticas, incluyendo ictericia y hepatitis, ya figuraba en la sección de precauciones del etiquetado del producto. Esta nueva actualización se debe a seis notificaciones de casos de hepatitis fulminante (uno fatal) asociado con el uso de edaravone que ocurrieron entre abril de 2003 y febrero de 2007.

Referencia:

- Reactions Weekly, 1159:3, 7 de julio de 2007 (www.adisonline.com).

Exenatida: Casos de pancreatitis asociados a su uso. EE.UU.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA. Information for Healthcare Professionals Exenatide (marketed as Byetta). October 16, 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/exenatide/default.htm>

La FDA informa que revisó 30 notificaciones postcomercialización de pancreatitis aguda en pacientes que tomaban exenatida (Byetta) para diabetes tipo 2. En algunos de estos casos se presume que la exetanida ha sido la responsable del cuadro adverso. El fabricante Amylin Pharmaceuticals Inc. acordó incluir esta información en el etiquetado.

De los 30 casos, 27 fueron pacientes con al menos un factor de riesgo para pancreatitis aguda tales como hipertrigliceridemia, cálculos biliares, o consumo de alcohol. En seis casos, los síntomas de pancreatitis se iniciaron o empeoraron al aumentarse la dosis de exenatida de 5 a 10 microgramos. Veintiún pacientes fueron hospitalizados y 5 desarrollaron complicaciones graves. En 22 de los casos los pacientes mejoraron al interrumpir el tratamiento con exenatida y en 3 casos los síntomas volvieron a aparecer tras la readministración de exenatida.

La FDA recomendó a los profesionales de salud estar alerta a los signos y síntomas de la pancreatitis aguda. Los síntomas incluyen dolor abdominal grave persistente que puede irradiar a la espalda y acompañarse de náuseas y vómitos. Típicamente, la pancreatitis aguda se confirma al comprobar la presencia de niveles elevados de amilasa y/o lipasa, y por imágenes radiológicas características.

Si se sospecha pancreatitis se debe suspender la exenatida; y si se confirma el diagnóstico, no se debe reiniciar el tratamiento, a menos que la pancreatitis se debe a otras causas.

Ranelato de estroncio (Protelos, Osseor): Riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad. España

Nota informativa de la AEMPS, 16 de noviembre de 2007.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó a los profesionales sanitarios sobre casos de hipersensibilidad graves (síndrome DRESS) asociadas al uso de ranelato de estroncio (Protelos, Osseor), que han motivado la actualización urgente de la información de la ficha técnica y del prospecto de estos medicamentos.

El ranelato de estroncio se encuentra autorizado en la Unión Europea (UE) desde septiembre de 2004 para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. Desde su comercialización se han notificado en la UE 16 casos, dos de ellos mortales, de un cuadro clínico infrecuente pero grave conocido como DRESS (del inglés Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), consistente en erupción cutánea, fiebre y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado. Este cuadro se ha descrito también asociado al uso de otros medicamentos como anticonvulsivantes, alopurinol, minociclina, abacavir y sulfasalazina. En la mayoría de los casos notificados con ranelato de estroncio los síntomas aparecieron entre las 3 y 6 semanas después de haberse iniciado el tratamiento. Uno de los 16 casos fue notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia y el paciente se recuperó.

El 16 de noviembre la EMEA comunicó las conclusiones y recomendaciones del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) respecto a la evaluación de este problema de seguridad y su asociación con el uso de ranelato de estroncio. El CHMP recomendó la actualización urgente de la ficha técnica y el prospecto de Protelos y Osseor con la siguiente información:

- Se debe incluir una advertencia sobre el riesgo de síndromes de hipersensibilidad graves incluyendo DRESS, habiéndose notificado algunos casos mortales. La recuperación del paciente puede ser lenta y se han notificado casos de recurrencia después de suspender el tratamiento con corticoides.
- Se debe recomendar a los pacientes que interrumpan el tratamiento en el caso de que aparezca una erupción cutánea y se consulte inmediatamente al médico.
- Los pacientes que han suspendido el tratamiento por una reacción de hipersensibilidad no deben reiniciar el mismo.

En los próximos días la AEMPS procederá a actualizar la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contengan ranelato de estroncio, para incluir la información mencionada entre las precauciones a tener con su uso. La nota de prensa y el documento de preguntas y repuestas se pueden consultar en la página web de la EMEA: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/protelos/PressRelease_Protelos_41745807en.pdf

Se puede consultar la nota de la Agemed en la web: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/protelos-nov07.htm>

Reacciones adversas e interacciones

Voriconazol: Su uso puede asociarse con alucinaciones visuales y auditivas. EE.UU.

Editado y resumido por Boletín Fármacos de: de Mitchell D, Hallucinations Not Uncommon Side Effect of Voriconazole, *Reuters Health*, 21 de septiembre de 2007.

Un informe presentado en la 47th Annual Interscience Conference on Antimicrobials and Chemotherapy señala que los médicos deben vigilar a los pacientes en tratamiento con el antifúngico voriconazol, ya que su uso se ha asociado a varios efectos secundarios de tipo neurológico, incluyendo alucinaciones visuales y auditivas.

Según los resultados de un estudio presentado en la reunión, el voriconazol se asocia a una incidencia relativamente elevada de alucinaciones. Los autores, como parte de un estudio de toxicidad, evaluaron prospectivamente los efectos adversos del voriconazol sobre el sistema nervioso central (SNC) en 66 pacientes que fueron hospitalizados entre marzo de 2006 y junio de 2007 con enfermedades malignas hematológicas o de otro tipo, que estaban siendo tratados en la institución con voriconazol por vía intravenosa.

Los efectos adversos sobre el SNC se determinaron mediante una entrevista con el paciente y se hizo una valoración de la toxicidad. Ocho pacientes presentaron

alucinaciones de tipo visual y cuatro de ellos también tuvieron alucinaciones auditivas. En seis pacientes las alucinaciones se iniciaron dentro de las 24 horas de haber recibido el medicamento, y los otros dos pacientes no las experimentaron hasta una o dos semanas de recibir tratamiento. Las alucinaciones desaparecieron rápidamente después de interrumpir el medicamento en seis pacientes y en dos pacientes bastó con reducir la dosis. Todos los pacientes estaban orientados y comprendían que las alucinaciones no eran reales; no se observaron efectos residuales.

En el conjunto de los pacientes se observaron otros efectos neurológicos, incluyendo alteraciones visuales (visión borrosa en 15 pacientes y fotosensibilidad en 10) y disminución de la capacidad de concentración en dos pacientes. Otros cinco pacientes desarrollaron hepatotoxicidad.

Los autores del estudio concluyen que las alucinaciones visuales y auditivas son un efecto adverso común de voriconazol, y advierten a los médicos sobre la posible aparición de este efecto secundario y de la necesidad de tranquilizar y reevaluar a los pacientes que las experimenten.

Precauciones

Fluidiona, pentoxifilina: El tener idéntico nombre comercial ocasionó errores de medicación graves; hay que promover el uso de DCI. Francia

Traducido por Boletín Fármacos de: Fluidione, pentoxyfylline. Same trade name caused serious medication error; need to promote use of INNs France, *WHO Pharm News* 2007;4:4.

La agencia reguladora de productos sanitarios francesa (AFSSAPS por sus siglas en francés) advirtió que cuando dos medicamentos poseen el mismo nombre comercial pueden producirse errores de medicación graves.

La agencia brindó como ejemplo un caso reciente ocurrido en Francia. Un paciente de 42 años, de sexo masculino, había estado utilizando fluidiona (Previscan) desde 2003, como anticoagulante para la fibrilación auricular. Cuando viajó a España en junio de 2005, el paciente olvidó llevar su medicación. No existían productos con el nombre de Previscan en España. La farmacia española expendió pentoxifilina al paciente, tomando como referencia que la pentoxifilina se vende como Previscan en Argentina. Al retornar a Francia, el 27 de junio de 2006, el paciente retomó su tratamiento con el Previscan que tenía en Francia y que contiene fluidiona. El 30 de junio de 2006, el paciente sufrió un evento cardiovascular con hemiplejía. El paciente tuvo que ser hospitalizado durante tres meses. En este momento el paciente ha recuperado su movilidad, pero tiene

afasia y ptosis graves que requieren cirugía. La esposa del paciente hace poco descubrió la confusión de los principios activos, y avisó al fabricante, Procter & Gamble.

La AFSSAPS informó sobre el evento a las agencias reguladoras de Argentina y España, al fabricante argentino de Previscan (pentoxifilina) y al Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia Europea. AFSSAPS también advirtió a los profesionales de salud y al público general sobre el riesgo potencial de errores médicos que pueden ocurrir cuando diferentes medicamentos tienen el mismo nombre comercial. La agencia francesa también señala que es un caso importante para la promoción de la utilización de la denominación común internacional (DCI) de los medicamentos, ya que la DCI es un identificador único para cada medicamento.

Referencia:

- Communication from Dr Carmen Kreft-Jais, Head, Pharmacovigilance Unit, AFSSAPS, 20 June 2007.

Lopinavir+ritonavir (Kaletra): Abbott y la FDA advierte por casos de sobredosis en niños

La FDA y Laboratorios Abbott se encuentran advirtiendo a los proveedores de la salud en cuanto a la cautela en la

prescripción del medicamento antirretroviral Kaletra en niños y niñas, producido por Abbott, después de la muerte de un infante que recibió accidentalmente una sobredosis de dicha droga, reporta AP/ Forbes.

Abbott dice, en una carta enviada el 6 de agosto y recibida por la FDA el martes siguiente, que los niños y niñas no deben recibir más de cinco (5) mililitros por dosis de Kaletra. El niño o niña que murió recibió una dosis de 6, 5 mililitros (AP/Forbes, 8/14). De acuerdo con Dow Jones/CNNMoney.com, el infante recibió una solución oral de Kaletra, que contiene 80 miligramos de lopinavir y 20 miligramos de ritonavir por mililitro. Kaletra también está disponible en forma de tabletas.

La carta será distribuida a los proveedores de la salud para recordarles sobre el uso indicado de dicha droga en los niños y niñas. Según Abbott, la dosis indicada de Kaletra debe basarse en el peso corporal (Corbett, Doreen, Dow Jones/CNNMoney.com, 8/14). “Se le debe otorgar atención especial al cálculo preciso de la dosis, a la transcripción de la orden médica, a la distribución de la información y a las instrucciones sobre la dosis, con el fin de minimizar el riesgo de errores en la medicación,” dijo Abbott (AP/Forbes, 8/14).

Lorazepam: Reducción de las dosis máximas recomendadas. Reino Unido.

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Lorazepam: reduction of recommended maximum daily dose. *Drug Safety Update* 2007;1(3). Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA)

Lorazepam es una benzodiazepina ansiolítica cuyas indicaciones incluyen el tratamiento por breves periodos de tiempo de la ansiedad e insomnio. La MHRA le recuerda a los prescriptores tener en cuenta los siguientes datos:

- Las benzodiazepinas están indicadas para el alivio de corta duración (solo 2–4 semanas) de la ansiedad grave, discapacitante o que somete al individuo a un estrés inaceptable, que aparece en forma aislada o asociado al insomnio o enfermedad psicósomática, orgánica o psicótica de corta duración.
- No se recomienda el uso de benzodiazepinas para tratar la ansiedad leve de corta duración; su utilización en estos casos es inapropiada e inadecuada.
- Las dosis de lorazepam superiores a los 4 mg al día tampoco se consideran adecuadas, en función de que el periodo de tratamiento máximo recomendado es de 4 semanas, incluyendo al periodo de reducción de dosis.

En definitiva, la dosis máxima de lorazepam para su uso a corto plazo en el tratamiento sintomático es 4 mg al día para la ansiedad grave discapacitante, y 2 mg al día para el tratamiento del insomnio.

Oseltamivir y zanamivir (Tamiflu y Relenza): FDA solicitará nuevas contraindicaciones. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: FDA solicitará nuevas contraindicaciones para los antigripales Tamiflu y Relenza, *Terra* (España), 23 de noviembre de 2007.

La FDA recomendará a la farmacéutica Roche, propietaria del antiviral Tamiflu, que advierta de la posibilidad de que el paciente tratado con Tamiflu sufra, “en algunos casos, comportamientos que resulten en lesiones serias, incluida la muerte”.

Las primeras dudas en torno al medicamento surgieron en 2005, cuando en Japón se informó de la muerte de 12 niños, entre 2000 y 2005, que tomaban ese fármaco, pero la FDA decidió que aquellas muertes no estaban relacionadas con el Tamiflu.

Miembros de la agencia también revisaron el antiviral Relenza, producido por la farmacéutica GlaxoSmithKilne, a la que exigirán que advierta en las contraindicaciones que el fármaco puede provocar “alucinaciones, delirios y comportamientos anormales”. “Aunque aún no hay certeza respecto al motivo de esa conducta anormal, parece prudente que las empresas incluyan esas recomendaciones”, dijo la agencia.

La FDA ha investigado cerca de 600 casos de personas tratadas con Tamiflu que mostraron ese tipo de efectos secundarios neuropsicológicos, y otros 115 casos de pacientes tratados con Relenza aquejados también por esas dolencias.

Nota de los editores:

- Se recomienda la lectura del artículo “Oseltamivir: Restricción de uso en gripe, almacenamiento para la pandemia y críticas” de la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(3).

Remedios infantiles para la tos: Expertos de la FDA recomiendan que se los prohíba. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos

Expertos en seguridad farmacológica pidieron a la FDA que considere prohibir completamente la venta libre de medicamentos multisintomáticos y para tratar la tos y los resfriados en los niños menores de 6 años [1].

La recomendación, que se acompaña de una revisión de asuntos de seguridad farmacológica de 356 páginas, es la señal más poderosa de que la agencia reguladora norteamericana debe tomar fuertes medidas contra los cerca de 800 productos que para estos fines se venden en ese país [1].

Los expertos de la FDA sugirieron la retirada del mercado de todas las formulaciones para la tos y el resfriado infantil; y que los goteros, los vasitos y las jeringas, que incluyen esos productos para los niños, sean estandarizados para

reducir el riesgo de confusión y sobredosis. Los expertos escribieron en su informe que existe poca evidencia de que estas medicinas sean efectivas en los niños pequeños, y que aumenta la preocupación sobre su posible peligrosidad [1]. Entre 1969 y 2006, al menos 54 niños murieron después de tomar anticongestivos, y 69 murieron después de tomar antihistamínicos, consigna el informe; y agrega que, dado que las reacciones adversas de esas drogas se reportan en forma voluntaria, es muy probable que subdimensionen el verdadero efecto negativo de estas medicinas. Un estudio realizado por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, según sus siglas en inglés), de EE.UU. halló que más de 1500 niños menores de dos años sufrieron serios problemas de salud entre 2004 y 2005 tras consumir estos remedios [1,2].

La Asociación de Productos para el Cuidado de la Salud de los Consumidores, que agrupa a fabricantes y vendedores que han defendido permanentemente la seguridad de los remedios para la tos y el resfriado de uso pediátrico, hicieron su propia revisión sobre la seguridad de estas drogas, de 156 páginas y que también fue difundida anteayer, y recomendaron que la FDA considere la posibilidad de obligar a colocar etiquetas advirtiendo que los productos no pueden ser utilizados en menores de dos años [1].

El Dr. Joshua Sharfstein, uno de los expertos que firma la petición de prohibición enviada a la FDA, dijo “Estos productos son usados por cientos de miles de niños cada año, pero nadie puede decir que sean seguros o efectivos” [1]. Public Citizen también señaló que no hay evidencia de que funcionen en niños de 6 a 12 años [3].

Dos semanas después de estas advertencias, los fabricantes de fármacos retiraron del mercado los medicamentos para el resfriado infantil utilizados en menores de 2 años. Entre los productos retirados figuraban: gotas para niños Pediacare de Johnson & Johnson, gotas Concentradas para Infantes Tylenol, gotas descongestionantes para niños Dimetap de Wyeth, Novartis' Triaminic Infant & Toddler Thin Strips, y el medicamento descongestionante y antitusivo de Prestige Brands Holdings. La cadena de farmacias CVS Caremark Corp. dijo que retiraría los productos señalados al igual que los productos genéricos equivalentes de marca CVS [3].

Finalmente, unas semanas después de que los principales fabricantes accedieran a retirar una docena de productos, el Comité asesor de la FDA votó a favor de prohibir los productos de venta libre para el resfriado para menores de 6 años [4,5].

Si bien el grupo votó por 21 a 1 para que se prohíban los productos para el resfriado para niños menores de 2, su voto para prohibirlos entre los 2 a 5 años de edad fue 13 a 9. La FDA por lo general sigue el consejo de sus grupos de expertos, pero cuanto más estrecha es la votación, más probable es que la agencia la ignore [4].

Si finalmente la FDA aprobara la recomendación de su gabinete y prohibiera la venta de estas medicinas, las estanterías de las farmacias de EE.UU. sufrirían una

transformación profunda y cambiarían los patrones de conducta con los que los padres se han enfrentado hasta ahora para tratar los catarras de sus hijos [4].

Un retiro forzoso podría tomar años en llevarse a cabo, señalaron altos funcionarios la FDA. La decisión afectaría a compañías como Johnson & Johnson, Wyeth y Novartis. A pesar de que algunas fuentes insinúan que los beneficios de las ventas de los antitusivos para niños no suponen una parte importante de los ingresos de estas empresas, el portavoz de Wyeth, Douglas Petkes, declaró a CNN que productos tan populares como Robitussin y Dimetapp representan el 10% del total de las ventas de su compañía, lo que se ha traducido en US\$16.600 millones (€11.630 millones) en los primeros nueve meses de 2007. “Los números hablan por sí solos”, dijo el portavoz de Wyeth [5].

Los fabricantes señalaron que van a pelear las nuevas recomendaciones. “Creemos que estos productos permanecerán en el mercado”, dijo Linda Suydam, presidenta del grupo comercial Consumer Healthcare Products Association [4].

Sin embargo, sea cual fuere el resultado sobre la comercialización de estos productos, el mensaje del Comité Asesor para los padres es claro: no deben utilizar medicamentos para el resfriado de venta libre en niños pequeños [4].

Referencias:

1. Expertos piden que se prohíban los remedios infantiles para la tos, *La Nación* (Argentina), 30 de septiembre de 2007.
2. Medicamentos para el resfriado: Muertes asociadas a su uso en menores de dos años, *Boletín Fármacos* 2007;10(1):35-36
3. Perrone M, Retiran del mercado medicamentos para resfriado infantil, *Agencia AP*, 12 de octubre de 2007.
4. Harris G, Ban Complex Drugs for Children, *Official Says, NYT*, 19 de octubre de 2007.
5. Estados Unidos estudia prohibir los anticatarras para niños, *El País* (España), 21 de octubre de 2007.

Vareniclina (Chantix): Notificaciones de ideación y comportamiento suicida. EE.UU.

Editado y traducido por *Boletín Fármacos* de: FDA. Early Communication About an Ongoing Safety Review Varenicline (marketed as Chantix). November 20, 2007. Disponible en:

http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/varenicline.htm

La FDA informó a los profesionales de la salud de notificaciones sobre ideaciones suicidas y comportamiento agresivo y errático en pacientes que estaban utilizando vareniclina (Chantix) para dejar de fumar. También existen informes de pacientes que experimentaron somnolencia que afectó su capacidad de conducir o manejar maquinarias.

La FDA declaró conocer el caso, que ha sido dado a conocer a través de los medios de comunicación, en que un paciente que utilizaba Chantix para intentar dejar de fumar tuvo un comportamiento errático que lo condujo a la muerte. A pesar de que otros factores, incluyendo consumo de alcohol, parecen haber formado parte de este caso específico, la agencia solicitó a Pfizer información sobre casos que pudieran ser similares y actualmente los está evaluando.

Una evaluación preliminar reveló que muchos de los casos desarrollaron, a los pocos días o semanas de haber iniciado

el tratamiento con vareniclina, síntomas de depresión del estado de ánimo, ideación suicida y cambios emocionales y del comportamiento.

Se desconoce el papel exacto del medicamento en estos casos, dado que el cese del hábito tabáquico, con o sin tratamiento, se asocia con síntomas de abstinencia de nicotina y también se ha asociado con exacerbación de la enfermedad psiquiátrica subyacente. Sin embargo, no todos los pacientes descritos tenían enfermedad psiquiátrica preexistente y no todos habían dejado de fumar.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Promoting safety of medicines for children (*Cómo fomentar la seguridad en los medicamentos pediátricos*)
WHO

Año: 2007, Idioma: inglés, Páginas: 64

Disponible en:

http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/Promotion_safe_med_childrens.pdf

La OMS alertó que los errores en la prescripción y la toma de medicamentos son tres veces más frecuentes en los niños que en los adultos debido a la falta de estudios clínicos. Gran parte de los efectos secundarios en los adultos se debe al uso irracional o a los errores humanos en la ingesta de medicamentos, pero en los niños se deben principalmente a la falta de estudios clínicos, según explicó la portavoz de la OMS, Fadela Chaib.

Los capítulos del libro son: 1. Introducción; 2. Situación actual; 3. El rol esencial de la vigilancia sanitaria en el ciclo de desarrollo de los medicamentos, 4. Errores médicos; 5. Responsabilidad de los involucrados; 6. Recomendaciones: medidas que deben tomarse; 7. Directrices adoptadas por la OMS.

Boletín de la Asociación Mexicana de Farmacovigilancia AC

<http://www.farmacovigilancia.org.mx/index.php?pr=Boletín>
Se acaba de lanzar este nuevo boletín.

Revista de revistas

Revisiones sistemáticas: Hay que estudiar su relevancia clínica, política y el rigor metodológico

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Laupacis A, Straus S, Systematic Reviews: Time to Address Clinical and Policy Relevance As Well As Methodological Rigor, *Annals of Internal Medicine* 2007;147(4).

Comparado con otros diseños, los ensayos clínicos aleatorizados son el mejor método para estimar los beneficios de una intervención porque minimizan el sesgo. Las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos identifican a todos los ensayos que se han hecho para responder a la misma pregunta y combinan todos los resultados utilizando metanálisis u otros métodos para minimizar los sesgos [1]. Muchos piensan que las revisiones sistemáticas son la mejor fuente de información para tomar decisiones clínicas o de políticas.

Grupos como la colaboración Cochrane han establecido estándares para hacer e informar los resultados de las revisiones sistemáticas [2]. En este número de la revista Shojania et al. [3] hacen una revisión de esta metodología y describen la rapidez con la que la información de 100 revisiones sistemáticas publicadas en revistas de primera línea pasó a ser obsoleta, ya que la publicación de nuevos

ensayos cambió la significatividad estadística o la magnitud del efecto del tratamiento. El 50% de las revisiones eran obsoletas a los 5,5 años de haberse publicado, y 23% durante los primeros dos años. Los resultados que cambiaban más rápidamente eran los de las intervenciones cardiovasculares (quizás por el gran número de ensayos que se hacen en esa especialidad) y las que en la primera revisión daban resultados heterogéneos.

Este tipo de estudios contribuye a que mejore la calidad de los estudios, pero también es tiempo de ver como se puede conseguir que los médicos, los pacientes y los que toman decisiones utilicen con mayor frecuencia los resultados de las revisiones sistemáticas. La mayoría de los médicos obtienen la información de los libros de texto (que no suelen basar su información en las revisiones sistemáticas) y de sus colegas [4]. El análisis del proceso de toma de decisiones en Canadá y la OMS reveló que el uso de revisiones sistemáticas es poco frecuente [5,6].

Uno de los problemas es que las revisiones sistemáticas responden a preguntas muy específicas que no siempre son de importancia para el que toma decisiones. Por otra parte, los ensayos clínicos suelen involucrar a pacientes muy específicos y los resultados no siempre son generalizables.

Otro problema es que no informan de todos los eventos adversos [7] y con frecuencia el seguimiento de los pacientes no es lo suficientemente largo para que puedan aparecer efectos adversos importantes. Son este tipo de problemas los que hacen que no se utilicen para establecer las guías de tratamiento. Además suelen ser difíciles de leer.

Por otra parte, Glasziou y Shepperd dicen que menos del 15% de las revisiones sistemáticas que se publican en revistas basadas en la evidencia tienen información suficiente sobre la intervención para que los clínicos y los que toman decisiones puedan implementarlas adecuadamente [8].

Algunas de las revisiones sistemáticas son útiles para los que toman decisiones (Cochrane Effective Practice and Organization of Care Group en: <http://www.epoc.uottawa.ca/>) pero no incluyen estudios de costo-efectividad, que también son muy importantes para este grupo.

Para que se utilicen más los resultados de las revisiones sistemáticas los investigadores deberían preguntar a los clínicos y a los que toman decisiones cuál es el tipo de revisiones sistemáticas que necesitan para resolver las situaciones con las que se enfrentan más frecuentemente. Por otra parte, habría que publicar las revisiones sistemáticas en formatos que sean más fáciles de leer.

Referencias:

1. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 1994;272:1367-71.
2. The Cochrane Collaboration. The reliable source of evidence in health care. Accessed at www.cochrane.org/index.htm on 28 June 2007.
3. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. Ann Intern Med. 2007;147:224-33.
4. Dawes M, Sampson U. Knowledge management in clinical practice: a systematic review of information seeking behavior in physicians. Int J Med Inform. 2003;71:9-15.
5. Lavis JN, Ross SE, Hurley JE, Hohenadel JM, Stoddart GL, Woodward CA, et al. Examining the role of health services research in public policymaking. Milbank Q. 2002;80:125-54.
6. Oxman AD, Lavis JN, Fretheim A. Use of evidence in WHO recommendations. Lancet. 2007;369:1883-9.
7. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. JAMA. 2001;285:437-43.
8. Glasziou P, Shepperd S. Inadequate descriptions of treatments in published reports: a common but correctable barrier to research uptake [Abstract]. Presented at the 36th Annual Scientific Meeting of the Society for Academic Primary Care, London, United Kingdom, 5 July 2007.

Ética y Derecho

Nota de rectificación

En el Boletín Fármacos 2007;10(5), en la Sección Ética y Derecho, apartado Documentos y libros nuevos, y congresos / cursos, hicimos referencia al libro “Traficantes de Salud.

Cómo nos venden medicamentos peligrosos y juegan con la enfermedad”, de Miguel Jara. Queremos aclarar que el precio del libro no es €30,00 sino €20,00.

Entrevistas

Entrevista a Richard J. Roberts, Premio Nobel de Medicina. “El fármaco que cura del todo no es rentable”
Lluís Amigué, *La Vanguardia*, 31 de julio de 2007

- *¿La investigación se puede planificar?*

Si yo fuera Ministro de Ciencia, buscaría a gente entusiasta con proyectos interesantes; les daría el dinero justo para que no pudieran hacer nada más que investigar y les dejaría trabajar diez años para sorprendernos.

- *Parece una buena política.*

Se suele creer que, para llegar muy lejos, tienes que apoyar la investigación básica; pero si quieres resultados más inmediatos y rentables, debes apostar por la aplicada...

- *¿Y no es así?*

A menudo, los descubrimientos más rentables se han hecho a partir de preguntas muy básicas. Así nació la gigantesca y millonaria industria biotech estadounidense para la que trabajo.

- *¿Cómo nació?*

La biotecnología surgió cuando gente apasionada se empezó a preguntar si podría clonar genes y empezó a estudiarlos y a intentar purificarlos.

- *Toda una aventura.*

Sí, pero nadie esperaba hacerse rico con esas preguntas. Era difícil obtener fondos para investigar las respuestas hasta que Nixon lanzó la guerra contra el cáncer en 1971.

- *¿Fue científicamente productiva?*

Permitió, con una enorme cantidad de fondos públicos, mucha investigación, como la mía, que no servía directamente contra el cáncer, pero fue útil para entender los mecanismos que permiten la vida.

- *¿Qué descubrió usted?*

Phillip Allen Sharp y yo fuimos premiados por el descubrimiento de los intrones en el ADN eucariótico y el mecanismo de gen splicing (empalme de genes).

- *¿Para qué sirvió?*

- Ese descubrimiento permitió entender cómo funciona el ADN y, sin embargo, sólo tiene una relación indirecta con el cáncer.

- *¿Qué modelo de investigación le parece más eficaz, el estadounidense o el europeo?*

Es obvio que el estadounidense, en el que toma parte activa el capital privado, es mucho más eficiente. Tómese, por ejemplo, el espectacular avance de la industria informática, donde es el dinero privado el que financia la investigación básica y aplicada, pero respecto a la industria de la salud... Tengo mis reservas.

- *Le escucho.*

La investigación en la salud humana no puede depender tan sólo de su rentabilidad económica. Lo que es bueno para los dividendos de las empresas no siempre es bueno para las personas.

- *Explíquese.*

La industria farmacéutica quiere servir a los mercados de capital...

- *Como cualquier otra industria.*

Es que no es cualquier otra industria: estamos hablando de nuestra salud y nuestras vidas y las de nuestros hijos y millones de seres humanos.

- *Pero si son rentables, investigarán mejor.*

Si sólo piensas en los beneficios, dejas de preocuparte por servir a los seres humanos.

- *Por ejemplo...*

He comprobado como en algunos casos los investigadores dependientes de fondos privados hubieran descubierto medicinas muy eficaces que hubieran acabado por completo con una enfermedad..

- *¿Y por qué dejan de investigar?*

Porque las farmacéuticas a menudo no están tan interesadas en curarle a usted como en sacarle dinero, así que esa investigación, de repente, es desviada hacia el descubrimiento de medicinas que no curan del todo, sino que cronicizan la enfermedad y le hacen experimentar una mejoría que desaparece cuando deja de tomar el medicamento.

- *Es una grave acusación.*

Pues es habitual que las farmacéuticas estén interesadas en líneas de investigación no para curar sino sólo para cronicificar dolencias con medicamentos cronicificadores mucho más rentables que los que curan del todo y de una

vez para siempre. Y no tiene más que seguir el análisis financiero de la industria farmacológica y comprobará lo que digo.

- *Hay dividendos que matan.*

Por eso le decía que la salud no puede ser un mercado más ni puede entenderse tan sólo como un medio para ganar dinero. Y por eso creo que el modelo europeo mixto de capital público y privado es menos fácil que propicie ese tipo de abusos.

- *¿Un ejemplo de esos abusos?*

Se han dejado de investigar antibióticos porque son demasiado efectivos y curaban del todo. Como no se han desarrollado nuevos antibióticos, los microorganismos infecciosos se han vuelto resistentes y hoy la tuberculosis, que en mi niñez había sido derrotada, está resurgiendo y ha matado este año pasado a un millón de personas.

- *¿No me habla usted del Tercer Mundo?*

Ése es otro triste capítulo: apenas se investigan las enfermedades tercermundistas, porque los medicamentos que las combatirían no serían rentables. Pero yo le estoy hablando de nuestro Primer Mundo: la medicina que cura del todo no es rentable y por eso no investigan en ella.

- *¿Los políticos no intervienen?*

No se haga ilusiones: en nuestro sistema, los políticos son meros empleados de los grandes capitales, que invierten lo necesario para que salgan elegidos sus chicos, y si no salen, compran a los que son elegidos.

- *De todo habrá.*

Al capital sólo le interesa multiplicarse. Casi todos los políticos - y sé de lo que hablo- dependen descaradamente de esas multinacionales farmacéuticas que financian sus campañas. Lo demás son palabras...

Entrevista al Dr. Ludovic Reveiz, Director del Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos (LATINREC) Pruebas clínicas en seres humanos ¿Cuál es el límite?

Boletín AIS-LAC N°90 Marzo 2007

http://www.aislac.org/pdf/boletin_correoais/EntrevistaBol-ensayosclinicos.pdf

- *¿Cuál es su opinión respecto a la ética en investigación clínica en América Latina? ¿Considera que se maneja apropiadamente o hay ajustes que hacer en relación con las realidades de países más desarrollados?*

Los Gobiernos, instituciones públicas y privadas, las universidades y centros hospitalarios han logrado consolidar en los países Comités de Ética para evaluar los protocolos y estudios de investigación. Existe un aumento notable del número total de Comités y del nivel de preparación de sus integrantes y la participación multidisciplinaria de diversos profesionales. Por otra parte, es indudable el incremento en el número de ensayos clínicos desarrollados mayoritariamente por la industria farmacéutica en los países en vía de desarrollo. Algunos de estos países, sin embargo,

no cuentan con la infraestructura y la solidez para evaluar los protocolos que vienen prediseñados en los países desarrollados.

En la encuesta de ONCYT de las Américas para el 2002, 11 (60%) de los países contaban con Comité de Bioética Nacional y 9 países tenían normativas y requisitos publicados. Adicionalmente, 14 países exigían una evaluación ética de los protocolos. Sin embargo, existía y existe aún una gran heterogeneidad en los países y entre las mismas instituciones relacionada con los requisitos y los procesos de garantía para asegurar la calidad de las evaluaciones. La encuesta develó que existía un déficit serio del control ético en investigación en algunas regiones, por falta de profesionales calificados para la evaluación de los protocolos, deficiencias respecto de normativas nacionales que regularan la investigación en seres humanos y un número insuficiente de Comités Nacionales que supervisarían el trabajo de los comités locales. A pesar de que la situación ha mejorado, varios de estos vacíos siguen latentes.

Es notable la existencia de diversos esfuerzos como la Red Bioética de la UNESCO, la Red Alfa, Red de Comités de Ética, Red Docencia en Bioética, programa regional de bioética OPS/OMS entre muchos otros que fomentan y promueven actividades de carácter interdisciplinario sobre las cuestiones bioéticas en los países de América Latina y el Caribe, lo cual se constituye como ganancia en este campo y para la región. Anexo a ello, la estrategia de OMS recientemente lanzada consistente en la publicación del registro de ensayos clínicos que se realiza en el mundo, independientemente de los resultados que éstos han generado, es un esfuerzo valioso para la aproximación a la información, primera etapa en vigilancia de las condiciones éticas con las que laboran los países de las regiones en vías de desarrollo.

- *¿Qué sucede con la regulación de la investigación clínica en América Latina? ¿Considera que es apropiada o todavía hay mucho que avanzar?*

El público en general no cuenta con un acceso a la información de estos proyectos. La mayoría de las entidades reguladoras en América Latina no proveen o no tienen información básica accesible acerca del número y características de los protocolos de ensayos clínicos aprobados y, al contrario de los países desarrollados, guardan la información como si se tratara de algo confidencial. En contraposición a esto, desde hace ya casi una década, www.clinicaltrials.gov publica en Internet información básica de los ensayos clínicos llevados a cabo en EE.UU. Tampoco se tiene sistemas de información que permitan a la misma entidad reguladora conocer las características de los protocolos que aprueban, en razón a que frecuentemente esta información reposa en actas y documentos en papel. Es por tanto evidente que hace falta homogenizar las regulaciones en bioética de las investigaciones en seres humanos en la región de América Latina y el Caribe.

- ¿Considera que la investigación clínica que se realiza actualmente en América Latina responde a las necesidades de la región? ¿Qué se podría hacer para promoverla?

Una revisión somera de los ensayos clínicos aprobados en algunos países en el 2005 evidenció que más del 90% de éstos, aprobados por las entidades regulatorias, consistían en investigación presentada por la industria farmacéutica multinacional. Esto de hecho es una constante en varios de los países de la región. A pesar de que una gran mayoría de estas terminaran favoreciendo a la población en general, no necesariamente responde a las necesidades de la región. La falta de recursos por parte de los gobiernos y las mismas instituciones y empresas locales públicas y privadas generan esta disparidad. La falta de inversión de los propios países en Ciencia y Tecnología es seguramente la responsable de esta disparidad.

- ¿Qué comentarios le merecen el respaldo que deben dar los gobiernos para el desarrollo de la investigación clínica en América Latina? ¿Lo hacen algunos países?

Algunos países invierten más que otros, no sólo en investigación sino en la capacitación y formación de investigadores. Invertir en ciencia y tecnología tiene un impacto concreto y medible en el Producto Interno Bruto. Esto es evidente en países como EE.UU., que dan prioridad a la inversión en investigación. El resultado es que registran un enorme número de patentes cada año, que generan posteriormente importantes ingresos a la economía. Por ejemplo, en el 2002 se presentaron más de 442.000 solicitudes de patentes en Europa y EE.UU. Estos países basan parte de su economía en el conocimiento, la ciencia, la tecnología y la innovación que son factores esenciales para el desarrollo económico tanto en los países más avanzados como en aquéllos en vía de desarrollo. Estamos lejos de la meta de invertir el 2% de PIB en ciencia y tecnología. El gasto en I+D de los países latinoamericanos y del Caribe como proporción del PBI total se estima que se

ubicó en 0,61% durante 2001; valor que no ha tenido una modificación sustancial desde entonces, a pesar del esfuerzo puntual en algunos países.

- ¿Cómo considera el tema de la transparencia en la información de la investigación clínica en América Latina? ¿Se está avanzando? ¿Cómo mejorarla?

Los editores de las revistas afiliadas al Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE), el grupo de Ottawa y la OMS, entre otros, han promovido el registro de los protocolos y sus resultados en bases de datos públicos que permiten verificar el cumplimiento de los objetivos, evitar la repetición de experimentos clínicos y ser tenidos en cuenta en las revisiones sistemáticas, aunque no se hayan publicado. Las entidades reguladoras, centros de investigación, asociaciones de pacientes, investigadores, los editores de Revistas Biomédicas, la Industria Farmacéutica y los Comités de Ética de las instituciones deben promover y exigir el registro de los protocolos antes del inicio de los ensayos con el fin de garantizar la transparencia de la investigación y disminuir el sesgo de publicación. Para tal fin, la Red Iberoamericana de Colaboración Cochrane ha desarrollado el Registro Latinoamericano de Ensayos Clínicos (LATINREC www.latinrec.org). Para dar inicio a la fase de difusión e implantación del Registro en cada país se requiere realizar diversas actividades como son publicaciones, talleres, capacitaciones y acercamiento con los diferentes actores involucrados.

La Colaboración Cochrane Iberoamericana (www.cochrane.es) funciona como una Red compuesta por diversos centros Colaboradores o adheridos en distintos países de Iberoamérica como son: Argentina, la red Centroamericana, Colombia, Cuba, Chile, Ecuador, España, México, Perú, Uruguay y Venezuela. Es de esperar que los procesos de evaluación arrojen resultados positivos en cuanto a estos procesos se refiere.

América Latina

Colombia: Otra funcionaria del gobierno relacionada con TLC renunció para irse a multinacional de medicinas

Carlos Correa, *El Tiempo* (Colombia), 18 de noviembre de 2007

Su caso se conoce menos de 20 días después de que Sandra Suárez dejó su cargo de consejera presidencial de asuntos internacionales para vincularse a la farmacéutica Wyeth. Se trata de la abogada María Fernanda Hurtado, del Ministerio de Comercio, que durante la negociación con EE.UU. hizo parte de la mesa de propiedad intelectual, donde se abordó el controvertido tema de los medicamentos [a].

Desde la semana pasada, trabaja con la suiza Novartis. Al igual que Suárez, se vinculó como directora de asuntos públicos de la firma. Según explicó, su responsabilidad principal son las comunicaciones corporativas.

La decisión de Hurtado no ha pasado inadvertida y, como en el caso de la ex ministra de Ambiente, seguramente será objeto de polémica, puesto que desde noviembre del año pasado, cuando se firmó el TLC con EE.UU., manejaba el tema de propiedad intelectual en el Ministerio.

Dada su idoneidad en la materia -según señaló el actual jefe de negociaciones de Colombia, Ricardo Duarte-, coordinó la mesa de propiedad intelectual en los acercamientos para el TLC con Canadá, en los de la Comunidad Andina con la Unión Europea y en los del TLC que, junto con Perú, se perfecciona con los países de la Asociación Europea de Libre Comercio (Aelc), uno de cuyos miembros es precisamente Suiza, sede central de Novartis. Los otros integrantes de la Aelc son Noruega, Islandia y Lichtenstein. Hurtado coordinó las dos primeras rondas de negociación con la Aelc. A la tercera, que se realizó del 28 de octubre al 2 de noviembre, no asistió, pues ya estaba pactando su ingreso a la multinacional.

Entonces fue reemplazada por una funcionaria de la Dirección Nacional de Derechos de Autor, dijo Duarte. “No tengo inhabilidad alguna para trabajar en Novartis”. “Tanto el Mincomercio como otros sectores de la vida nacional han sido informados de mi decisión, tomada dentro de la mayor transparencia. No tengo ninguna inhabilidad para ocupar este cargo”, comentó María Fernanda Hurtado, quien laboró 8 años en esa cartera.

En Novartis, argumentó, no va a atender temas relacionados con negociaciones comerciales. Según el Código Disciplinario Único, durante los siguientes 12 meses ella no podrá hacer gestiones con el Estado que estén relacionadas con las funciones que desempeñó en el Ministerio de Comercio.

Nota de los editores:

- a. Recomendamos ver “La situación actual de los Tratados de Libre Comercio en Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica” en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín FÁRMACOS.

Colombia: Tutelas en salud. Remiten nuevos casos a Supersalud

Resumido de: Paola Ramírez Leño, *La República* (Colombia), 2 de octubre de 2007

Los jueces del país remitieron a la Superintendencia de Salud 1.566 nuevas tutelas, entre septiembre de 2006 y agosto de este año. De esta cifra, la mayoría (1.071) se instauró para reclamar servicios que se encontraban dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS).

Según fuentes de la Supersalud, se conoció que el principal motivo para entablar este tipo de acciones responde a procedimientos (880), medicamentos (316), tratamientos (195) e insumos (160).

La entidad de control y vigilancia también informó que entre noviembre de 2006 y agosto de 2007, recibió aproximadamente 50.022 quejas, reclamos e inquietudes (27.308 por el Call Center, 19.655 por escrito y 3.059 personalmente).

De la cantidad recibida por escrito, 12.692 corresponden al régimen contributivo. De éstas, 5.580 se instauraron por problemas de aseguramiento. Por prestación de servicios se entablaron 5.406; por prestaciones económicas, 932; y por otros motivos 774.

En lo que se refiere a prestación de servicios, las mayores quejas se dan por la demora en las citas y por la entrega de medicamentos (fundamentalmente los que están en el POS).

Defensoría del Pueblo

La Defensoría del Pueblo, por su parte, dio a conocer que el número de tutelas en Colombia en materia de salud creció 280%. La entidad informó que según una última actualización, con base en los mecanismos de este tipo

interpuestos ante la Corte Constitucional en el período 2003-2005, la mayoría (77%) se instauró en contra de las Empresas Promotoras de Salud (EPS) [a].

Para llegar a estas conclusiones, la Defensoría tomó una muestra de 5.212 tutelas en salud seleccionadas de juzgados de 184 municipios del país, que incluye un estimado del 2% de “no respuesta”.

Según la entidad, los trámites administrativos a que son sometidos los usuarios, las barreras explícitas y la falta de control y vigilancia, han llevado a que la acción de tutela para reclamar derechos de salud se convierta en un prerequisite de trámite para las autorizaciones.

El estudio de la Defensoría encontró que 56,4% de las tutelas se interpuso para reclamar servicios que se encontraban dentro del Plan Obligatorio de Salud (POS).

Martha Gualtero, miembro del equipo investigativo del Programa de Salud y Seguridad Social de la Defensoría del Pueblo, explicó que las EPS, además, se escudan en que las personas están en período mínimo de cotización, con el fin de no prestar el servicio.

El estudio evidencia que tanto las EPS que prestan servicios en el régimen contributivo como en el subsidiado, continúan negando servicios incluidos en el POS, especialmente exámenes paraclínicos, medicamentos y cirugías, amparadas en el margen de interpretación, que según se contempla en el análisis, de mediar voluntad habría podido desaparecer con una juiciosa reglamentación del Manual de Actividades, Intervenciones y Procedimientos del Plan Obligatorio de Salud (Mapipos).

Las pretensiones

Según la Defensoría del Pueblo, una vez revisadas las pretensiones de los tutelantes, se encontró que un gran porcentaje incluía en la misma acción judicial uno o varios requerimientos, con el fin de que la entidad demandada los suministrara.

Se halló que los exámenes paraclínicos con 20,1% son los más solicitados. Les siguen los medicamentos (18,4%) y las cirugías (17,6%).

Sin embargo, según la entidad, las tutelas por medicamentos vienen en constante ascenso, al punto que en 2005 superaron a los exámenes y se constituyeron como la primera causa de reclamaciones. Entre las razones que explican dicho comportamiento se hallan: negaciones de entregas totales o parciales de las fórmulas y los posibles cambios de prescripciones por el desarrollo de nuevas moléculas.

Nota de los editores:

- a. Para poder comparar los nuevos datos con los recabados en el período 1999-2003, se puede consultar: “Informe de Defensoría del Pueblo documenta arbitrariedades en la negación de tratamientos y medicamentos por parte de las entidades administradoras de servicios de salud” en la Sección Ética y Derecho del Boletín FÁRMACOS 2006;9(3).

Estados Unidos

Una encuesta encuentra que muchos desconfían del trabajo de FDA

Editado por Boletín Fármacos de: Steven Reinberg, *Healthday*, 20 de septiembre de 2007

Aunque millones de estadounidenses dependen de medicamentos recetados para conservar su salud, muchos se sienten confusos y desconfiados del papel del gobierno en mantener la seguridad de tales medicamentos, según encuentra una encuesta reciente. De hecho, muchos de los encuestados afirmaron no comprender cómo la FDA aprueba los medicamentos y casi la mitad calificó el rendimiento de la agencia como malo.

“El pueblo estadounidense siente que la atención de salud es, después de la guerra, el tema más importante al que se enfrentan ellos y los candidatos presidenciales de 2008”, anotó James Thurber, director del Centro de Estudios Presidenciales y del Congreso de la American University, que comisionó el estudio. “Los estadounidenses opinan que la seguridad de los medicamentos se relaciona con la atención de salud y este tema les preocupa”, añadió.

La Cámara de Representantes de los EE.UU. aprobó la Ley de revitalización, que da a la FDA más fondos y potestad para asegurar las existencias de medicamentos del país. Se espera que el Senado apruebe el proyecto de ley y que el Presidente George Bush lo firme, en momentos en los que la FDA tiene programado comenzar a despedir 2.000 empleados.

El proyecto de ley cuenta con el apoyo de defensores de los consumidores. “El Congreso está a punto de darle al Presidente una legislación que debería terminar con los secretos y retrasos que existen cuando se trata de informar al consumidor sobre los medicamentos inseguros”, afirmó en una declaración publicada en *Consumer Reports* el presidente de *Consumers Union*. “Millones de consumidores que toman todos los días un medicamento recetado y se preguntan si saben la verdad sobre sus efectos secundarios han estado esperando estas reformas ansiosamente”.

Sin embargo, mientras tanto, los estadounidenses siguen inseguros sobre los antecedentes de seguridad farmacológica de la FDA. Algunos hallazgos claves de la encuesta reciente, que fue patrocinada por un subsidio de la farmacéutica Pfizer, son:

- la mayoría de estadounidenses (el 64%) considera que el sistema de atención de la salud de los EE.UU. está “enfermo”;
- más de las tres cuartas partes consideran que la posición de un candidato sobre la seguridad de los medicamentos tiene “cierta importancia” para elegir al próximo presidente;
- una gran mayoría de los estadounidenses (el 88%) confía en que los medicamentos recetados fabricados en EE.UU. son seguros;

- en comparación, sólo 56% considera que los medicamentos fabricados en Canadá y Europa lo sean;
- y apenas el 14% opina que los medicamentos fabricados en China e India sean seguros.

El encargado del estudio agregó que muchos de los medicamentos vendidos en EE.UU. son fabricados en China e India.

El 82% de los encuestados afirmó confiar en la FDA cuando se trata de supervisar los medicamentos recetados; el 74% confía en los grupos de defensa del paciente; el 67% confía en las compañías farmacéuticas y el 53% confía en el Congreso.

Sin embargo, el 50% de los estadounidenses de siente escéptico en cuanto a la capacidad del Congreso para aprobar leyes con “sentido común” sobre cómo la FDA aprueba medicamentos. “Apenas el 6% confía en que el Congreso hará lo correcto”.

Pero mientras el público confía en la FDA en general, se encuentra dividido sobre el rendimiento de la agencia: de los encuestados, 53% afirmó que la FDA hace una buena o excelente labor, mientras que 47% evaluó su rendimiento como aceptable o malo. Las personas entre los 18 y los 34 años se mostraban más positivas sobre la FDA, mientras que los adultos mayores eran más negativos.

El 8% habían visto, leído o escuchado sobre la Ley de revitalización de la FDA. Las personas se encontraban igualmente divididas sobre si la revisión de nuevos medicamentos que realiza la FDA debería ser pagada por el sector farmacéutico, con el 47% a favor de la medida y el 46% en contra.

Sólo el 54% sabía que la FDA aprobaba todos los medicamentos recetados, mientras que el 37% pensaba que la agencia sólo aprobaba algunos medicamentos. Muchas personas estaban confundidas respecto a la fuente de financiación de la FDA. El 54% dijo que era el gobierno, el 20% que los laboratorios farmacéuticos y el 17% ambos.

Casi la mitad de los encuestados (el 43%) consideraba que las ganancias de los laboratorios farmacéuticos eran el mayor factor en los costos de los medicamentos, el 28% pensó que los precios de los medicamentos estaban más ligados a costos de mercadeo y sólo 25% citó el costo de la investigación.

Para el comisionado del estudio “todo esto muestra que hay mucha información falsa o confusión sobre lo que hace la FDA”. “Además, hay mucha desconfianza sobre lo que el Congreso puede hacer o hará respecto a las leyes que gobiernan la FDA”, aseguró. “También hay mucha preocupación sobre la seguridad de los medicamentos en los EE.UU.”. Añadió que educar al público sería un primer buen paso. “La FDA necesita hacer un mejor trabajo sobre

la transparencia y apertura de lo que hacen con sus hallazgos”.

Los casos como la retirada del Vioxx en 2004 (prohibido tras ser relacionado con riesgos cardíacos) dañaron seriamente la credibilidad de la FDA e hicieron que algunas personas se sintieran reacias a usar cualquier medicamento recetado. “Realmente se asustan cuando ven un incidente como el de Vioxx. Por eso, mucha gente piensa que el gobierno no hace su trabajo” señaló.

Los hallazgos de la encuesta se basan en llamadas a 800 adultos. La encuesta fue llevada a cabo por el Mellman Group y Public Opinion Strategies y tuvo lugar del 4 al 6 de septiembre de 2007. La encuesta tiene un margen de error de más o menos 3,46%.

Sin embargo, un experto considera que la encuesta no fue lo suficientemente lejos. “En lugar de enfocarse en si la seguridad es importante, sería mucho más interesante preguntarle al pueblo estadounidense si estaría dispuesto a sacrificarse en el desarrollo y disponibilidad de terapias innovadoras que potencialmente pueden salvar vidas para mejorar nuestro historial de seguridad”, apuntó el Dr. A. Mark Fendrick, profesor de gestión y políticas de salud de la Universidad de Michigan. “Esa es la verdadera pregunta que hay que contestar y no parece que la mayoría de las encuestas de opinión pública estén dispuestas a llegar tan lejos”, agregó.

Este estudio demuestra que cuando se trata de terapias farmacológicas, los estadounidenses tienen razón para estar preocupados por el creciente número de eventos adversos relacionados con los medicamentos, dijo Fendrick.

“Aún así, antes de que podamos activar un nuevo nivel de regulación para asegurar una mayor seguridad para los medicamentos recetados, es importante sopesar las ventajas de salud de éstos contra los riesgos documentados, antes de poder tomar una decisión”, declaró el experto. “Como debería ser en todo lo que hacemos como médicos, tanto los riesgos como los beneficios de los fármacos deberían ser cuidadosamente evaluados”.

A otro experto le sorprendió que la mayoría de los estadounidenses valoraran la seguridad de los medicamentos sobre su disponibilidad en el mercado. Según la encuesta, el 72% de la gente opina que la seguridad es más importante, frente a 23% que desea que sean aprobados tan rápidamente como se pueda.

“Debido a que la encuesta fue patrocinada por el sector farmacéutico, creo que el punto era mostrar que la gente desea medicamentos disponibles en el mercado más que la seguridad”, señaló el Dr. Peter Lurie, subdirector del Grupo de investigación sanitaria de Public Citizen. “La encuesta en realidad muestra lo contrario”.

Dos estudios evalúan el impacto de los diez años de publicidad directa al consumidor de medicamentos de venta bajo receta

Editado y traducido por Boletín Fármacos

La publicidad directa al consumidor (DTA por sus siglas en inglés) de medicamentos de venta bajo receta en la actualidad solo está autorizada en EE.UU. y Nueva Zelanda. La editorial publicada por el British Medical Journal [1] sostiene que una revisión sistemática de las consecuencias médicas y económicas confirma que este tipo de publicidad logra influenciar a pacientes y médicos, y que las evidencias de beneficios y mejoras en el uso de los medicamentos distan de ser reales.

Un informe del Instituto de Medicina corrobora que la DTA aumenta el uso temprano de nuevos medicamentos y recomienda que se establezca un plazo de dos años para la publicidad de los medicamentos de reciente aprobación.

Tanto en EE.UU. como en Nueva Zelanda se realizaron pedidos para revisar la legislación e incluso prohibir este tipo de avisos, luego de que rofecoxib (Vioxx) fuera retirado del mercado.

A pedido del parlamento europeo, la Comisión Europea de Empresa e Industria y el Directorio General de la Comisión Europea realizaron un informe sobre las prácticas vigentes de información a los pacientes sobre medicamentos, que estuvo abierto a consulta pública hasta abril de este año. Las observaciones a las que llegaron fueron las siguientes: los estados miembros no se hayan plenamente capacitados para cubrir las necesidades de información de los pacientes y la industria farmacéutica posee información que podría subsanar esas falencias. Sin embargo, el documento en ningún momento menciona la DTA.

El BJM sostiene que existen varios ejemplos de buenas fuentes de información disponibles en Europa. La dificultad radica en distinguirlos del material de promoción e información sesgada obtenida de datos imparciales. La información debe ser confiable (basada en la evidencia, extraída de una evaluación sistemática e imparcial), comparativa (con respecto a todas las opciones de tratamiento), y adaptada a los usuarios (evaluación de los posibles problemas de la generalización a otras poblaciones, con la observancia de los valores y preferencias de los pacientes). Estos tres principios se aplican también a los medicamentos, en términos de la evaluación del perfil de riesgo-beneficio de una intervención y en la firmeza de una recomendación al elaborar una guía.

Los números de la DTA según un estudio publicado en el NEMJ

En un reciente artículo publicado en *New England Journal of Medicine* [2] también se reabre el debate sobre la DTA. El estudio busca valorar la repercusión y los efectos de esta medida a partir de la información de cuánto gasta la industria en DTA y promociones dirigidas a profesionales de la salud, qué tipo de medicamentos suele publicitarse y cuánto tiempo se tardó en publicitar un fármaco desde el

momento en que la FDA lo aprobó. Finalmente analizan los casos en donde la FDA ha intervenido para regular la publicidad.

La información que les permitió realizar el estudio se obtuvo principalmente de tres fuentes: los datos sobre promociones a los profesionales de la salud realizadas entre 1996 y el 2005 se extrajeron del IMS Health; la información sobre las ventas globales de la industria proviene de los reportes anuales de PhRMA; y los gastos de promoción de determinados medicamentos para el año 2005 se compararon con Verispan y TNS Media. Por último, la información relacionada con las acciones llevadas a cabo por FDA, proviene de la página de Internet de la agencia, donde se publican las cartas que se les envía a las compañías farmacéuticas. Las fechas de aprobación se consignan en el Libro Naranja.

La inversión total dirigida a la promoción farmacéutica aumentó de un 14,2% en 1996 a un 18,2 % en 2005. Esto es, de US\$11.400 millones a US\$29.900 millones. La inversión realizada en publicidad de medicamentos con receta, por su parte, representa un 14% del gasto total que estas empresas destinan a promocionarse en el mercado. Esta subpartida del presupuesto aumentó un 330% en 10 años.

Atendiendo a los grupos terapéuticos, en los que más dinero se invierte en publicidad son: antiinflamatorios, antihipertensivos, diuréticos, antisicóticos, antidepresivos y anticolesterolémicos.

El artículo también destaca la importante disminución de advertencias que la FDA ha dirigido a los fabricantes de fármacos. Los avisos por posibles violaciones de la regulación de la FDA han descendido considerablemente. En 1998 se enviaron 160 cartas a empresas farmacéuticas en las que se tomaban medidas y se les advertía sobre las posibles irregularidades en sus campañas publicitarias. En 2006 sólo se emitieron 19 advertencias en este sentido. Si bien los autores señalan que no es parte de este estudio indagar sobre las causas de la disminución de las advertencias, en base a los resultados de otros trabajos e informes coinciden en atribuir dicho descenso al deterioro de los recursos disponibles en la FDA para el monitoreo de la publicidad.

Entre los casos más sonados se encuentra un anuncio televisivo para Stratterra (un fármaco que se usa para combatir el déficit de atención y la hiperactividad) que fue descalificado por la FDA por considerar que inducía al error y no era del todo claro e informativo.

La FDA anuncia un estudio

Como se informa en su página de internet, la FDA va a estudiar si la publicidad de medicamentos en televisión confunde a los televidentes sobre los riesgos asociados al consumo de fármacos. Para ello realizará un estudio sobre la reacción en 2.000 telespectadores a los anuncios en televisión sobre medicamentos. Pretenden determinar si existe una impresión favorable generalizada hacia las bondades de estos productos a pesar de las advertencias

sobre potenciales efectos secundarios incluidas en los anuncios mediante mensajes de audio [4].

Los laboratorios están obligados legalmente a presentar en el anuncio información que no induzca al error sobre los beneficios y riesgos en la administración de sus medicamentos. Sin embargo, sectores críticos con este tipo de publicidad afirman que las imágenes que aparecen en estos “spots” que muestran sonrientes y relajadas parejas o familias, distraen a los espectadores de los mensajes de advertencia sobre posibles complicaciones.

Además de comprobar cómo afectan en los consumidores las imágenes de los anuncios, la FDA también estudiará cómo el texto que aparece en pantalla puede focalizar la atención y dispersar de las advertencias que se realizan mediante mensajes audio. Considera que los textos que dirigen a los espectadores a las páginas web o a anuncios de publicaciones pueden distraerles de las advertencias en audio más importantes y que refieren a los posibles efectos secundarios. Además apunta que repetir por escrito estos mensajes de voz reforzaría el efecto de advertencia.

Referencias:

1. Magrini N, Font M. Direct to consumer advertising of drugs in Europe, *BMJ* 2007;335:526.
2. Donohue JM et al. A Decade of Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs, *NEMJ* 2007;357:673-681.
3. Corchera A. 10 años de publicidad de medicamentos que necesitan receta, *El Mundo* (España), 20 de agosto de 2007.
4. La FDA revisará si la publicidad de medicinas en TV distrae al espectador de los riesgos de los fármacos, *Europa Press* (España), 22 de agosto de 2007.

Sanofi-Aventis acuerda pagar una multa de US\$190 millones por defraudar a Medicare

Editado por Boletín Fármacos de: Aventis, una solución de 190 millones de dólares, *Pm Farma* (España), 13 de septiembre de 2007; Sanofi-Aventis pagará una multa de 190 millones de dólares por “inflar” los precios de un medicamento, *Europa Press* (España), 11 de septiembre de 2007.

El Departamento de Justicia estadounidense ha informado que Aventis Pharmaceuticals, ahora parte de la farmacéutica francesa Sanofi-Aventis, ha pagado al gobierno federal, a varios estados, y al Distrito de Columbia más de US\$190 millones para resolver los alegatos surgidos a partir de que la empresa presentó facturas excesivas a Medicare y otros programas de salud federales como resultado de una fijación fraudulenta de precios de Anzemet (dolasetrón) del 1/9/1997 al 3/9/2004, antes de la formación de Sanofi-Aventis.

Debido a que el reembolso de los programas federales fue basado sobre precios inflados de manera fraudulenta, el Departamento de Justicia de EE.UU. sostiene que Aventis

causó reclamos falsos y fraudulentos para ser remitidos a los programas de atención sanitaria federales.

“Las corporaciones farmacéuticas no pueden seguir engañando al gobierno para que pague sumas desorbitantes por sus productos mediante la explotación de un sistema sanitario basado en la confianza y en juego limpio,” afirmó Alexander Acosta, abogado del Estado. Por su parte, la compañía farmacéutica afirmó en un comunicado que este fraude no está relacionado con ellos sino con su compañía predecesora Aventis Pharmaceuticals y que desde la formación del nuevo bloque empresarial no ha existido ningún tipo de fraude.

La mayor parte de la multa será pagada al Gobierno Federal. Además Sanofi-Aventis tiene que firmar un acuerdo con el Departamento de Salud y Servicios Humanitarios para que los medicamentos que les venda en los próximos cinco años sean a precio de fábrica.

EE.UU. y España: Demandas y juicios contra Vioxx Editado por Boletín Fármacos

Entre las últimas novedades en EE.UU. sobre los juicios contra Merck & Co por Vioxx (rofecoxib) podemos mencionar la presentación de una demanda contra la compañía por parte del estado y la ciudad de Nueva York, la desestimación de una demanda colectiva integrada por compañías aseguradoras e instituciones de salud en Nueva Jersey, y el reciente anuncio de un acuerdo por el cual la empresa pretende dar por terminado los procesos judiciales por Vioxx en ese país. En España, un juzgado de Madrid ha condenado a Merck a indemnizar con €50.000 a una paciente que sufrió un infarto cerebral tras tomar rofecoxib.

En Nueva Jersey y Nueva York

La Corte Suprema de Nueva Jersey invalidó una decisión de un tribunal del estado que autorizaba una demanda colectiva integrada por compañías aseguradoras y organizaciones relacionadas con la salud. Éstas solicitaban a Merck el reembolso de las cantidades abonadas por la adquisición de Vioxx.

De acuerdo con la reciente decisión de este tribunal, no procede la presentación de la demanda colectiva porque cada una de las compañías demandantes adoptó decisiones diferentes y específicas para conceder o rechazar el reembolso a los pacientes. El abogado del bufete encargado de defender a Merck en el proceso se mostró de acuerdo con estas consideraciones del tribunal [1].

En junio de este año, las reclamaciones de más de 4.500 grupos se han desestimado antes de que se cumpliera el plazo para la apertura de los juicios. De estos grupos, más de 1.170 han tenido que aceptar decisiones judiciales adversas que les impedirán presentar nuevas demandas. Sin embargo, otros 3.400 sí podrán hacerlo de nuevo.

Por su parte, el estado de Nueva York presentó una demanda ante la Corte Suprema de Manhattan en la que acusa a la compañía Merck de ocultar los riesgos de Vioxx. Los programas sanitarios neoyorquinos se gastaron millones de dólares en el fármaco. Nueva York es el séptimo estado que entabla una demanda por Vioxx, después de Alaska, Louisiana, Mississippi, Montana, Utah y Texas.

“La conducta irresponsable y engañosa de Merck ha puesto en peligro la salud de los neoyorquinos y nos ha hecho derrochar nuestros dólares”, aseguró el Fiscal General del estado de Nueva York en un comunicado. La fiscalía acusa a la farmacéutica de anteponer sus intereses económicos a los de los enfermos “mediante la inapropiada promoción de Vioxx entre médicos y pacientes”. El alcalde de la ciudad de Nueva York, Michael Bloomberg, se unió a la demanda [2].

Ahora, ambas partes reclaman una compensación por daños, una multa y la restitución de decenas de millones de dólares de los contribuyentes que se gastaron erróneamente en prescripciones de Vioxx, según detalla la fiscalía en un comunicado. Para los denunciantes, muchos médicos no hubieran recetado ese tratamiento si se les hubiera informado oportunamente de sus efectos.

Según datos de la fiscalía, entre 1999 y 2004 el programa Medicaid y la aseguradora médica para mayores EPIC gastaron más de US\$100 millones en prescripciones de Vioxx en el estado de Nueva York.

Para el abogado que representa a Merck en el caso por Vioxx, el medicamento fue comercializado apropiadamente a los estados. “Ellos no acusan que el producto no fue efectivo para calmar el dolor”, pero el estado y la ciudad probablemente hubieran tenido que gastar dinero en otros calmantes si no hubiera estado Vioxx, señala el abogado.

“Creemos que Merck actuó responsablemente, desde la investigación del medicamento antes de la aprobación, hasta el control del medicamento mientras estaba en el mercado, hasta su retirada voluntaria”, dijo un portavoz de los asesores externos de la compañía farmacéutica [3].

Acuerdo para finalizar con los juicios en EE.UU.

A principios de noviembre Merck había anunciado que pagaría US\$4.850 millones con la intención de dar por terminado los procesos judiciales por Vioxx. Esta suma de dinero representa sólo alrededor de nueve meses de las ganancias de Merck, cuyas acciones aumentaron 2,3% tras los rumores del acuerdo, aun cuando el mercado de valores tuvo un comportamiento en baja. Hace dos años, algunos analistas estimaban que Merck tendría que pagar unos US\$25.000 millones para resolver los litigios.

Para los expertos en casos judiciales, el éxito de la estrategia de Merck radica en haber batallado todas las demandas en los tribunales durante varios años, y sólo después de ello, haber aceptado un acuerdo modelo. La empresa ha ganado la mayoría de los casos que llegaron a los tribunales a causa de la dificultad que tuvieron los demandantes para demostrar a los jurados de que Vioxx causó los problemas

cardíacos sufridos por sus clientes.

El Dr. Eric Topol -que en 2001 fue coautor de un artículo publicado en JAMA (Revista de la Asociación Médica Americana), donde alertaba sobre los riesgos de Vioxx, dijo que en su opinión el pago pequeño. “Pienso que se liberaron de una manera muy sencilla de los problemas que ellos han generado”, dijo Topol [4].

La oferta de compensación resolvería 95% de los casos pendientes aunque no es válida para demandas colectivas, de las que actualmente hay más de 260. Merck pagaría una cantidad fija a un fondo. Las indemnizaciones individuales se harían de acuerdo a una evaluación.

Los pagos podrían hacerse efectivos a partir de agosto próximo aunque la farmacéutica indicó que se reservaba el derecho de rescindir el acuerdo si no se cumplen las condiciones establecidas. Tales condiciones incluyen: Los demandantes deben tener constancia médica de haber padecido una enfermedad seria; deben mostrar evidencia de que compraron al menos 30 pastillas de Vioxx; deben tener pruebas que respalden la presunción de que tomaron Vioxx durante las dos semanas antes de padecer la enfermedad; sólo califican los residentes en EE.UU. y aquellos que se enfermaron en ese país tras haber tomado el analgésico [5].

El acuerdo sólo será válido si 85% de todos los casos pendientes aceptan la oferta antes del 1 de marzo de 2008.

Condenan a Merck en España

El juzgado de Primera Instancia nº 56 de Madrid ha condenado a Merck a indemnizar con €50.000 a una paciente de 54 años que sufrió un infarto cerebral tras tomar Vioxx durante más de dos años. Merck ha apelado la resolución judicial [6].

La sentencia condena a Merck por responsabilidad objetiva; esto es, no porque haya podido probarse en este caso concreto que fue el consumo de Vioxx lo que causó el infarto cerebral de la demandante, sino porque la juez entiende acreditado que la mera “comercialización de ese medicamento sin las debidas garantías de calidad en el suministro, hecho corroborado por la retirada del fármaco, produce la posibilidad, por mínima que sea, de que exista esa lesión” [6].

En España existen varias demandas pendientes; la más importante, la que estudia el juzgado de Primera Instancia nº 10 de Barcelona, que agrupa a más de una decena de afectados [6].

Nota de los editores:

- a. Para más información sobre lo ocurrido con Vioxx, se recomienda la lectura de “Las secuelas del rofecoxib” en la Sección Investigaciones del Boletines Fármacos 2005;8(2).

Referencias:

1. La Corte Suprema desestima una demanda contra Merck & Co, *El Global* (España), 9 de septiembre de 2007.
2. Nueva York demanda a la farmacéutica Merck, *El Mundo* (España), 18 de septiembre de 2007.
3. Kershaw S. New York State and City Sue Merck Over Vioxx, *The New York Times*, 18 de septiembre de 2007.
4. Berenson A. Analysts See Merck Victory in Vioxx Settlement, *The New York Times*, 10 de noviembre de 2007.
5. Merck pagará US\$4.850 millones, *BBC Mundo*, 9 de noviembre de 2007
6. Manso J. Primera condena en España contra la compañía Merck por su fármaco Vioxx, *El Mundo* (España), 2 de agosto de 2007.

Asia y África

China: Diseñan “lista negra” de empresas exportadoras de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: *Terra - EFE*, 8 de septiembre de 2007

El gobierno desarrollará una “lista negra” en la que registrará el comportamiento de sus exportadores, tras los diversos escándalos de alimentos y fármacos chinos contaminados que han causado la muerte de personas y animales en el extranjero, informó hoy el estatal “China Daily”.

Según la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos, la lista se hará pública de manera regular y contendrá datos sobre empresas que violen las normas establecidas, aunque también tendrá en cuenta el buen comportamiento de las mismas.

Además del mecanismo de la “lista negra”, el Gobierno está preparando un borrador para una normativa sobre la retirada

del mercado de medicamentos de calidad no aprobada y sobre la gestión de medicamentos exportados, añade el rotativo oficial.

Los productores deben garantizar que sus medicamentos cumplen con los estándares de los países importadores y aquellas empresas cuyas exportaciones no sean aprobadas serán multadas por un valor tres veces superior al de sus productos, añade el comunicado de la administración.

Asimismo, las licencias de producción y venta serán retiradas si las empresas continúan produciendo bienes fraudulentos o si ignoran los avisos del Gobierno.

Nota de los editores:

- Ver: “China: Condenan a muerte a otra autoridad de la agencia de medicamentos” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(4); y “China: Condenan a muerte el ex director de medicamentos” en

la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(3).

Nigeria: Extienden la demanda contra Pfizer para abarcar a Neimeth

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Nigeria extends Pfizer suit to target Neimeth, *Reuters*, 22 de octubre de 2007.

Un tribunal de Nigeria permitió al gobierno federal incrementar US\$6,5 millones la demanda contra Pfizer e incorporar a la farmacéutica de Nigeria Neimeth.

El gobierno federal y el estado norteno de Kano están demandando a Pfizer por el ensayo realizado en 1996 con Trovan, una nueva droga que fue probada en niños durante una epidemia de meningitis.

Nigeria alega que la empresa estadounidense fue responsable de la muerte de 11 niños y de daños permanentes en decenas de los 200 niños que participaron en la prueba de Trovan. Neimeth estaba bajo el control de Pfizer en el momento de la epidemia [a].

Pfizer sigue siendo el demandado principal, y también se enfrenta a cargos penales presentados por los gobiernos federal y estatal, así como a un reclamo de indemnización del gobierno del estado de Kano por US\$2.000 millones.

Pfizer dice que Trovan salvó vidas y que la meningitis, y no Trovan, fueron los responsables de la tragedia. Pfizer va a defender los resultados del ensayo de Trovan y presentará una sólida defensa en los tribunales”, dijo el vocero Chris Loder. Trovan había sido probado en 5.000 personas antes de que fuera utilizado en Nigeria. Pocos meses antes del juicio, fue autorizado por la FDA para su uso en adultos.

El fármaco rápidamente se convirtió en uno de los medicamentos más vendidos de Pfizer, con 300.000 recetas por mes en EE.UU.; pero tres años más tarde, cuando se demostró que podía causar graves lesiones de hígado en algunos pacientes, las autoridades impusieron estrictas restricciones a su uso.

En un principio, la demanda del gobierno nigeriano se presentó en los EE.UU., pero fue suprimida en 2005 por un juez que sostuvo que la misma debía presentarse en Nigeria.

La demanda civil del estado de Kano contra Pfizer se presentó en diciembre de 2005, en tanto que la causa penal se inició en noviembre de 2006. El fiscal general del estado de Kano, Aliyu Umar, ha dicho que en noviembre llevará una delegación a los EE.UU., para explorar un arreglo extra judicial con Pfizer.

Nota de los editores:

- a. Ver: “Nigeria: Lleva a Pfizer a juicio por un estudio sobre meningitis infantil” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(3).

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Doctors, drugs and dinners (*Doctores, medicamentos y cenas*)

Consumer International

Año: 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 44

Disponible en:

http://marketingoverdose.org/documents/ci_pharma_2007.pdf

Los contenidos del documento son: 1. Introducción: Un estudio de caso: Malasia; Los gobiernos y las regulaciones

deficientes; Códigos de conducta débiles; El impacto del marketing irresponsable; Valores sinceros o maniobras. 2. El mismo juego, nuevas metodologías; Por que enfocarse en las compañías líderes; La disminución de las ganancias en los mercados maduros; La novedad: los mercados de los países en desarrollo; Los métodos de la promoción de los medicamentos. 3. Evidencias de errores éticos; Regalos; Estudio de caso: Pakistán; Representantes de ventas; Publicidad. 4. Conclusiones y recomendaciones.

Economía y Acceso

Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes

América Latina

La situación actual de los Tratados de Libre Comercio en Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica

Editado por Boletín FÁRMACOS

EE.UU. viene negociando desde hace más de una década tratados de libre comercio (TLC) bilaterales y regionales. Ya ha firmado tratados con Canadá y México (NAFTA), Australia, Chile, Marruecos, Jordania, Omán, con varios países del norte de África y Medio Oriente (TIFA), y con la República Dominicana y Centro América (DR-CAFTA), como se indicará el de Costa Rica están por ratificarlo).

Los acuerdos con Colombia, Perú, Panamá y Corea del Sur están en su tramo final, pero como veremos su aprobación por parte del Congreso de EE.UU. está muy trabada. En la reunión de la Organización Mundial del Comercio (OMC) en Doha se acordaron medidas sobre derechos de propiedad intelectual conocidas como ADPIC. Los TLC han conseguido aumentar la exclusividad de venta de los medicamentos, es decir, el poder monopólico de la industria farmacéutica innovadora y por ello las medidas sobre derechos de propiedad intelectual en los TLC se conocen como ADPIC+ (*plus*). Hay consenso entre los expertos que los ADPIC+ posponen la entrada de medicamentos genéricos en el mercado y por ello ponen en peligro el acceso de los pobres a un número creciente de medicamentos. Los países más pobres son los más afectados con este tipo de acuerdos.

Perú y Colombia

En mayo de 2004 EE.UU. empezó las negociaciones con el llamado Grupo Andino que incluía Colombia, Perú y Ecuador, y Bolivia como observador. En medio del proceso, Ecuador decidió retirarse por entender que no beneficiaría a sus campesinos que constituyen la mayoría de su población. La negociación con Perú y Colombia también tuvo sus complicaciones y EE.UU. decidió negociar con cada país por separado [a].

Las negociaciones con Perú empezaron durante el gobierno del presidente Toledo (2001-2006) y se terminaron en diciembre de 2005. El TLC fue ratificado sin debate por el Congreso peruano con el apoyo del partido aprista en junio de 2006 con 79 votos a favor, 14 en contra y 7 abstenciones. El acuerdo incluía cláusulas que protegían los intereses de la gran industria farmacéutica: a) Compensación por demoras en el otorgamiento de la patente; b) Compensaciones por demoras en la aprobación de comercialización; c) Vinculación entre el otorgamiento de la patente y el registro sanitario; y d) Protección y uso exclusivo de datos de prueba.

Estas mismas condiciones fueron aceptadas por Colombia, que concluyó las negociaciones en febrero de 2006 y fue ratificado por su Parlamento en sesiones extraordinarias el 14 de junio de 2007. Como se verá, la ratificación coincidió con los debates entre demócratas y republicanos en EE.UU. que terminaron modificando aspectos sustanciales en el tema de medicamentos de los tratados con Colombia y Perú.

En medio de las discusiones tanto en el Congreso de EE.UU. como en el Parlamento colombiano, uno de los representantes más notables de la Iglesia Católica en Colombia, el cardenal Pedro Rubiano, quien además preside la junta directiva de la ONG Misión Salud, tomó claro partido y cuestionó el TLC, puntualmente por sus implicancias en el acceso a los medicamentos. Envío una carta a Diego Palacio, Ministro de Protección Social, y a los 37 congresistas de las comisiones segundas de Senado y Cámara en la solicitaba al Gobierno que impidiera que se tomaran medidas que contribuyeran a fortalecer los monopolios e incrementasen el gasto sanitario, lo que identificó como “una amenaza seria al derecho a la salud”. Sus argumentos se basaron en parte en un estudio que se acababa de publicar preparado por Misión Salud y IFARMA en el que se medía el impacto del TLC sobre personas viviendo con HIV-sida, y que entre sus conclusiones afirmaba que la cobertura de pacientes que requiriendo la terapia ARV la recibirían efectiva y oportunamente podría pasar del 80% -meta del Gobierno Nacional- a entre 47% y 78% dependiendo de las medidas implementadas y del nivel de monopolio que ocasionen. Es decir, que, el TLC, podría reducir la cobertura esperada entre un 2 y un 33% [1].

Otro hecho relevante con respecto al TLC y la salud en Colombia fue la audiencia pública convocada por los Senadores Camilo Sánchez Ortega y Jorge Enrique Robledo por iniciativa de Misión Salud que se llevó a cabo en el recinto del Senado el día 15 de febrero de 2007. Allí se presentó un documento preparado por la Academia Nacional de Medicina, la Federación Médica Colombiana, el Movimiento Nacional por la Salud y la Seguridad Social, y la Confederación de Organizaciones de Profesionales de la Salud [b]. El documento plantea que el TLC va más allá de tratar “asuntos relacionados con el comercio”, ya que toca temas sobre inversión, propiedad intelectual e intercambio de servicios, cada uno de las cuales tiene implicaciones para la salud. Preocupa la aceptación por parte del equipo negociador de una cláusula (“de anulación y menoscabo”) que faculta a EE.UU. para exigir indemnizaciones a Colombia en caso de que una medida interna como, por ejemplo, un decreto para control de precios de medicamentos para enfermedades de alto costo, anule o menoscabe las ganancias económicas esperadas por las empresas extranjeras [2].

Para entender el proceso de discusión de los TLC en el Congreso de EE.UU. hay que tener en cuenta dos hechos. El primero se refiere al poder que tiene el Ejecutivo de este país en las negociaciones de los tratados. De acuerdo al poder que el Congreso concedió al Ejecutivo, el presidente entrega al Congreso el texto de un TLC y el Congreso solo puede aceptarlo o rechazarlo, pero no puede alterar ninguna cláusula del mismo. Este poder se conoce por el nombre de Autoridad para Promover Comercio o Fast Track porque evita el retraso de la ratificación al impedir que los congresistas discutan y modifiquen cláusulas que después deberían volver a ser examinadas y aprobadas por el ejecutivo y de nuevo ser negociados con los otros países. Hay que recordar que cada congresista intentaría introducir cambios para que sus electores y grupos de interés salieran beneficiados. El Congreso concedió el Fast Track al Presidente por un periodo de tiempo que terminaba el 30 de junio del 2007. Es decir, después de esa fecha en la negociación de los nuevos TLC participará el Congreso.

El segundo hecho fue el cambio de gobierno que tuvo lugar como resultado de las elecciones de noviembre de 2006. Las dos cámaras del Congreso, hasta entonces controlado por los republicanos, pasaron al control de los demócratas, que tienen una disposición menos favorable a satisfacer los excesos de ganancias de la industria farmacéutica y al mismo tiempo están más comprometidos con los derechos humanos [c].

A partir del 2007 los demócratas comenzaron a exigir una serie de cambios como condición para aceptar los TLC en curso, es decir los de Perú, Colombia, Corea del Sur y Panamá. Mientras algunos sostenían que estas exigencias implicaban una renegociación de los tratados, otros afirmaban que estos temas podrían ser revisados en su trámite por el legislativo, pero mediante instrumentos o enmiendas que no significaban la reapertura de la negociación [3].

El 12 de marzo de 2007 doce influyentes Congresistas, liderados por el representante Henry A. Waxman, Presidente del Comité de Reformas Gubernamentales y miembro del Subcomité de Comercio, enviaron una carta a la representante de los TLC del Departamento de Comercio de su país, insistiendo en la “inmediata reconsideración” de las disposiciones que demoran el acceso a los medicamentos genéricos, como son la protección exclusiva de datos, la extensión de las patentes, el vínculo patente - registro sanitario, y las restricciones al derecho de los países de utilizar las licencias obligatorias y otras salvaguardas a la salud pública previstas en el ADPIC y en la Declaración de Doha [4] [d].

En el mismo sentido, a fines de abril el Partido Demócrata hizo público el documento titulado “Una nueva política comercial para América”, en el que fija su posición frente a los TLC firmados recientemente. Precisa la necesidad de modificar los tratados en orden de reestablecer en los países en desarrollo un “justo balance” entre el acceso a los medicamentos y la protección de la innovación farmacéutica. En el documento no se planteaban propuestas

específicas para lograr este “justo balance”, sin embargo el congresista Sander Levin, presidente del Subcomité de Comercio, en declaraciones previas, afirmó que las provisiones de los TLC que dificultaban el acceso debían ser “rehechas” [4].

En un principio muchos en Washington advirtieron que las diferencias entre los demócratas y el presidente Bush parecían irreconciliables y que estos acuerdos no serían aprobados. Sin embargo, Bush, reacio desde el comienzo a los cambios sugeridos por los demócratas, necesitaba que se diera curso a los trámites de los TLC pendientes en el Congreso para que pudiesen entrar en vigencia en el 2008, y también pretendía que el Congreso renovara el Fast Track.

Luego de varias semanas de negociación, a principios de mayo de 2007, demócratas y republicanos llegaron a un acuerdo que planteaba modificaciones en algunos capítulos del texto original del tratado, documento que pasaría a manos del Departamento de Comercio de los EE.UU. y que se convertiría en un “Protocolo de Enmienda”; pero Bush no consiguió que el Congreso le diera la prórroga del Fast Track.

Las modificaciones incluidas en el Protocolo de Enmienda no llegaron al capítulo de agricultura, pero sí al de los derechos laborales y medio ambiente, en los cuales se establecerán condiciones más firmes para la defensa de los mismos. Las enmiendas más importantes sobre medicamentos para Perú y Colombia han sido [4,5]:

- La carta adjunta sobre salud pública, que antes aparecía como anexo, ahora ha sido incorporada al texto, en el artículo 16.13 del capítulo, la cual permite un manejo flexible de las normas sobre patentes cuando los países requieran atender una crisis en salud pública.
- Ya no serán obligatorias sino opcionales las compensaciones a las farmacéuticas por demoras en el trámite de una patente o registro sanitario.
- El establecimiento de un vínculo entre la oficina de registros sanitarios y la oficina de patentes (linkaje) para proteger contra posibles infracciones contra las patentes se vuelve opcional, pero se estipula que debe haber mecanismos efectivos, de carácter administrativo o judicial, para resolver las disputas por posible trasgresión a los derechos de patentes.
- Para acceder a la protección de los datos de prueba se establecen condiciones más estrictas:
 - o Se precisa que la protección es para nuevas entidades químicas cuya obtención haya significado un esfuerzo considerable. En el texto del TLC se hablaba de nuevos productos y no se mencionaba el esfuerzo considerable.
 - o El tiempo de la protección se establece como cinco años normalmente; el texto del TLC menciona al menos cinco años.
 - o Para productos que tengan protección de datos de prueba, puede aprobarse la solicitud de comercialización de un genérico antes de que venza la protección, si ésta está amparada en

- estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad [e].
- Si la solicitud de protección en Colombia o en Perú se basa en una protección otorgada en EE.UU., a los cinco años se le descontará el tiempo que ya haya tenido de protección en EE.UU.

Estas modificaciones, que se prevé pasen a ser el nuevo estándar de futuros acuerdos comerciales, han sido evaluadas por diferentes expertos y organizaciones no gubernamentales como un avance con relación al texto original, aunque sostienen que de todas formas el acceso a los medicamentos se verá afectado. La mayor preocupación refiere al sistema de protección de los datos de prueba debido a que el Protocolo de Enmienda no contempló alternativas al sistema (como pagos compartidos). A su vez genera inquietud que las flexibilidades y excepciones incluidas están redactadas en un vocabulario técnicamente impreciso y que no forman parte del cuerpo principal del acuerdo sino que están incorporadas como cartas adicionales [f] [6,7].

Los primeros días de noviembre los demócratas Henry A. Waxman y Edgard Kennedy se hicieron eco de un informe elaborado por la Oficina de Contabilidad General (GAO, por sus siglas en inglés Government Accountability Office), e indicaron que panel USTR ha tomado una posición que no acepta la flexibilidad que la Declaración de Doha concede respecto a las patentes de medicamentos. La GAO encontró asimismo que el debate interno de la administración Bush acerca de las disposiciones sobre PI en los TLC no incluye un examen de sus repercusiones en la salud pública. Según afirmó Waxman, “Lamentablemente, en la estrategia comercial de EE.UU. se le ha dado mayor prioridad a las patentes que a la salud pública”. Por su parte, una portavoz del USTR considera que el informe de la GAO es “en general, equilibrado y justo”. Añadió que “el USTR sostiene que una protección sólida de los derechos de propiedad intelectual y el apoyo para mejorar el acceso a los medicamentos son objetivos que pueden y deben perseguirse conjuntamente” [8].

El gobierno peruano se mantuvo bastante pasivo mientras los demócratas planteaban las enmiendas al texto del acuerdo. Según lo expresado a fines de marzo por la Ministra de Comercio Exterior y Turismo del Perú, Mercedes Aráoz, la voluntad del gobierno peruano era que el documento firmado no fuese reabierto y que las demandas de los demócratas se incluyeran en una carta adjunta al tratado. Consideraba que lo expuesto por los demócratas era un planteamiento global, y que marcaba las pautas de la negociación comercial del gobierno de Bush [9]. En el caso específico del Perú, los legisladores demócratas exigieron la adopción de leyes que garanticen el cumplimiento de las recomendaciones de la Organización Internacional del Trabajo [10].

A fines de junio de 2007, el Protocolo de Enmienda fue aprobado por el Ejecutivo peruano, y ratificado casi sin debate por el Congreso [g]. Cabe mencionar que un año

atrás, en plena campaña electoral, el ahora Presidente electo Alan García, dijo: “Vamos a renegociar el TLC en defensa de los campesinos” (Ica, 23/5/2006); “La bancada aprista no aprobará “al carpetazo” el TLC. De no alcanzar el tiempo para un debate capítulo por capítulo y línea por línea, el documento tendría que ser debatido en el próximo Congreso” (Lima, abril del 2006). El APRA no sólo apoyó con su voto en el Congreso la aprobación del TLC en junio de 2006, sino que ahora aprobó el Protocolo Modificatorio sin siquiera revisar alguno de sus puntos [11,12]. La Cámara de Representantes de EE.UU. aprobó –con el voto negativo de la mayoría de los demócratas– el TLC con Perú el 7 de noviembre de 2007 y se espera que el Senado lo apruebe de inmediato [13].

La aprobación de este TLC ha sido criticada por varios grupos de consumidores porque ha coincidido con el conocimiento de que la FDA no tiene capacidad para controlar la calidad de las importaciones y al presente solo toma muestras de un 80% de las importaciones. El grupo Food and Water Watch ha indicado que en las poquísimas muestras que se han examinado de las importaciones de Perú se ha detectado que los camarones congelados tienen muchos residuos de medicamentos de uso veterinario y salmonella, que el pez espada está contaminado y es venenoso, y que las vieras y el mahi mahi están sucios [14]. Los críticos piensan que el TLC aumentará la importación de productos y de riesgos para la salud. Estos críticos piden que no se apruebe ningún otro TLC hasta que la FDA tenga mayor capacidad de inspeccionar las importaciones.

El Presidente colombiano, Álvaro Uribe viajó a Washington y firmó el Protocolo el 28 de junio último [d] y ahora está en manos del Congreso colombiano para su aprobación, lo que –según expertos colombianos– se concretará en los próximos meses. Si bien los demócratas sostiene que la aprobación por parte del Congreso de EE.UU. está supeditado a que Colombia adopte medidas contra la violencia antisindical y pueda sortear las dificultades surgidas a partir de las revelaciones sobre los presuntos nexos entre políticos y paramilitares (y que ha llevado a la cárcel a 13 congresistas), lo que puede apreciarse es que los parlamentarios no tienen ninguna prisa en aprobar este tratado y quizá esperen hasta después de las próximas elecciones generales de noviembre de 2008 [15].

Mientras tanto, en noviembre se dieron a conocer dos casos de funcionarios que estuvieron involucrados en la negociación del TLC y que ahora han pasado a trabajar para la industria farmacéutica. Primero fue el de Sandra Suárez, que dejó su cargo de consejera presidencial de asuntos internacionales para vincularse a la farmacéutica Wyeth. Y luego, el de la abogada María Fernanda Hurtado, que desde que se firmó el TLC con EE.UU. manejó el tema de propiedad intelectual en el Ministerio de Comercio, y que ahora trabaja con la suiza Novartis. Ambas se han vinculado como directoras de asuntos públicos de las firmas [16].

Panamá

En el caso panameño, el Tratado suscrito por los respectivos gobiernos el año pasado y aprobado por la Asamblea Nacional de Panamá en julio de 2007, aguarda ahora el visto bueno del Congreso estadounidense, el cual manifestó su malestar por la elección como presidente del Parlamento de un diputado acusado por los estadounidenses de terrorismo y asesinato en 1992 de uno de sus soldados durante la invasión del país por EE.UU. que terminó con la captura del presidente panameño y su subsiguiente juicio y encarcelamiento en EE.UU. [17,18].

Se trata de Pedro Miguel González, ahora diputado oficialista del Partido Revolucionario Democrático (PRD), que se entregó a las autoridades panameñas en 1995 y resultó absuelto por un jurado de conciencia en 1997, en un proceso donde EE.UU. pudo presentar su acusación. Washington desconoce el fallo de la justicia panameña y mantiene vigente una orden internacional de captura contra González [17].

Costa Rica y el referéndum

Costa Rica es el único país signatario del TLC entre Centroamérica, República Dominicana y EE.UU. que aún no ha ratificado el acuerdo firmado en 2004, debido al rechazo que el tratado ha generado en su población. También es el único país que sometió el tratado a consulta popular [h].

El gobierno norteamericano ha presionado en reiteradas oportunidades a Costa Rica para que su Parlamento revalide el acuerdo. Por ejemplo, el pasado 7 de febrero de 2007 la Asociación de Fabricantes e Investigadores de la Industria Farmacéutica de EE.UU. (PhRMA por sus siglas en inglés), presentó una petición formal ante el Representante Comercial de EE.UU. en la que solicitó la imposición de sanciones comerciales contra Costa Rica por no aplicar las normas del Capítulo 15 del TLC sobre protección a las patentes sobre medicamentos.

La PhRMA expresó en su demanda que entre enero y septiembre de 2006, las farmacéuticas habrían dejado de percibir ingresos por más de US\$112 millones, de los cuales unos US\$17 millones serían por protección de datos de prueba y algo más de US\$94 millones por patentes. En la acusación presentada por la poderosa Asociación también aparecen demandas contra Guatemala y República Dominicana que sí son miembros efectivos del RD-CAFTA [19].

Una de las mayores preocupaciones en el campo de la salud, es cómo afectará la entrada en vigencia de las reglas que establece el TLC a la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS). Algunos afirman que no va a poder continuar con la cobertura universal. Para el titular de la Cámara de Empresarios Pro Costa Rica, Roman Macaya, ante el incremento de los precios de los medicamentos la Caja deberá escoger qué enfermedades cubre y cuáles no, o a qué sector de la población atiende y a cuál no.

Según Macaya, es muy probable, que se retrase el ingreso de los genéricos a causa de que los medicamentos nuevos van a obtener una extensión de 5 años de su patente por demoras en los Registros. La oficina de patentes presenta serios cuellos de botella para cumplir en tiempo y forma con las autorizaciones. En el 2005 se solicitaron 553 patentes y solo se otorgaron 7, y al 30 de junio del 2007 se habían solicitado 370 y no se había entregado ninguna. Uno de los obstáculos que el empresario señala es que la oficina no cuenta con los profesionales necesarios para evaluar las peticiones de registro [20].

El 7 de octubre más de dos millones de ciudadanos fueron convocados a las urnas para decidir sobre el acuerdo comercial con EE.UU. El recuento de votos dio como ganador al 'Si' con el 51,57% de los sufragios, mientras el 'No' alcanzó 48,43%. La participación fue de un 59,2% del padrón electoral, superando el 40% para que el resultado de la consulta popular sea vinculante [21].

Ahora resta que se apruebe en el Congreso de Costa Rica un paquete de 13 leyes de implementación que son una exigencia de EE.UU. para autorizarle al país la puesta en vigencia del TLC. A mediados de octubre se inició el trámite por "vía rápida" y el gobernante Partido de Liberación Nacional (PLN) junto a otros siete partidos pro TLC, que tienen mayoría en la Cámara, esperan tener aprobadas las leyes para el fines de febrero del 2008. A las denuncias de diversas organizaciones sociales por coacción e intimidación antes y durante el referéndum, se le suman ahora las de los diputados opositores al TLC que temen que este trámite pase por encima del reglamento y la institucionalidad del Parlamento [22].

Notas:

- a. Recomendamos ver "TLC Andino: Colombia cerró la negociación, Perú lo ha firmado y Ecuador está a un paso de hacerlo", en la sección Economía y Acceso del Boletín FÁRMACOS 2006;9(2).
- b. El documento titulado "El tratado de libre comercio con los EE.UU. y la salud de los colombianos", está disponible en: http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/TLCySALUD_Audienencia15feb07.htm
- c. Recomendamos ver la Ventana Abierta de Antonio Ugalde y Nùria Homedes, titulada "Las elecciones de EE.UU. y su impacto en los medicamentos", en el Boletín FÁRMACOS 2006;9(5).
- d. La traducción de la carta está disponible en: <http://www.asilfa.cl/documentoespanol.pdf>
- e. Entre los expertos no hay consenso en las pruebas que serían necesarias para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad. Expertos de la OMS dicen que pruebas in vitro son suficientes, otros dicen que hace falta que las pruebas sean en seres humanos. Obviamente, esta indefinición puede crear problemas en el futuro si un país exige un tipo de pruebas y el otro otras [23].
- f. Las cartas adjuntas o adicionales son documentos que se anexan a una parte específica del texto de los tratados. Tienen varios objetivos; por ejemplo, aclarar

la interpretación que tiene una de las partes del texto. La carta se envía a la otra parte para su firma. Firmarla es aceptar de que se está de acuerdo con el contenido de la carta. También pueden servir para añadir o limitar algún aspecto del texto bajo ciertas condiciones. Otra variedad de este método de modificar los documentos de un TLC son las notas interpretativas. Tanto las cartas como las notas pueden ser útiles pero también puede crear en su momento problemas cuando una de las partes considera que la otra está violando alguna de las cláusulas y la disputa llega a juicio. Mientras que las cláusulas de un tratado pueden ser el resultado de discusiones más o menos largas, las cartas, notas y otros documentos que se anexan no han sido discutidas y por ello, su lenguaje puede dar lugar a múltiples interpretaciones. En este caso la corte tiene que interpretar estos documentos y basar su decisión en su propia interpretación. Por ello es muy importante que las cartas y notas estén escritas en un lenguaje técnico y legalmente preciso, pero este no siempre es el caso.

- g. El Protocolo Modificatorio firmado por Perú se puede ver en: <http://www.tlcperu-eeuu.gob.pe/index.php?ncategoria1=222&ncategoria2=223&ncontenido=455>
- h. El Protocolo Modificatorio firmado por Colombia se puede ver en: <http://www.tlc.gov.co/eContent/NewsDetail.asp?ID=5820&IDCompany=37&Profile=> (al final de la noticia, está el link)
- i. Recomendamos ver “Tratados de Libre Comercio y Salud: Un estudio preparado por legisladores Costarricenses”, en la sección Reportes Breves del Boletín Fármacos 2007;10(1).

Referencias:

1. Cortes Gamba ME, de la Hoz Pinzón GA / IFARMA – Misión Salud, Impacto del Tratado de Libre Comercio firmado por los gobiernos de Colombia y EE.UU. sobre la esperanza de vida de los pacientes viviendo con VIH-sida en Colombia, Febrero de 2007. Disponible en: <http://www.misionsalud.org/mision/new0001.pdf> (96 pág.)
2. Andía Rey T. TLC y salud. El caso colombiano, *Boletín Informática y Salud*, Federación Médica Colombiana, febrero de 2007.
3. Colombia descarta renegociación del TLC con EE.UU., *Misión Pyme*, 18 de enero de 2007.
4. Holguín Zamorano G. El ejemplo de los demócratas, *Portafolio*, 26 de abril de 2007.
5. Ministerio de Comercio de Colombia, Suscrito protocolo modificadorio del TLC, 28 de junio de 2007.
6. Health Gap/Essential Action/Student Global Aids Campaign, Reaction from Public Health, AIDS organizations to Democratic Leadership-Bush Administration Announcement on Trade Policy, 14 de mayo de 2007.
7. Love J. KEI Statement on IPR/Health aspects of bipartisan “New Trade Policy”, 14 de mayo de 2007.
8. Vaughan M. Acuerdo comercial entre EE.UU. y Perú: primera puesta a prueba de las disposiciones renegociadas sobre PI, *Intellectual Property Watch*, 7 de noviembre de 2007.
9. Vivanco M. Los demócratas piden enmiendas al TLC negociado con el Perú, *El Comercio* (Perú), 28 de marzo de 2007.
10. Shaffer ER. U.S., Peru Reach Labor Deal, Administration Vows To Fight For All FTAs, *Center for Policy Analysis on Trade and Health (CPATH)*, 10 de agosto de 2007.
11. Perú: Parlamento aprobó adendas del TLC con EEUU sin previo análisis, *AIS*, 28 de junio de 2007.
12. Campodónico H. TLC: ¿Objetivo de "unidad nacional"? , *La República*, 28 de noviembre de 2006.
13. Wallach LM. Majority of House Democrats Stand up for Constituents, Vote No on Peru NAFTA Expansion, Demand a New Direction on Trade, *Public Citizen's Global Trade Watch Division*, 8 de noviembre de 2007.
14. Food and Water Watch. Passage of Peru trade deal endangers consumers, fails to benefit farmers in the United States or Peru. *Common Dreams*, 8 de noviembre de 2007.
15. Los demócratas y los TLC, *El Universo*, 29 de mayo de 2007.
16. Correa J. Otra funcionaria del gobierno relacionada con TLC renunció para irse a multinacional de medicinas, *El Tiempo* (Colombia), 18 de noviembre de 2007. Esta noticia se puede ver completa en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.
17. Tratados de Libre Comercio al desnudo: Washington no guarda ni las formas, *Agencia Periodística del MERCOSUR*, 16 de septiembre de 2007.
18. Misión norteamericana visita Panamá con TLC en cartera, *Prensa Latina*, 13 de septiembre de 2007.
19. López Blanch H. Medicinas para curar o...negociar, *Rebelión*, 29 de junio de 2007.
20. Artavia B. Visiones concretas del TLC, *ARGENPRESS* (Argentina), 26 de agosto de 2007.
21. Tribunal declara oficialmente al “Sí” al TLC como ganador en referendo, *Terra*, 23 de octubre de 2007.
22. Araya, Jorge Luis. Costa Rica: Aplican vía rápida a leyes paralelas del TLC, *Semanario Universidad*, 29 de octubre de 2007.
23. Homedes N, Ugalde A. 2005. *Multisource drug policies in Latin America: survey of 10 countries*. Bulletin of the World Health Organization 83:64-70. Reproducido como: *Políticas de medicamentos multiorigen en América Latina: encuesta de 10 países*, Boletín Fármacos 2005;8(1).

Estados Unidos

Merck suspende el ensayo de una vacuna contra el sida

Editado por Boletín Fármacos de: Lali Cambra, Merck suspende el ensayo de una prometedora vacuna contra el sida por falta de resultados, *El País* (España), 25 de septiembre de 2007.

La farmacéutica Merck anunció a fines de septiembre la suspensión de los ensayos clínicos de la vacuna V520, una de las más prometedoras hasta el momento, después de que los análisis de seguridad practicados demostraran que es ineficaz. Un total de 3.000 voluntarios que procedían de EE.UU., Australia y Sudáfrica estaban participando en el ensayo, que en sus fases iniciales había generado niveles significativos de defensas frente al virus.

Los voluntarios que tomaron el tratamiento se infectaban en la misma proporción que los que recibían placebo. La mitad de los 3.000 participantes fue vacunada, y la otra mitad recibió un placebo. La decisión de suspender la investigación, denominada STEP, se produjo después de que el equipo independiente que lo tutelaba analizara los datos de seguridad y los datos provisionales de eficacia, basados en el seguimiento de 1.500 voluntarios. Un total de 24 de las 741 personas vacunadas contrajeron el VIH, una cifra que superó incluso al número de infectados, 21, entre los 762 voluntarios que habían recibido el placebo.

La suspensión del ensayo pone fin a las esperanzas que esta vacuna, diferente a las de primera generación, había suscitado entre la comunidad científica. Mientras las primeras que se ensayaron buscaban promover la formación de anticuerpos contra el VIH, la V520 pretendía la

producción de células inmunitarias especializadas en la defensa antiviral, los linfocitos T.

La vacuna se compone de una versión debilitada de un virus común (el adenovirus tipo 5 del resfriado), que se utiliza como transporte, y de tres genes de VIH producidos sintéticamente. Se esperaba que inoculando en el organismo una dosis suficiente del virus, éste lo reconociera y generara su propia respuesta inmune y que ello, o bien previniera totalmente la infección, o bien redujera la carga viral.

Tras comprobar la ineficacia de la vacuna en ambos casos, la farmacéutica Merck, en un comunicado, subrayó la inocuidad de la misma: el adenovirus tipo 5 había sido alterado y no podía causar resfriado, mientras que los voluntarios no podían ser infectados por la propia vacuna al no contener VIH vivo. “Tristemente, el desarrollo de una vacuna contra el sida sigue siendo uno de los retos mayores de la medicina moderna”, aseguró en el comunicado Peter S. Kim, presidente de Merck Research Laboratories.

La Red de Ensayos Clínicos de la Vacuna del VIH (HVTN, en sus siglas en inglés), un grupo internacional de científicos y educadores que trabaja en la obtención de una vacuna eficaz, participaba asimismo en el ensayo con la colaboración del Instituto Nacional para la Alergia y Enfermedades Infecciosas de EE.UU. Larry Corey, investigador principal de la HVTN, aseguró en el comunicado conjunto de Merck que “aunque estamos desilusionados por los resultados, la información obtenida nos ofrecerá una mejor comprensión de la enfermedad”.

Generales

Grupo de salud y propiedad intelectual de la OMS cierra reunión con sustancial progreso

William New, *Intellectual Property Watch*, 14 de noviembre de 2007

Los Estados miembros de la OMS culminaron una intensa semana de negociaciones sobre las formas de mejorar el acceso al cuidado de la salud para las poblaciones más pobres con un significativo avance dentro de un marco. Pero queda pendiente un trabajo arduo para la próxima sesión, dijeron los participantes.

“El nivel de compromiso me ha causado una impresión muy favorable”, expresó en la sesión de clausura Margaret Chan, Directora General de la OMS. “En la Secretaría, nos encaminamos a hacer más”, agregó.

El Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (IGWG) debe procurar una estrategia y un plan de acción antes de la Asamblea Mundial de la Salud de mayo de 2008. El objetivo es abordar el desarrollo y la investigación insuficientes para

enfermedades que aquejan a los pobres de manera desproporcionada.

La próxima reunión del IGWG se acordó tentativamente para el 28 de abril al 3 de mayo. Hasta ese momento, la Secretaría preparará un documento sobre el trabajo. Incluirá el texto que se acordó, el que se dejó entre paréntesis (que se debatió pero no se acordó) y el que aún no se ha debatido. Los miembros tienen tiempo hasta enero para hacer comentarios sobre la sección no debatida y la Secretaría expedirá un documento sobre dichos comentarios. Por otro lado, en cuanto al trabajo del subgrupo sobre el plan de acción, se preparará una nota en forma separada y se planea una reunión de dos o tres días para llevarse a cabo inmediatamente después de la reunión de enero del Consejo Ejecutivo.

Chan reafirmó el compromiso de la Secretaría de la OMS, y su compromiso personal, con el trabajo del grupo y prometió más.

En la sesión de clausura del sábado, Ahmed Ogwell, Jefe de Relaciones Sanitarias Internacionales del Ministerio de Salud de Kenya, estableció un tono serio para la continuación de la reunión.

“Permítanme recordar que la razón por la cual nos reunimos e intercambiamos ideas es precisamente que los sistemas actuales no han respondido a las necesidades de salud de los pobres”, afirmó Ogwell. “Los productos de salud existentes son demasiado caros para los pobres, y las llamadas enfermedades de Tipo II y III no son objeto de desarrollo e investigación. Espero, Presidente, que nadie ponga entre paréntesis esa frase”. Así aludió a los paréntesis que encierran el texto de las negociaciones aún no acordadas.

“El sector de la salud es el sendero final común del esfuerzo humano”, continuó Ogwell. “Si cualquier sector falla, ya sea de transporte, medioambiente, comercio o incluso política, se transforma en un problema de salud”.

“Además, para nosotros no quedan dudas”, agregó en comentarios preparados, “de que los regímenes de propiedad actuales también han generado importantes problemas de salud para África y el mundo. Si se evita enfrentar los problemas reales, no se solucionarán los problemas originales que condujeron al establecimiento del IGWG”. Ogwell luego mencionó la importancia de encontrar modelos de financiamiento sostenible para la investigación y el desarrollo.

Los miembros, tanto pública como privadamente, acentuaron el buen espíritu de la reunión. Surgieron preguntas acerca de si hubo tácticas de demora implementadas a través de debates semánticos con el fin de extender el impulso en un proceso que podría conducir a un cambio significativo en el sistema existente de investigación y desarrollo.

Un funcionario de un país desarrollado señaló que se está buscando un plan de acción sustantivo y que, aunque esperaban terminarlo esta semana, la máxima prioridad para tales países es lograr un buen resultado.

Sin embargo, un funcionario de un país en desarrollo declaró a Intellectual Property Watch: “El hecho es que se necesita mucho tiempo y esfuerzo para quitar los inmensos paréntesis con los cuales la industria ha encerrado a la palabra ‘salud’ y a la OMS como el órgano de Naciones Unidas a cargo de fomentarla para el beneficio de la humanidad, por encima de consideraciones relacionadas con los intereses comerciales o el interés de los titulares de derechos de propiedad intelectual”.

Los grupos industriales señalan que comparten la preocupación acerca de lograr mejoras sustantivas en la salud de las poblaciones pobres. Pero una cuestión central es el “mantenimiento general del modelo de incentivos” basado en las patentes, y la construcción sobre él más que en su reemplazo, expresó Harvey Bale, Director General de la Federación Internacional de Asociaciones de Industriales Farmacéuticos (IFPMA).

“Confío en que el IGWG, al fin y al cabo, buscará medios especiales y no socavará el sistema” a través de medidas menos estrictas que el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de la Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) de la Organización Mundial del Comercio, afirmó Bale en una entrevista.

A modo de ejemplo de pensamiento complementario, Bale citó la sección 11.02 de la renovación del mandato de la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos aprobado en septiembre, el cual permite el tratamiento expeditivo de medicamentos desarrollados para enfermedades tropicales. Si se tarda menos en llegar al mercado, se puede ayudar a las empresas a recuperar costos más pronto, expresó.

Sin embargo, algunos participantes afirmaron que la reunión mostró que crece el apoyo de cambios más sustanciales, aunque ninguno dijo que existiera presión para dismantelar el sistema de patentes.

Mientras la industria y los gobiernos de países desarrollados buscan agregados para el sistema existente, tales como más asociaciones público privadas, una porción consensuada del texto manifiesta que las iniciativas adoptadas en los últimos años “no son suficientes para vencer los desafíos de alcanzar la meta de garantizar el acceso y la innovación de los dispositivos médicos y productos de salud que se necesitan”.

Esto podría interpretarse como que “los miembros han acordado que más de lo mismo no es suficiente”, indicó uno de los participantes.

Sisule Musungu, quien participó en la reunión como experto invitado de la OMS, comentó que la conferencia fue buena y que la sección de la propiedad intelectual pareció ser la más difícil. Pero los prolongados debates que se mantuvieron han llevado a un mejor entendimiento de los problemas y las posiciones, lo cual podría inducir a los miembros líderes a introducir un cambio en el sistema, señaló.

“Creo que avanzan en una dirección en la cual podría producirse una gran repercusión en el tipo de investigaciones sobre las que este grupo debe trabajar, y podrían considerarse muy seriamente las nuevas ideas de las propuestas presentadas”, opinó luego Musungu.

En cuanto al tema de la propiedad intelectual, Noruega presentó un proyecto alternativo al texto de negociación que estaba lleno de paréntesis, lo que implica ausencia de acuerdo. El documento noruego, que quitó algunas de las secciones más controvertidas del texto, aparentemente fue recibido favorablemente por otros Estados miembros.

Nicoletta Denticco, de la Iniciativa de Medicamentos para Enfermedades Olvidadas, quien participó en las negociaciones, dijo luego que “la cultura política que circunda estos problemas está cambiando” y señaló que el máximo nivel dentro de la OMS le ha prestado atención. Denticco afirmó que se realizarían esfuerzos destinados a conservar el impulso del tema hasta la próxima reunión.

El grupo de redacción B adoptó un informe de plan de acción con paréntesis en el que se trabajará nuevamente en enero. La versión del 9 de noviembre mostró progreso en los planes para delinear la investigación y el desarrollo mundiales a fin de identificar las brechas de enfermedades desatendidas, a través del desarrollo de estrategias prioritarias, que incluyen la medicina tradicional, aumentar el financiamiento, mejorar los programas de investigaciones sobre la salud, mediante la cooperación y el fomento de un mayor acceso a los conocimientos y a la tecnología.

El viernes, los negociadores concluyeron el trabajo sobre la sección introductoria del proyecto de la estrategia, con acuerdos casi unánimes sobre el contexto, el objetivo y los principios. Se acordó eliminar una sección en consideración. El proyecto de texto del 9 de noviembre mostró la inclusión de muchos principios, que surgieron de una reunión de países latinoamericanos que tuvo lugar en Río de Janeiro en septiembre, destinados a preservar los aspectos sociales de la propiedad intelectual y la salud pública.

El texto del 9 de noviembre también refleja un extenso debate sobre si la competencia y la reducción o eliminación de aranceles de importación debían tenerse en cuenta como maneras de bajar los precios y aumentar el acceso a productos de salud y dispositivos médicos. La industria de las naciones desarrolladas ha estado presionando a favor de la reducción.

En la sesión de clausura, EE.UU., secundado por Europa, expresó preocupación acerca de que cierto texto introductorio no refleja el debate con precisión. Aparentemente, la percepción general era que podría ser necesario introducir cambios técnicos en el texto.

Reacción positiva de las ONG

“Esta semana, todo el mundo se unió al movimiento de i+a [innovación + acceso]”, dijo luego James Love, Director de Knowledge Ecology International. “Este es un debate muy serio e importante sobre la necesidad de conciliar la innovación y el acceso”.

“El progreso fue lento, pero los problemas son muy arduos”, agregó Love. “El texto es bueno. Me causó una muy buena impresión la gran seriedad con la que cada delegación captó la esencia. Están intentando encontrar el tono adecuado y la

dirección correcta, y están trabajando en los problemas más difíciles e importantes”.

“Lo más alentador es que los gobiernos han determinado que los negocios ya no serán el factor decisivo”, declaró Michel Lotrowska, un activista de la Campaña de Acceso a los Medicamentos Esenciales de Médecins sans Frontières. “Están abiertos a explorar nuevas formas de financiar la investigación esencial de salud, de modo tal que los frutos de la innovación sean accesibles a quienes más la necesiten. Un ejemplo es la decisión de continuar los debates acerca de un tratado esencial sobre la investigación y el desarrollo biomédicos y de la salud”.

“Empezamos a sentir que los países están presionando a la OMS para que sea más activa en la resolución de la crisis del acceso a los medicamentos y para que adopte un enfoque pro salud en materia de propiedad intelectual”, explicó Lotrowska. “Y los gobiernos están tomando medidas para abordar las razones fundamentales por las que se carece de inversiones en la innovación para las enfermedades padecidas por los pobres”.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver: “Propuesta para facilitar el acceso a los tratamientos contra el cáncer: Pools de patentes para tecnologías médicas”, Ventana Abierta de Judit Rius Sanjuán para el Boletín Fármacos 2007;10(4); “América Latina: Declaración Conjunta de la Sociedad Civil Latinoamericana sobre el Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, innovación y Propiedad Intelectual (IGWG)” e “Informe de KEI: Organización Mundial de la Salud - Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (IGWG)” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(4); “La OMS y los derechos de propiedad intelectual” en la Sección Derechos de Propiedad Intelectual y Libre Comercio del Boletín Fármacos 2006;9(4); y “Un informe de la OMS sobre la propiedad intelectual causa debate y disgusto a la industria” en la Sección Reportes Breves del Boletín Fármacos 2006;9(2).

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Síntesis del informe preliminar Red Regional de Monitoreo DR-CAFTA

Año: septiembre de 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 40

Disponible en: <http://www.ciid-gt.org/informecafta.pdf>

El presente documento es un esfuerzo de investigación de la Red de Monitoreo de los Impactos Sociales del TLC entre Centroamérica, República Dominicana y EE.UU., integrada por organizaciones sociales de cada uno de los países de Centroamérica y de República Dominicana.

Su objetivo es la recopilación, análisis, procesamiento y difusión de información acerca de los impactos del TLC a

nivel regional, que permita por un lado contrastar las promesas hechas por los gobiernos a favor de la aprobación del TLC con los resultados concretos, y por otro lado que le permita a las organizaciones y movimientos sociales contar con el instrumental técnico para sus estrategias de acción frente a la implementación del tratado. Esta publicación es una síntesis preliminar basada en estudios nacionales que se han realizado a lo largo del 2007, los cuales estarán finalizados en el mes de octubre. Inicialmente se ha hecho monitoreo de impactos en cuatro áreas: Agricultura, Propiedad Intelectual, Inversiones y Empleo.

Otros temas de Economía y Acceso

Reportes Breves

Tratamiento de la epilepsia en los países en desarrollo: Hay fármacos baratos y efectivos, pero no son accesibles a la mayoría de los pacientes

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Emilio Perucca, Treatment of epilepsy in developing countries: Cheap and effective drugs exist but are not accessible to most patients, *BMJ* 2007;334:1175-1176.

Nota de los editores: El contenido de esta noticia se encuentra en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización de este número del Boletín Fármacos.

América Latina

Ecuador y Nicaragua: Aumentos de precios de los medicamentos y toneladas de medicamentos vencidos

Editado por Boletín Fármacos

Desde julio de este año, más de 10 medicinas tienen nuevos precios en Ecuador, según los administradores de farmacias consultados por El Comercio. Un administrador de farmacia señala que las farmacéuticas nunca explican el por qué del registro de los nuevos precios. Los incrementos se registran de centavo en centavo, llega hasta 30 centavos por cada fármaco, y se registra en productos simples como Finalin (terramicina) hasta los sueros para la deshidratación [1].

Sin embargo, la directora ejecutiva de la Asociación de Laboratorios Farmacéuticos (Alafar), Juana Ramos, indicó que este organismo no ha pedido incremento de los precios desde el 2000. "Para nosotros es una sorpresa ver las notas de prensa donde se habla de nuevos precios de fármacos" [1].

Según la funcionaria, los pocos casos de elevación son aquellos que el Consejo de Fijación de Precios (compuesto por el Ministerio de Salud, de Industrias y Alafar) autorizó durante el 2003 y que por diversas razones no se ejecutaron sino hasta el momento" [1].

Esta explicación es válida, según Magda Saltos, representante del Ministerio de Salud ante el Consejo de Fijación de Precios. Mientras no se sobrepase el techo fijado por el Consejo -dice Saltos- las farmacéuticas todavía están dentro del precio oficial. Pese a este comentario, el Ministerio de Salud dispuso a las 22 direcciones provinciales del país que refuercen los controles [1].

Magda Saltos dijo que las direcciones tienen la facultad para sancionar a las farmacéuticas que irrespeten el precio. La sanción va desde la amonestación verbal, hasta la multa pecuniaria [1].

En Nicaragua las autoridades del Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (Mific) confirmaron que revisarán las solicitudes de incremento en el precio de las medicinas que varios distribuidores han hecho. A su vez, ratificaron que la cartera legalizó un ajuste en los precios de los fármacos, por deslizamiento del córdoba respecto al dólar, de un 3,75%,

que Andiprofa aplicó sin autorización en sus productos de abril a septiembre, a cambio de que desistiera de un nuevo ajuste solicitado en octubre [2].

También reconocieron que firmaron un acuerdo con la Asociación Nicaragüense de Distribuidoras de Productores Farmacéuticos (Andiprofa), en la que deja sin efecto las multas que el Mific les aplicó en abril de este año, a 19 empresas distribuidoras de medicamentos y a tres laboratorios nacionales que aumentaron los precios de los fármacos sin su autorización [2].

Según se dio a conocer, hay una lista de solicitudes acumuladas de revisión de precios de nuevos productos, pero el Mific no se las ha podido atender por razones de tiempo y por presentación de información incompleta. Se supone que se va a completar esta información y el Mific se comprometió a revisar las solicitudes pendientes [2].

Mientras tanto, el Mific pretende crear una comisión para revisar la estructura de costo de las medicinas que deberá estar lista a más tardar el 10 de diciembre, y en la cual incluirá a los actores involucrados en el tema de las medicinas, como el Ministerio de Salud, Minsa, Andiprofa, consumidores y el Instituto Nicaragüense de Seguridad Social (INSS), por ser uno de los grandes consumidores [2].

Por su parte, Alberto Lacayo, Presidente de la Asociación de Farmacias Unidas de Nicaragua (AFUN), expresó que desafortunadamente el Mific ha permitido que prevalezca el criterio de Andiprofa, y prueba de ello es que se han reunido de manera bipartita, sin incluir a los demás sectores involucrados. Para colmo, dejó sin efecto la multas que el Mific impuso a las distribuidoras que ajustaron sus precios sin su autorización añadió Lacayo. Agregó que las distribuidoras tienen la capacidad de asumir el ajuste por deslizamiento del córdoba respecto del dólar, con tan sólo reducir las regalías que ofrecen a las farmacias que se encuentran en zonas privilegiadas como Las Colinas y Villa Fontana, a las que les ofrecen hasta un descuento del 30% [2].

Otro tema que ha tenido ocupadas a las autoridades nicaragüenses es la de los medicamentos vencidos que se han encontrado en instalaciones hospitalarias. Por ejemplo,

en los depósitos del Hospital Alemán Nicaragüense (HAN) se localizaron aproximadamente siete toneladas de medicamentos vencidos cuando se buscó espacio para nuevos fármacos. Según informó Alfredo Borge Palacios, Director del HAN, algunos de éstos están vencidos desde 1991 [3].

Se estima que es una basura con costo millonario, pues se encuentran desde medicamentos ginecológicos, quirúrgicos, hasta material de reposición [3].

El director del HAN explicó que por sus precios etiquetados en dólares podría ser que estos medicamentos pertenecían a donaciones que realizaban ONG o casas comerciales en administraciones pasadas. Señalaba además que muchas veces se donan productos que están próximos a vencer o que no son de los de mayor consumo. Así los donantes se liberan de un problema y mejoran su imagen publicando sus millonarias donaciones, pero las instituciones receptoras muchas veces se ven envueltas en otro problema [3].

Ante esta situación en que, como explica el director del HAN, los donantes quedan como los buenos y las autoridades sanitarias como los malos administradores, por una resolución del Ministerio de Salud se determinó que las administraciones de los hospitales no deben aceptar cosas que estén próximas a vencerse antes de un año para evitar que se acumulen en los depósitos [3].

Estas tareas de remoción y ordenamiento de los depósitos ya se realizaron en otros hospitales de Managua, pero parece ser que el caudal de elementos vencidos o ya fuera de uso que encontraron en el HAN es el mayor. Las tareas de limpieza llevaron como tres meses y se realizaron con la ayuda de una ONG [3].

Siguiendo la norma aceptada a nivel mundial, se decidió que la mejor manera de deshacerse de estos medicamentos era la incineración [3]. Sin embargo, las gestiones para lograr la incineración llevaron alrededor de tres meses. Una cementera se ofreció a hacerlo en sus hornos [4].

Referencias:

1. El precio de los medicamentos subió desde hace tres semanas, *El Comercio* (Ecuador), 25 de julio de 2007.
2. García N. Ministerio de Fomento, Industria y Comercio articula sistema de precios a medicinas, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 9 de octubre de 2007.
3. Dávila Y. Quemarán siete toneladas de medicinas vencidas, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 28 de septiembre de 2007.
4. Dávila Y. Cementera ofrece quemar medicamentos vencidos, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 1º de octubre de 2007.

Panamá: Aumentan presupuestos 2008 para compra de medicamentos en Ministerio y en CSS

Editado por Boletín Fármacos

Uno de los compromisos de la mesa del diálogo de Concertación Nacional fue un considerable incremento (US\$22 millones) del presupuesto para 2008 destinado para la compra de insumos médicos. La prioridad serán los fármacos que se les suministran a pacientes de enfermedades crónicas, críticas y degenerativas y dar cobertura a las poblaciones que han permanecido postergadas por muchos años, y que se encuentran en riesgos o son grupos vulnerables [1].

Otras de las promesas para el 2008 que ha consensuado el MINSAL con la Federación Nacional de Enfermedades Crónicas, Críticas y Degenerativa (FENAECDD), es mejorar la calidad de atención de los pacientes de VIH/sida, insuficiencia renal y cáncer [1].

El presupuesto de la Caja de Seguro Social (CSS) para la compra de medicamentos en el 2008 también aumentó. Pasó a US\$91 millones, es decir, US\$29 millones más que lo planificado el año pasado [2].

Esto, aunado a las sanciones “enérgicas” que aplicarán a los proveedores que no entreguen las medicinas en el tiempo previsto, garantizará un nivel de abastecimiento por encima del 90%, según estimaciones de la institución [2].

El presupuesto para la adquisición de medicamentos el año pasado fue de US\$62 millones, pero el déficit de medicinas en las instalaciones del Seguro obligó a las autoridades a pedir un crédito adicional de US\$25 millones [2].

Según estadísticas de la institución, en la década de los 80 la CSS compraba cerca de US\$28 millones en medicamentos, sin embargo, hoy día estas inversiones se han duplicado [2].

El aumento del número de cotizantes y la provisión innecesaria de medicinas por parte de un alto porcentaje de asegurados, son algunas de las razones que según la dirección de Compras y Abastos de la entidad ha ocasionado que la institución destine más dinero para este rubro [2].

De acuerdo con Jessica Rodríguez, jefa de la dirección de Compras y Abastos, el abastecimiento ha mejorado porque los proveedores entregan ahora las medicinas en sólo 5 instalaciones y no en 76 farmacias a nivel nacional. También explicó que están por adquirir un programa de informática para las farmacias que detectará la duplicación de recetas [2].

Referencias:

1. Mordok IE. Panamá: B/.22 millones más para los pacientes crónicos, *Panamá América* (Panamá), 28 de septiembre de 2007.
2. Cumblera S. La Caja de Seguro Social presupuesta B/.91 millones en medicinas, *Panamá América* (Panamá), 11 de septiembre de 2007.

Europa

Unión Europea: Lanza “Guía de buenas prácticas en precio y reembolso”

Editado por Boletín Fármacos de: Carlos B. Rodríguez, Europa, ante el reto de unir 25 mercados farmacéuticos, *El Global* (España), 9 de septiembre de 2007.

Nota de los editores: El contenido de esta noticia se encuentra en la Sección Regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

Estados Unidos

La venta de genéricos en supermercados Wal Mart cumple un año y Medicaid cambia sistema de reembolso

Editado por Boletín Fármacos de: Revolución por la venta de genéricos en los grandes almacenes de Estados Unidos, *Cofares* (España), 1 de octubre de 2007; Las nuevas normas de Medicaid amenazan a las farmacias pequeñas de EEUU., *Cofares* (España), 10 de septiembre de 2007.

Hace un año, los almacenes estadounidenses Wal Mart iniciaron un agresivo plan de venta de 291 medicamentos genéricos a cuatro dólares [a]. El mes pasado anunciaron una ampliación de 24 genéricos más al mismo precio, más tres genéricos de anticonceptivos a nueve dólares.

La oferta de medicamentos genéricos de Wal Mart cubría las prescripciones más comunes para diabetes, enfermedades cardiovasculares, asma, resfriados e infecciones. Ahora han ampliado el vademécum cardiovascular e introducido medicamentos para el glaucoma y antimicóticos. John Agwunobi, vicepresidente de Wal Mart y exfuncionario de Salud en el Gobierno de George W. Bush, en Texas, y de Jeb Bush, en Florida, ha señalado que: “El programa de genéricos durante su primer año ha excedido las expectativas. Seguiremos mejorando y expandiendo este programa de prescripciones del que sólo hemos rasgado la superficie”.

Desde el principio, otras grandes cadenas competidoras de Wal Mart como Target y Publix se sumaron a la oferta de medicamentos genéricos a bajo precio. En su origen, la incursión de Wal Mart en el sector de medicamentos genéricos fue una operación de ingeniería fiscal para ahorrar impuestos por partidas de asistencia sanitaria para sus empleados. La ampliación de la oferta ha constituido toda una revolución en el mercado farmacéutico norteamericano, incluidos los grandes laboratorios multinacionales innovadores que temen un retroceso de las marcas y un avance de los genéricos. Estas grandes cadenas pueden usar sus economías de escala para recortar sus costos realizando adquisiciones directas de grandes partidas, y al mismo tiempo utilizar los genéricos baratos como gancho para atraer clientes y elevar sus ingresos al vender más alimentos, artículos de cosmética y otros productos que normalmente ofrecen [b].

Por otra parte, el próximo 1 de enero de 2008 entrará en vigor un nuevo sistema de reembolso. Los beneficiarios de Medicaid retiran sus medicamentos en las farmacias y posteriormente éstas reciben el reembolso desde las agencias

gubernamentales. Según el nuevo régimen, en el caso de los medicamentos genéricos (que son los mayoritariamente prescritos por los médicos), la Oficina Federal de Medicare abonará el 64% y los Servicios Sociales de cada Estado cubrirán el 22,5%. Teóricamente el 13,5% restante es un descuento que le aplican de facto a la farmacia dispensadora, pero la Asociación Nacional de Farmacéuticos Comunitarios subraya que ello supondrá para las pequeñas farmacias vender por debajo de los costes, algo que consideran literalmente imposible.

Notas de los editores:

- Ver: “EE.UU.: Genéricos más accesibles y más baratos. Wal-Mart los vende a US\$ 4 y habrá máquinas expendedoras en las consultas”, en la Sección Economía del Boletín Fármacos 2006;9(5).
- Recomendamos ver: “EE.UU.: Ayudados por los genéricos, baja la inflación de los precios de los medicamentos” en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

Ayudados por los genéricos, baja la inflación de los precios de los medicamentos

Traducido por Boletín Fármacos de: Stephanie Saul, Helped by Generics, Inflation of Drug Costs Slows, *The New York Times*, 21 de septiembre de 2007.

Mientras el costo de los servicios de salud sigue escalando, sorpresivamente los medicamentos que se venden con receta han pasado a ser la excepción. La tasa de inflación de los medicamentos es la más baja desde que el Departamento de Trabajo empezó a dar seguimiento al precio de los medicamentos. Según las últimas cifras oficiales, durante los últimos doce meses, la tasa de inflación ha sido del 1%. Daniel H Ginsburg, el economista de la Oficina de Estadísticas de Trabajo que se encarga de elaborar el índice de precios al consumidor (Consumer Price Index) dijo “parece ser que no habrá grandes aumentos este año.” En el año 2005, la inflación anual del precio de los medicamentos fue de 4,4%.

Los economistas dicen que esta reducción se debe a que ha aumentado el número de personas que utilizan genéricos, y a que se han comercializado versiones genéricas de medicamentos de utilización frecuente. En los últimos meses han aparecido versiones genéricas del hipoglucemiante Zocor (simvastatina), del somnífero

Ambien (zolpidem) y del antihipertensivo Norvasc (amlodipina).

Otro de los factores puede ser el “efecto Wal-Mart.” En el otoño pasado Wal-Mart empezó a ofrecer muchas prescripciones de genéricos a un costo mensual de cuatro dólares [a]. A esta cadena le siguieron otras: Target anunció un programa similar, Kmart lo amplió y está ofreciendo la dotación trimestral de genéricos por US\$15, y Publix –una cadena de supermercados que tiene 684 farmacias en cinco estados del Sureste- dijo en agosto que no cobraría por las recetas de siete antibióticos de uso frecuente.

De todas formas, el gobierno estima que el gasto en medicamentos seguirá aumentando y dentro de una década habrá pasado de ser de US\$275.000 millones a US\$500.000 millones. Este aumento se deberá a la aparición de nuevos medicamentos y al aumento de los precios en algunas categorías de remedios, incluyendo los medicamentos contra el cáncer y los biológicos.

Sin embargo, para el hogar medio, el índice de medicamentos (drug index) es quizás el que mejor refleja los precios de los medicamentos más utilizados, como los antibióticos, los antihipertensivos y anticolésterolmiantes. Según la Fundación Kaiser (Kaiser Family Foundation), en el 2006, el precio medio de un medicamento de marca de venta con receta costaba más del triple que el genérico: US\$111 comparado con US\$32.

Según del Dr. Robert Bereson, del Brookings Institute, esta reducción en la inflación de los precios puede ser de utilidad para las plataformas de los candidatos presidenciales que han apostado por los genéricos como parte de la solución al aumento del costo de la salud. Tres de los candidatos demócratas -Hillary Rodham Clinton, John Edwards y Barack Obama -han incluido a los medicamentos genéricos en sus propuestas.

En el 2006, el 63% de las recetas que se dispensaron en EE.UU. eran de medicamentos genéricos, lo que representa un aumento del 13% respecto al 2005. Según IMS Health, el laboratorio que más medicamentos distribuye, en términos de cantidad, no es Pfizer o Merck sino el productor de genéricos Teva, que tiene su base en Israel.

Francisco Vélez, economista del Departamento de Trabajo, dijo que habían notado una reducción de los precios de los genéricos cuando las grandes cadenas anunciaron sus programas, especialmente en el Sur, donde Wal-Mart inició su campaña. Las farmacias de Wal-Mart y de otras cadenas representan entre el 15 y el 20% de las farmacias que el gobierno utiliza para elaborar su Index.

El último trimestre de 2006 fue la primera vez, en varias décadas, en que el precio de los genéricos se redujo durante tres meses seguidos. El Sr. Ginsburg, también del Departamento de Trabajo, dijo que podría ser que el efecto que ha tenido la promoción de las cadenas no se repita, a no ser que decidan ampliar el número de medicamentos que descuentan.

La lista de Wal-Mart de genéricos con descuento incluye menos de 350 medicamentos. El martes, Wal-Mart anunció que a partir del año próximo sus empleados tendrían acceso a 2.400 genéricos por US\$4 al mes.

Medicare, los empresarios y los administradores de los programas de medicamentos han promovido la utilización de genéricos. Len Nichols, de New American Foundation, dijo que muchos administradores de programas de medicamentos han estimulado el uso de genéricos ofreciendo diferentes niveles de copagos, permitiendo que los consumidores paguen menos si deciden comprar el genérico más barato y más si prefieren las marcas más caras. Para Nichols el aumento del uso de genéricos “también se debe al gran número de compañías que utilizan esta estrategia.”

El programa Medicare también ha mostrado que ha habido reducciones en el gasto en medicamentos a partir del 2003, aunque las cifras de 2006 todavía no están disponibles.

A pesar de la disminución de la tasa de inflación, el gasto total en medicamentos sigue aumentando; según IMS aumentó en un 8,3% en el 2006. Lo más probable es que el gasto total siga aumentando, ya que la población mayor va experimentando más problemas de salud. Según Medicare, ha aumentado mucho el uso de medicamentos para el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central y la diabetes de tipo 2.

El elevado precio de los nuevos anticancerígenos también hace que aumenten los costos, y las compañías farmacéuticas están teniendo beneficios cuantiosos. John C. Rother, director de políticas de American Association of Retired Persons (AARP), una organización para mayores de 50 años del país, dice que al parecer también los productores de marcas han subido el precio de los medicamentos de mayores ventas, y han ofrecido más descuentos a sus grandes compradores –como los administradores de programas de medicamentos. Estos descuentos se negocian individual y privadamente, y por lo tanto su efecto es difícil de determinar. “Los productores están estudiando como pueden seguir vendiendo algunos de los medicamentos cuyas patentes están a punto de caducar y lo único que pueden hacer es ofrecer descuentos para que no haya tanto interés en los genéricos.”

A pesar de que se discute el papel que ha jugado el efecto Wal-Mart en el precio de los medicamentos, se han observado fenómenos semejantes con otros productos. En un artículo reciente, dos economistas, Emek Basker de la Universidad de Missouri y Michael D Noel de la Universidad de California-San Diego, describieron como la llegada de Wal-Mart Supercenter contribuyó a que bajaran los precios de los alimentos en un 1-2% en toda la comunidad.

Adam J. Fein, presidente de Pembroke Consulting, dijo que Wal-Mart vende entre el 5 y el 6% del volumen total de medicamentos. Mr. Fein añadió que la promoción de Wal-Mart había sido beneficiosa no solo para los asegurados sino

también para Wal-Mart, al aumentar el número de usuarios de sus farmacias, que estaban infrautilizadas. “Durante los dos primeros meses de este programa, el volumen de ventas diarias en las farmacias de Wal-Mart aumentó en un 22% como media, o 30 recetas adicionales diarias”, dijo Mr. Fein.

Bernardine Peterson, una enfermera de Westbury, indicó que había empezado a utilizar la farmacia de Wal-Mart hace cuatro o cinco meses por el programa de genéricos a cuatro dólares; esto le ha permitido ahorrar US\$100 mensuales, con lo que su factura mensual es de US\$200.

Sin embargo, hay muchos factores que contribuyen a reducir la inflación de los medicamentos con receta y es difícil dilucidar cual ha sido la contribución de los precios de Wal-Mart. Algunos economistas y analistas financieros dudan de que los planes de medicamentos de Wal-Mart y otras cadenas semejantes contribuyan a disminuir la inflación. Según ellos, los genéricos que venden las cadenas son los que están más establecidos y son los más baratos y por tanto el precio de US\$4 al mes no es ningún gran descuento.

Según Sharon Treat, la directora ejecutiva de la Asociación Nacional Legislativa para el Precio de los Medicamentos de Venta con Receta, dijo que Wal-Mart podría tener un efecto menos directo: la publicidad de Wal-Mart ha dado mayor visibilidad a los genéricos. “Pienso que a nivel psicológico están teniendo un efecto, la gente se da cuenta de que los genéricos son más aceptables de lo que lo habían sido”, dijo la Sra. Treta.

Nota de los editores:

- a. Se puede consultar: “EE.UU.: La venta de genéricos en supermercados Wal Mart cumple un año y Medicaid cambia sistema de reembolso” en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos; y “EE.UU.: Genéricos más accesibles y más baratos. Wal-Mart los vende a US\$ 4 y habrá máquinas expendedoras en las consultas”, en la Sección Economía del Boletín Fármacos 2006;9(5).

Asia

Vietnam: Adoptan medidas para detener alza de medicamentos

PL, 11 de septiembre de 2007

Nota de los editores: El contenido de esta noticia se encuentra en la Sección Regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

Generales

Un experto de la ONU recomienda mejorar el acceso a los medicamentos

Editado por Boletín Fármacos

Paul Hunt, un experto independiente en derecho a la salud de la ONU, estimó que 2.000 millones de personas a nivel global no pueden obtener los medicamentos esenciales que necesitan. “Mejorar el acceso a los fármacos podría salvar 10 millones de vidas al año en el mundo”, dijo Hunt, quien recomendó a los laboratorios apoyar el estudio de enfermedades abandonadas y reducir los precios en los países pobres.

Las doce páginas de recomendaciones están disponibles para consulta pública hasta fines del 2007 (en: http://www.ohchr.org/english/issues/health/right/docs/draftg_uid_doc), y se espera que el documento final se edite el año próximo. Estas recomendaciones fueron desarrolladas “para ayudar a las compañías farmacéuticas a que vinculen sus aportes con los derechos humanos. “Y para asistir a aquellos que desean observar la actuación de las compañías farmacéuticas respecto a los derechos humanos y el acceso a medicamentos” [1].

Los puntos del borrador, incluyen recomendaciones sobre: la forma de influir en políticas públicas; asesoramiento y lobby; investigación y desarrollo de las enfermedades olvidadas; licencias y patentes; calidad y transferencia de

tecnología, precios, promoción y marketing ético, ensayos clínicos, sociedades público-privadas y corrupción.

En unas 50 recomendaciones publicadas por la Oficina del Alto Comisionado de Naciones Unidas para los Derechos Humanos, Hunt exigió a los fabricantes de medicamentos que abaraten sus productos en los mercados pobres y den flexibilidad a los países en desarrollo para acceder a genéricos más económicos.

Sobre las patentes, uno de los temas más controvertidos de la salud pública, Hunt indica que es importante que los laboratorios respeten las reglas de la Organización Mundial del Comercio (OMC) y que dejen de presionar para que se agudice la protección de las licencias en los estados pobres.

ONU lanza Programa para mejorar acceso al tratamiento de la TB

El costo del programa es de US\$26,8 millones y administrará fármacos a unas 750.000 personas de 19 países, cubriendo sus requerimientos de medicación para la TB por el resto de este año y el 2008, indicaron en un comunicado conjunto Stop TB Partnership, con respaldo de la OMS, y la iniciativa UNITAID [2].

El programa brindará medicamentos a los países que están expandiendo sus esfuerzos de control de la TB y a los que se les prometió ayuda del Fondo Mundial de Lucha contra el

Sida, la Tuberculosis y la Malaria o de otro donante, pero que aún no cuentan con esos recursos.

El proyecto se limita a tratamientos contra la TB adecuados para las personas cuya enfermedad no es resistente a las terapias estándar. Además, permitirá la generación de reservas de los fármacos. Los medicamentos son provistos por cuatro fabricantes genéricos en India, según explicó Robert Matiru, gerente de operaciones de Stop TB Partnership. Las compañías son Lupin, Cadila, Sandoz India y Svizera Europe, añadió.

El proyecto proveerá la medicación para la TB de primera línea a Bangladesh, Bosnia, Burkina Faso, Camerún, Costa de Marfil, Guinea, Irak, Kenia, Madagascar, Mali, Mozambique, Myanmar, Niger, Nigeria, Ruanda, Tayikistan, Gambia, Togo y Uganda.

Referencias:

1. Zarocostas J. Better access to drugs could save 10 million lives a year, says UN expert, *British Medical Journal*, 29 de septiembre de 2007. Traducido por Boletín Fármacos
2. ONU lanza programa para reducir escasez de fármacos contra la tuberculosis, *Reuters* (América Latina), 8 de octubre de 2007.

Enfermedades tropicales olvidadas

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Editorials: Neglected Tropical Diseases, *BMJ* 2007;335:269-270.

Las enfermedades olvidadas podrían controlarse o incluso podrían eliminarse en unos pocos años si coordinásemos mejor los esfuerzos.

En el 2002 escribimos una editorial en el BMJ sobre las enfermedades más olvidadas (Cuadro 1) [1]. Estas enfermedades son debilitantes, desfiguran, estigmatizan, impiden el crecimiento físico y cognitivo de los niños; promueven la pobreza; y muchos de los medicamentos que se utilizan para tratarlas son tóxicos, difíciles de administrar, y tienen más de 50 años [2]. Recientemente se ha prestado bastante atención a este tipo de enfermedades [2,3], y hay algunas razones para sentirse optimistas.

Ya no se piensa que no es factible desarrollar medicamentos, métodos diagnósticos y vacunas para las enfermedades tropicales olvidadas [4]. Se han establecido alianzas para el desarrollo de tratamientos para seis enfermedades tropicales olvidadas en los últimos siete años y hay algunas vacunas en proceso de desarrollo [5,6].

Esto no parece ser una cosa aislada. Moran et al. documentaron que a finales de 2004 había 63 proyectos en desarrollo (aunque incluía malaria y tuberculosis, que no son de las enfermedades más olvidadas) [4]. Podemos esperar que en los próximos cinco años haya entre ocho y nueve medicamentos nuevos. Además ahora India, Brasil y China están desarrollando la capacidad de innovar [7]. Estos países

han estado invirtiendo durante décadas para desarrollar su propia infraestructura, sus medicamentos, vacunas y procesos diagnósticos, con muy poca ayuda técnica o financiera de los países ricos.

Por otra parte, está cada vez más clara la responsabilidad moral de controlar las enfermedades olvidadas. En algunos casos, si se administraran los medicamentos existentes a todas las personas en riesgo podríamos disminuir los niveles de sufrimiento. La Asamblea Mundial de la Salud ha marcado como objetivo controlar cinco enfermedades olvidadas (la filariasis linfática, oncocercosis, tracoma, las enfermedades helmínticas que se transmiten por tierra, y la esquistosomiasis) y enfatiza la distribución masiva de medicamentos. El programa africano para controlar la oncocercosis es un buen ejemplo, a finales de este año el tratamiento con ivermectin habrá alcanzado a 65 millones de personas (www.worldbank.org/af/gper).

Como las enfermedades olvidadas se concentran en regiones tropicales de clima similares, y se sabe que un medicamento puede utilizarse para tratar más de una enfermedad, está aumentando el interés por lanzar un programa integral de control de enfermedades tropicales olvidadas. Por ejemplo, un paquete de cuatro medicamentos (albendazole, ivermectin, azithromycin, y praziquantel) podría controlar siete enfermedades tropicales olvidadas, que afectan a 500 millones de personas que residen en África, con un costo de US\$50 por persona y por año [2]. Es más, el tratamiento de enfermedades parasitarias, en los países en que son endémicas, mejoraría la efectividad de la terapia antirretroviral [8].

Si se pueden controlar las enfermedades olvidadas es más probable que se pueda alcanzar el Objetivo del Milenio de reducir a la mitad el número de personas que vive con menos de un dólar al día (www.undp.or/mdg/). La filariasis linfática, por ejemplo, es responsable de que India pierda el 0,63% de su GNP [9], y la pérdida de productividad por los problemas de visión y la ceguera por oncocercosis equivale a US\$5.100 millones [10].

USAID acaba de destinar US\$100 millones a un programa de control integral de las enfermedades tropicales en África [11], pero esto representa menos del 10% de lo que necesitan los países Sub-saharianos para poder implementar intervenciones para las enfermedades tropicales [12].

Uno de los problemas que enfrentan los que trabajan en el control de enfermedades tropicales es la falta de comunicación entre los diferentes protagonistas (investigadores, aquellos que toman decisiones, clínicos, alianzas público-privadas, donantes, asociaciones de pacientes). Finalmente hay una revista – patrocinada por Bill y Melinda Gates- que se dedicará a la discusión de estos temas PLoS Neglected Tropical Diseases (www.plosntds.org), y en este caso, a diferencia de otras revistas sobre enfermedades tropicales [13], el 40% de los editores que se responsabilizarán de la revisión por pares provienen de países donde las enfermedades tropicales son endémicas.

Cuatro 1: Enfermedades tropicales más olvidadas

Enfermedades protozoarias

Tripanosomiasis africana
Leishmaniasis visceral
Chagas

Infecciones por helmitos

Helmitos que se transmiten por tierra:
anquilostoma, ascaris, trichura
Esquistosomiasis
Filariasis linfática
Oncocercosis
Dracunculiasis

Infecciones bacterianas

Tracoma
Lepra
Úlcera e Buruli

Referencias:

1. Yamey G. The world's most neglected diseases. *BMJ* 2002;325:176-7.
2. Molyneux DH, Hotez PJ, Fenwick A. "Rapid-impact interventions": how a policy of integrated control for Africa's neglected tropical diseases could benefit the poor. *PLoS Med* 2005;2:e336.
3. PLoS Medicine Editors. A new era of hope for the world's most neglected diseases. *PLoS Med* 2005;2:e323.
4. Moran M, Ropars A-L, Guzman J, Diaz J, Garrison C. The new landscape of neglected disease drug development. London: Wellcome Trust, 2005.

5. Renslo AR, McKerrow JH. Drug discovery and development for neglected parasitic diseases. *Nat Chem Biol* 2006;2:701-12.
6. Hotez PJ, Ferris MT. The antipoverty vaccines. *Vaccine* 2006;24:5787-99.
7. Morel C, Broun D, Dangi A, Elias C, Gardner C, Gupta RK, et al. Health innovation in developing countries to address diseases of the poor. *Innovation Strategy Today* 2005;1:1-15.
<http://www.biodevelopments.org/innovation/index.htm>.
8. Gallagher M, Malhotra I, Mungai PL, Wamachi AN, Kioko JM, Ouma JH, et al. The effects of maternal helminth and malaria infections on mother-to-child HIV transmission. *AIDS* 2005;19:1849-55.
9. Nutman TB. Lymphatic filariasis: new insights and prospects for control. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:539-46.
10. Frick KD, Hanson CL, Jacobson GA. Global burden of trachoma and economics of the disease. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69:1-10.
11. Control of Neglected Tropical Diseases Project. Control of neglected tropical diseases. USAID, 2006.
www.usaid.gov/our_work/global_health/id/ntd_brief.pdf.
12. Fenwick A, Molyneux D, Nantulya V. Achieving the Millennium Development Goals. *Lancet* 2005;365:1029-30.
13. Keiser J, Utzinger J, Tanner M, Singer BH. Representation of authors and editors from countries with different human development indexes in the leading literature on tropical medicine: survey of current evidence. *BMJ* 2004;328:1229-32.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Access to pain relief - an essential human right (*El acceso a los analgésicos: Un derecho humano esencial*)

Vanessa Adams et al. // World Hospice and Palliative Care Day 2007 - Help the Hospices for the Worldwide Palliative Care Alliance

Año: 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 55

Texto completo disponible en:

http://www.worldday.org/documents/access_to_pain_relief.pdf

Este informe señala la falta de acceso a analgésicos. El 80% de los pacientes con cáncer no tienen acceso a los analgésicos que necesitan. Más del 50% de los pacientes con sida avanzado, problemas de corazón, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y problemas renales tienen dolor pero no pueden acceder al analgésico que necesitan.

Se requiere que los gobiernos reaccionen para que todos los segmentos de la sociedad tengan acceso a los medicamentos

que necesitan para controlar el dolor. Unos 100 millones de personas podrían beneficiarse anualmente de tener acceso a servicios paliativos básicos. A veces incluso pacientes ingresados en las unidades de cuidados paliativos tienen problemas para acceder a los medicamentos que desesperadamente necesitan.

Strategies to achieve cost-effective prescribing: Interim guidance for primary care trusts (PCTs) (*Estrategias para lograr reducir el costo-beneficio de las prescripciones: Guía provisional para los responsables de la atención primaria*)

Departamento de Salud de Reino Unido

Año: junio 2007; Idioma: Inglés; Páginas: 6.

Disponible en:

http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/idcplg?IdcService=GET_FILE&dID=143220&Rendition=Web

Revista de revistas

Las evaluaciones económicas de los tratamientos farmacológicos ¿utilizan la mejor información disponible de efectividad clínica?

Traducido por Boletín Fármacos de: Hanratty B et al., Are the best available clinical effectiveness data used in economic evaluations of drug therapies? *J Health Serv Res Policy* 2007;12(3):138-41.

Objetivo: La utilización de datos de efectividad clínica de baja calidad o sesgada a favor de la terapia que se está estudiando es uno de los problemas que puede afectar a las evaluaciones económicas, y que puede contribuir a erosionar la confianza en los estudios de farmacoeconomía. El objetivo de este estudio es determinar si los que hacen evaluaciones económicas utilizan la mejor evidencia disponible sobre su efectividad clínica.

Métodos: Utilizando la base nacional de datos de estudios económicos en salud (*National Health Service Economic Evaluation Database*) se seleccionó una muestra de 100 evaluaciones económicas de terapias medicamentosas que se habían publicado entre 2001 y 2003, y se identificó la fuente de donde habían obtenido la información sobre la eficacia clínica. Utilizando la base de datos de resúmenes de revisiones de efectos y evaluaciones de tecnología médica (*Database of Abstracts of Reviews of Effects and Health Technology Assessment*) se identificaron, para cada una de las terapias, fuentes alternativas y confiables de eficacia

clínica. Se comparó la magnitud y dirección del efecto terapéutico que reportaban las diferentes fuentes de información.

Resultados: Solo se encontraron 32 revisiones sistemáticas para las 100 evaluaciones económicas que se habían incluido en la muestra. En tres casos, los autores de la evaluación económica habían identificado estas revisiones. Se pudieron hacer comparaciones en 21 casos. Los efectos clínicos de las 21 comparaciones iban en la misma dirección que el documento utilizado por los autores de la evaluación económica, pero eran de diferente magnitud. Al comparar con las revisiones sistemáticas se observó que los autores de las evaluaciones económicas habían utilizado evaluaciones más favorables en cinco casos, menos favorables en cuatro casos, y similares en 12. Seis de las evaluaciones económicas y de las revisiones sistemáticas correspondientes no presentaban datos comparables de eficacia clínica.

Conclusiones: Los autores de evaluaciones económicas no han utilizado toda la evidencia disponible en las revisiones sistemáticas de la efectividad clínica. Las evaluaciones económicas juegan un papel importante en la determinación de políticas, por lo que es muy importante que las mejoras en los métodos de evaluación económica se acompañen de una búsqueda estructurada de la mejor información sobre efectividad clínica.

Regulación y Políticas

Investigaciones

Gasto y presupuesto...de la tradición a la eficiencia. Un análisis del gasto y el presupuesto de medicamentos de la Red Asistencial Junín, Seguro Social de Salud, EsSalud, Junín, Perú 2006

Unidad de Evaluación de Recursos Médicos de la Gerencia Médica de la Red Asistencial Junín.
Huancayo, Septiembre de 2006

Introducción

El 25% de la población peruana no tiene acceso al sistema de salud. El gasto en salud peruano fluctúa entre 4,6% y 4,8% del PBI, debajo del promedio latinoamericano que es de 7,3%. Sin embargo, mejorar el sistema de salud en el país no es sólo una cuestión de gasto, éste debe ser eficiente.

Un análisis del gasto en salud debe responder básicamente a las siguientes preguntas: ¿cuánto se gasta?, ¿quién financia ese gasto?, ¿en qué se gasta? y un elemento adicional es determinar a través de qué unidades prestadoras se gasta.

Para responder a estas preguntas se requiere contar con indicadores del gasto en salud. Los principales indicadores utilizados en este estudio son los siguientes:

- Gasto de medicamentos, total y per cápita.
- Distribución del gasto de medicamentos por unidades prestadoras de salud.
- Presupuesto de medicamentos, total y per cápita.
- Distribución del presupuesto de medicamentos por unidades prestadoras de salud.
- Relación presupuesto y gasto de medicamentos.

Métodos

Se obtuvo información sobre presupuesto de la División de Finanzas, sobre población total y por unidad prestadora de servicios de la Oficina de Gestión y Desarrollo, y sobre gasto total y por unidad prestadoras de la Unidad de Evaluación de Recursos Médicos (UERM) de la Red Asistencial Junín. En las 18 unidades prestadoras de salud de la Red Asistencial [un hospital nivel IV, el hospital base de la Red Asistencial Junín, un hospital nivel II, tres hospitales nivel I, un policlínico, dos centros médicos y 10 postas médicas] se obtuvieron datos de consumo de medicamentos de los meses de enero a diciembre del año 2005 y enero a junio del año 2006.

Toda la información fue recopilada, consolidada y posteriormente procesada en la Unidad de Evaluación de Recursos Médicos (UERM) de la Gerencia Médica de la Red Asistencial Junín. Los precios unitarios que permitieron la valorización promedio por ítem a partir del consumo de medicamentos, se obtuvieron del sistema de gestión de almacenes de la Red Asistencial Junín y del sistema SAP

R/3 que utiliza el Seguro Social de Salud. Los sistemas operativos utilizados fueron: Microsoft Word y Microsoft Excel.

Resultados

El nivel del gasto en salud

En la Red Asistencial Junín, el gasto corriente se desagrega en promedio de la manera siguiente: el gasto en personal representa un 73%, en bienes se gasta 14,2% y en servicios se gasta el 12,8%. Del gasto de bienes, el 51,1% le corresponde a medicamentos, lo que representa el 7,3% del gasto total.

El desarrollo de la investigación ha permitido también revisar el gasto de medicamentos en la Red Asistencial Junín durante los años 2002 (296.534.87 nuevos soles), 2003 (335.276.22), 2004 (361.240.14), 2005 (388.530.96) y 2006 (397.093.50) y se observa una tendencia en el incremento del gasto.

En 2005, el gasto total de medicamentos en las 18 unidades prestadoras de salud de la Red Asistencial Junín ascendió a 4.706.629.91 nuevos soles. Al mes de junio del año 2006, el gasto de medicamentos ascendía a 2.382.560.98 nuevos soles, lo que representa un avance de ejecución del 54,79%; es decir, que el gasto en medicamentos ha aumentado en un 1,24%.

La comparación del avance de ejecución del gasto de medicamentos en las unidades prestadoras de salud al primer semestre del año 2006, con el primer semestre del año 2005, permite diferenciar que ha aumentado el gasto, desde el 103% hasta el 183% en siete unidades prestadoras de salud, lo que representa un gasto superior de 65.351,15 nuevos soles. Las 11 unidades prestadoras de salud restantes registran un menor gasto, desde el 72% al 98%, lo que equivale a una disminución del gasto de 36.105.1 nuevos soles (ver cuadro 1)

Una evaluación de los alcances del gasto de medicamentos tiene que considerar las necesidades de servicios de salud. Una primera aproximación es relacionar el gasto con el volumen de población a la que deben atender. Para ello se obtienen los niveles estimados de gasto per cápita. El gasto promedio por persona, en el año 2005, ascendió aproximadamente a 23,1 nuevos soles. El año 2006 muestra un gasto promedio por persona de 23,4 nuevos soles. A nivel de unidades prestadoras de salud, se observan notables diferencias en los valores de gasto per cápita (ver cuadro 2).

En el año 2005, en el gasto promedio por persona el rango de variación fue de 32,44 nuevos soles en el hospital IV "Huancayo" a 5,16 nuevos soles en la posta médica "Marth

Túnel". Cabe mencionar que entre las seis unidades prestadoras de salud que presentaron niveles de gasto per cápita superiores al promedio, se encuentran un hospital nivel IV, un Hospital nivel II y cuatro postas médicas. Mientras que en el año 2006, el rango de variación del gasto promedio por persona fue de 33,24 nuevos soles en el hospital IV "Huancayo" a 6,21 nuevos soles en la Posta Médica "Marth Túnel". Entre las seis unidades prestadoras de salud que presentaron niveles de gasto per cápita superiores al promedio, se encuentran un hospital nivel IV, un Hospital nivel II, un centro médico y tres postas médicas.

Los niveles de gasto per cápita del año 2006 respecto del año 2005 muestran un incremento en ocho unidades prestadoras de salud, que va desde 2,5% hasta 83,1%. Dentro de las seis unidades prestadoras de salud que muestran este incremento se encuentran un centro médico y cinco postas médicas (ver cuadro 2). Diez unidades prestadoras muestran una disminución en el gasto per cápita y este va desde 1,95% hasta 27,98%.

Distribución del gasto en medicamentos

En el presente estudio se diferencia entre los criterios de equidad e igualdad: propender a una mayor equidad del gasto no implica introducir un patrón igualitario en la distribución, sino incorporar un sesgo a favor de la población de las unidades prestadoras de salud que presentan mayores necesidades de salud.

El gasto en el hospital base, respecto al año 2005, presenta una variación porcentual mayor, los hospitales II y I muestran un gasto menor, finalmente las unidades prestadoras de salud orientadas a brindar atención primaria registran un mayor gasto respecto al año anterior.

Las diferentes unidades prestadoras -hospitales, policlínicos, centros médicos y postas médicas- responden a atenciones de distinto grado de complejidad y costo. En función al perfil epidemiológico de la población y a consideraciones de salud pública, las recomendaciones de política propugnan la necesidad de priorizar el gasto en los establecimientos de primer nivel y en salud preventiva.

Por otra parte, el gasto en unidades prestadoras de salud debe estar relacionado con el nivel de complejidad y con la capacidad resolutoria. Para apreciar con mayor claridad, la distribución y el análisis del gasto de medicamentos en la Red Asistencial Junín, agruparemos las 18 unidades prestadoras de salud en tres grupos: (a) un hospital de nivel IV; (b) un hospital nivel II y tres hospitales nivel I; y (c) 10 unidades prestadoras de salud de atención primaria.

Es así que el mayor gasto del año 2006 en comparación con el año 2005, como era de esperarse, se concentra en el primer grupo, y muestra un incremento en 1,15 %, sin embargo, surge la preocupación de que el segundo grupo registra una disminución de 1,23% y, finalmente el tercer grupo, muestra un mayor gasto del orden de 0,08 % (ver cuadro 3).

El Presupuesto de Medicamentos

Una institución puede basar sus proyecciones en el crecimiento de la población, de la morbilidad en general o del crecimiento en años anteriores y en diferentes actividades de la misma institución (estadísticas internas).

El presupuesto de recursos médicos (medicamentos, material médico, material de laboratorio, material radiológico y ropa hospitalaria) de la Red Asistencial de Junín, del año 2006, asciende a 4.348.623.00 nuevos soles (12% del total). La asignación presupuestal que se destina a los medicamentos es de aproximadamente el 8% del gasto total, que tal como veremos resulta insuficiente y debe revisarse.

Aunque uno de los objetivos de las instituciones públicas de salud y de la seguridad social es lograr la disponibilidad continua de medicamentos seguros y eficaces para todos los usuarios, en estos establecimientos de salud persisten problemas de abastecimiento, prescripción, dispensación y uso de fármacos, lo cual se traduce en malgasto de recursos.

El presupuesto per cápita del año 2005 asciende en promedio a 24,5 nuevos soles. Las variaciones son grandes, varía entre 48,87 nuevos soles en la posta médica "Pachacayo" y 4,10 nuevos soles en la Posta Médica "Marth Túnel". Entre los seis centros asistenciales con mayor distribución presupuestal per cápita, superiores al promedio, se encuentran un hospital nivel IV, un Hospital nivel II y cuatro postas médicas.

Para el año 2006, el presupuesto per cápita asciende en promedio a 21,3 nuevos soles. Las variaciones también son grandes, varía entre 40,4 nuevos soles en la posta médica "Pachacayo" y 2,7 nuevos soles en la posta médica "Marth Túnel". Entre los seis centros asistenciales con mayor distribución presupuestal per cápita, superiores al promedio, se encuentran un hospital nivel IV, un Hospital nivel II, un Hospital nivel I, un policlínico y dos postas médicas.

Los niveles de asignación presupuestal per cápita para el año 2006 muestran una disminución en 17 unidades prestadoras, que va desde 6,98% hasta 64,4%. Dentro de las seis unidades prestadoras que muestran mayor disminución se encuentran un hospital I y cinco postas médicas. Sólo una unidad prestadora muestra en contraparte un incremento en la asignación presupuestal y es del orden del 2,10%.

Creemos que la distribución presupuestal merece reformularse, es fácil darse cuenta que muestra evidentes sesgos que expresan una incongruente y deficiente asignación presupuestal. El análisis de la estructura de asignación presupuestal por unidades prestadoras permite hacer algunas consideraciones en torno al efecto distributivo de la misma. Del total del presupuesto de los años 2005 y 2006, el 96,75% y el 96,40% se orientó a seis unidades prestadoras, las cuáles a su vez concentraron un porcentaje de la población total ligeramente mayor, 88,3%. Las 12 unidades prestadoras restantes en las cuales residía el

11,71% de la población concentraron el 3,25% del presupuesto en el año 2005 y 3,6% el año 2006.

Merece especial atención efectuar una revisión de la asignación presupuestal formulada para el presente año, el hospital base cuenta con un sustantivo incremento en relación al año anterior. Sin embargo, los niveles de complejidad inmediatos, los hospitales nivel II y I, y las unidades prestadoras de salud de atención primaria, han visto reducida la asignación presupuestal respecto del año 2005.

El presupuesto de recursos médicos de la Red Asistencial del año 2006 representa aproximadamente el 12,8% del total (incluye el gasto en medicamentos, material médico, material de laboratorio, material radiológico y ropa hospitalaria). Los medicamentos constituyen aproximadamente el 7,3% del total.

Relación presupuesto y gasto

Cuando se compara el presupuesto asignado para medicamentos en el 2006 con el recibido para el año 2005 se aprecia una disminución de 646.704 nuevos soles, que representa 7,7%. Si hacemos la misma comparación para el gasto de medicamentos del 2006 con el del 2005, el avance de ejecución al primer semestre permite observar un gasto mayor en 29.246.29 nuevos soles que representa 1,24%.

Esta relación entre presupuesto y gasto nos indica que falta racionalidad y eficiencia en la asignación presupuestal.

El hospital nivel IV registra una disminución de 12,92 en la relación presupuesto/gasto. Preocupa fuertemente la disminución en el grupo de hospitales II y hospitales nivel I, siendo la diferencia de 20,75%. También preocupa, pero de una manera alarmante, la diferencia porcentual, mucho mayor, de 25,8%, para las unidades prestadoras de salud de atención primaria (ver cuadro 7).

La relación presupuesto/gasto en las unidades prestadoras de salud del año 2005 muestra un rango de variación desde 60,4% hasta 237,4% (ver cuadro 8). Siete unidades prestadoras, en el año 2005, recibieron una mayor asignación presupuestal en relación al gasto, con un rango entre 103% y 237,4%. Entre las seis unidades prestadoras que recibieron una asignación presupuestal mayor respecto del gasto se encuentran un hospital de nivel IV, un hospital de nivel II, un hospital de nivel I, un policlínico y dos postas médicas. Once unidades prestadoras recibieron una asignación inferior, con un rango entre 93,4% y 60,4%.

La relación presupuesto/gasto en las unidades prestadoras en el año 2006 muestra un rango entre 23,46% y 183,37%. Con lo que se reafirma la falta de criterio y racionalidad en la asignación presupuestaria en el presente año (ver cuadro 8). Sólo una unidad prestadora recibió una mayor asignación presupuestal en relación al gasto, esta es la posta médica de "Pachacayo". Diecisiete unidades prestadoras recibieron una asignación menor al gasto, con un rango de variación de 95,3% a 23,5%.

Aportes

La Unidad de Evaluación de Recursos Médicos, como unidad estratégica en la producción de servicio de salud, debe participar activamente en la solución de la problemática puesta de manifiesto. Debería apoyar:

- 1) el diseño del plan de evaluación de los recursos médicos, así como la identificación de los elementos básicos para dicho fin: estadística de producción, productividad, uso e indicadores de eficiencia, efectividad, calidad y de impacto;
- 2) incentivar investigaciones dentro del ámbito de la economía de la salud, como costo beneficio y costo eficiencia relacionada con los recursos médicos;
- 3) planificar, supervisar y evaluar el desarrollo de la gestión de recursos médicos: actualización de petitorios, seguimiento de conductas prescriptivas, conductas de utilización y patrones de equidad; y
- 4) introducir en el proceso de formulación y ejecución presupuestaria criterios de equidad en la asignación del presupuesto, acorde con las necesidades de atención y las metas de producción de servicios de salud.

Conclusiones y recomendaciones

A partir de lo expuesto, podemos concluir lo siguiente

- I. El sistema presupuestal y la asignación presupuestal no está adecuado al gasto de medicamentos en la Red Asistencial Junín
- II. Es necesario diseñar un nuevo sistema de categorías presupuestales y de administración de los servicios de salud.
- III. El patrón distributivo de la asignación presupuestal y el gasto por consumo de medicamentos no refleja que se esté otorgando la prioridad adecuada a las unidades prestadoras de salud que tienen que responder a mayores necesidades de salud. La asignación del presupuesto a establecimientos del primer nivel es internacionalmente considerada criterio básico para lograr los objetivos de salud básica para todos.
- IV. El gasto por consumo de medicamentos es inferior al 10% del presupuesto total.
- V. Una proporción importante, aunque no mayoritaria, del gasto por consumo de medicamentos se destina a unidades prestadoras de atención primaria.
- VI. Es necesaria la implementación de estudios de uso racional de medicamentos.
- VII. Es necesario también proponer políticas de control financiero que permitan mejorar la eficiencia en el gasto
- VIII. Las áreas involucradas en la formulación presupuestal deben participar técnicamente y de manera oportuna. El problema se produce porque las discusiones se realizan cuando el presupuesto ya ha sido aprobado y los márgenes para financiar las iniciativas son muy reducidos.
- IX. Es necesario estimular los estudios farmaco-económicos.
- X. Se recomienda la creación de una comisión hospitalaria interdisciplinaria de gestión económica es un paso más en la gestión transparente de los recursos destinados a medicamentos y a una distribución racional del presupuesto.

Cuadro 1: Gasto por unidad prestadora. Primer semestre 2005 y 2006

Unidad prestadora de salud	Gasto 2005 1/	Gasto 2006 1/
Posta Médica "Andaychagua"	11.799.98	9.787.78
Centro Médico "Cobrizá"	25.945.83	23.755.96
Centro Médico "Concepción"	39.975.09	17.809.60
Posta Médica "Corpacancha"	4.555.96	2.668.72
Hospital IV "Huancayo"	3.680.062.69	1.885.268.94
Policlínico "Jauja"	109.360.72	51.158.30
Posta Médica "Junín"	32.067.67	14.433.06
Hospital II "Alberto Hurtado Abadía"	389.466.50	187.035.05
Hospital I "La Merced"	133.221.83	58.135.21
Posta Médica "Marth Túnel"	15.732.06	9.455.88
Posta Médica "Morococha"	35.029.55	13.489.53
Posta Médica "Muquiyauyo"	3.273.83	2.302.98
Posta Médica "Pachacayo"	13.647.59	7.307.53
Hospital I "Río Negro"	79.208.56	38.831.04
Posta Médica "San Cristóbal"	22.058.61	7.943.00
Posta Médica "San Pedro de Cajas"	2.668.63	1.147.40
Hospital I "Tarma"	99.560,13	45.221.33
Posta Médica "Yauricocha"	8.994.68	6.809.67
Total	4.706.629.91	2.382.560.98

Referencias: 1/ en nuevos soles; \$ 1.00 = 3.02 nuevos soles

Fuente: Unidades prestadoras de salud de la Red Asistencial Junín.

Cuadro 2: Gasto per cápita de medicamentos por unidades prestadoras. Año 2005 (enero – diciembre) y Año 2006 (enero – junio)

Unidad prestadora de salud	Gasto per cápita 05 1/	Gasto per cápita 06 1/
Posta Médica "Andaychagua"	17,3	28,7
Centro Médico "Cobrizá"	9,44	17,28
Centro Médico "Concepción"	7,48	6,67
Posta Médica "Corpacancha"	9,08	10,63
Hospital IV "Huancayo"	32,44	33,24
Policlínico "Jauja"	9,47	8,86
Posta Médica "Junín"	8,02	7,22
Hospital II "Alberto Hurtado Abadía"	17,87	17,17
Hospital I "La Merced"	9,37	8,17
Posta Médica "Marth Túnel"	5,16	6,21
Posta Médica "Morococha"	8,68	6,68
Posta Médica "Muquiyauyo"	9,33	13,12
Posta Médica "Pachacayo"	20,58	22,04
Hospital I "Río Negro"	11,19	10,97
Posta Médica "San Cristóbal"	15,16	10,92
Posta Médica "San Pedro de Cajas"	8,21	7,06
Hospital I "Tarma"	8,32	7,55
Posta Médica "Yauricocha"	12,25	18,55
Gasto per cápita promedio	23,08	23,37

Referencias: 1/ en nuevos soles

Fuente: Unidades prestadoras de salud de la Red Asistencial Junín

**Cuadro 3 Distribución del gasto de medicamentos según el nivel de complejidad de unidades prestadoras de salud
Año 2005 (enero – diciembre) y Año 2006 (enero – junio)**

Nivel de complejidad de la unidad prestadora de salud	Año 2005 1/	Año 2006 1/
Hospital base	77,98	79,13
Hospitales II y I	15,05	13,82
Unidades prestadoras de atención primaria	6,97	7,05
Total	100	100

Referencias: 1/ en porcentaje

Fuente: Unidad de Evaluación de Recursos Médicos - Elaboración propia

Cuadro 4. Presupuesto de medicamentos por unidad prestadora. Año 2005 y 2006.

Unidad prestadora de salud	Año 2005 1/	Año 2006 1/
Posta Médica “Andaychagua”	7.172.00	6.600.00
Centro Médico “Cobriza”	17.885.00	18.260.00
Centro Médico “Concepción”	27.127.00	20.210.00
Posta Médica “Corpacancha”	2.752.00	2.560.00
Hospital IV “Huancayo”	3,981.335.00	3,592.094.00
Policlínico “Jauja”	115.035.00	77.107.00
Posta Médica “Junín”	23.609.00	21.520.00
Hospital II “Alberto Hurtado Abadía”	407.426.00	321.800.00
Hospital I “La Merced”	137.197.00	82.070.00
Posta Médica “Marth Túnel”	12.487.00	8.236.00
Posta Médica “Morococha”	23.510.00	21.230.00
Posta Médica “Muquiyauyo”	3.048.00	1.085.00
Posta Médica “Pachacayo”	32.403.00	26.800.00
Hospital I “Río Negro”	70.918.00	63.040.00
Posta Médica “San Cristóbal”	17.468.00	8.250.00
Posta Médica “San Pedro de Cajas”	4.18700	1.670.00
Hospital I “Tarma”	103.368.00	71.307.00
Posta Médica “Yauricocha”	8.400.00	4.784.00
Total	4.995.327.00	4.348.623.00

Referencias: 1/ en nuevos soles

Fuente: Unidades prestadoras de salud de la Red Asistencial Junín

**Cuadro 5: Distribución presupuestal per cápita de medicamentos por unidades prestadoras de Salud.
Año 2005 y 2006**

Unidad prestadora de salud	Presupuesto per cápita 05 1/	Presupuesto per cápita 06 1/
Posta Médica “Andaychagua”	10,52	9,68
Centro Médico “Cobriza”	6,51	6,64
Centro Médico “Concepción”	5,08	3,78
Posta Médica “Corpacancha”	5,48	5,1
Hospital IV “Huancayo”	35,1	31,67
Policlínico “Jauja”	9,96	6,68
Posta Médica “Junín”	5,91	5,38
Hospital II “Alberto Hurtado Abadía”	18,7	14,77
Hospital I “La Merced”	9,65	5,77
Posta Médica “Marth Túnel”	4,1	2,7
Posta Médica “Morococha”	5,83	5,26
Posta Médica “Muquiyauyo”	8,68	3,09
Posta Médica “Pachacayo”	48,87	40,42

Hospital I “Río Negro”	10,02	8,91
Posta Médica “San Cristóbal”	12,01	5,67
Posta Médica “San Pedro de Cajas”	12,88	5,14
Hospital I “Tarma”	8,63	5,96
Posta Médica “Yauricocha”	11,44	6,52
Presupuesto per cápita promedio	24,5	21,32

Referencias: 1/ en nuevos soles

Fuente: División de Finanzas

Cuadro 6: Presupuesto de medicamentos según nivel de complejidad de unidades prestadoras de salud. Año 2005 y 2006

Nivel de complejidad de la unidad prestadora de salud	Año 2005 1/	Año 2006 1/
Hospital base	79,70	82,60
Hospitales II y I	14,39	12,38
Unidades prestadoras de atención primaria	5,91	5,02
Total	100	100

Referencias: 1/ en porcentaje

Fuente: División Finanzas - Elaboración propia

Cuadro 7: Relación presupuesto / gasto de medicamentos de unidades prestadoras de salud según nivel de complejidad. Año 2005 (enero – diciembre) y Año 2006 (enero – junio)

Unidad prestadora de salud	Año 2005 1/	Año 2006 1/
Hospital base	108,19	95,27
Hospitales II y I	102,49	81,74
Unidades prestadoras de atención primaria	90,76	64,95

Referencias: 1/ en porcentaje

Fuente: Unidad de Evaluación de Recursos Médicas - Elaboración propia

Cuadro 8. Relación presupuesto / gasto de medicamentos de unidades prestadoras de salud. Año 2005 (enero – diciembre) y Año 2006 (enero – junio)

Unidad prestadora de salud	Presupuesto/gasto 2005 1/	Presupuesto/gasto 2006 1/
Posta Médica “Andaychagua”	60,78	33,72
Centro Médico “Cobriza”	68,93	38,43
Centro Médico “Concepción”	67,86	56,74
Posta Médica “Corpacancha”	60,40	47,96
Hospital IV “Huancayo”	108,19	95,27
Policlínico “Jauja”	105,19	75,36
Posta Médica “Junín”	73,62	74,55
Hospital II “Alberto Hurtado Abadía”	104,61	86,03
Hospital I “La Merced”	102,98	70,59
Posta Médica “Marth Túnel”	79,37	43,55
Posta Médica “Morococha”	67,11	78,69
Posta Médica “Muquiyauyo”	93,10	23,56
Posta Médica “Pachacayo”	237,43	183,37
Hospital I “Río Negro”	89,53	81,17
Posta Médica “San Cristóbal”	79,19	51,93
Posta Médica “San Pedro de Cajas”	156,90	72,77
Hospital I “Tarma”	103,82	78,84
Posta Médica “Yauricocha”	93,39	35,13

Referencias: 1/ en nuevos soles

Fuente: Unidad de Evaluación de Recursos Médicos

América Latina

Argentina: Resolución ministerial sobre Buenas Prácticas de Investigación Clínica en Seres Humanos

Al igual que lo que sucedió con la Guía de Ética de promoción de medicamentos de venta bajo receta [a], el Ministerio Nacional de Salud se “anticipa” al proyecto de ley en debate en la Cámaras [b] y emite una Resolución (n° 1490/2007, B.O. 14/11/07) sobre investigación clínica. La disposición y su anexo están disponible en: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/investigacion_codigo.pdf

Nota de los editores:

- a. Ver: “Argentina: Nueva normativa sobre promoción de medicamentos de venta bajo receta” en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2007;10(4).
- b. Ver: “Argentina: Pruebas controvertidas con medicamentos en PAMI y proyectos de ley que intentan cubrir vacíos legales” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(4).

Chile: Presentan proyecto para vender medicamentos fuera de la farmacia

Editado por Boletín Fármacos

Los diputados socialistas Marco Enríquez-Ominami y Manuel Monsalve presentaron un proyecto de ley que permite la venta directa de medicamentos en supermercados o almacenes. Según explicaron, la medida busca mejorar la competencia y el acceso a medicamentos a una mayor parte de la ciudadanía.

Los principales fundamentos consignados en el proyecto son que el mercado farmacéutico es oligopólico, lo que influye en el precio de los medicamentos [1]. En su calidad de integrante de la comisión de Salud, Monsalve explicó que la idea “incentiva la competencia y favorece el acceso de la población a estos productos a un menor costo”. Y añadió que “existen muchos remedios que no requieren recetas como los antiinflamatorios y aspirinas que son utilizados de manera frecuente por los usuarios” [2].

Enríquez-Ominami destacó que este “proyecto de ley facilita y promueve la participación de los individuos en el cuidado de su salud, reduciendo el costo y el tiempo necesario para tener acceso al medicamento, además de aliviar la carga de las instituciones de salud por la atención de padecimientos comunes”. “Incluso con esta práctica se podría solucionar los problemas de miles de familias chilenas que tienen dificultades de acceder a un medicamento por razones de traslado. Existen comunas que no tienen farmacias y con este proyecto podrían ver solucionado este problema”, agregó [2].

Los parlamentarios socialistas agregaron que el proyecto cuenta con un alto respaldo político y destacaron que con

esta “pequeña y humilde medida se estará dando un golpe a la concentración económica en este ámbito”.

El proyecto es respaldado, además, por Marcelo Díaz del Partido Socialista (PS), Guido Girardi Brier del Partido por la Democracia (PPD), Juan Lobos de la Unión Demócrata Independiente (UDI), Juan Masferrer de la Renovación Nacional (RN) Marco Antonio Nuñez (PPD), Alberto Robles del Partido Radical Social Demócrata (PRSD), Fulvio Rossi (PS) y Raúl Sunico (PS).

La reacción del Colegio Químico-Farmacéutico

En una declaración pública, los representantes del sector sostienen:

- a. El medicamento es un bien social, esencial para la salud pública, y no debe ser conceptualizado como bien de consumo. El Estado debe proteger los derechos de las personas y velar por la protección de la salud de la población.
- b. El acceso más expedito, “al alcance de la mano”, a medicamentos que no requieren de receta médica para su dispensación, puede ocasionar serios problemas de salud pública, muy especialmente, si la población no está adecuadamente informada ni educada con respecto a los riesgos asociados que todo producto farmacéutico presenta. Esta aberración se produciría si se autorizara la venta de estos medicamentos fuera del mostrador de las farmacias.
- c. La venta de cualquier medicamento fuera de los establecimientos farmacéuticos, especialmente facultados por ley para ello, es una iniciativa irresponsable y altamente riesgosa para la salud de la población.
- d. Ningún medicamento es inofensivo. Toda persona es potencialmente susceptible a sufrir alguna reacción adversa. Existe una abundante información científica y estadística sobre graves consecuencias del mal uso de medicamentos y efectos deletéreos.
- e. La venta de medicamentos fuera de las farmacias haría perder el respeto que merece un medicamento al ofrecerse como un producto de consumo corriente. Se omitiría además, la información respecto del correcto uso que el paciente necesita y que debe exigirse al profesional idóneo. Es un hecho comprobado también, que la información verbal es significativamente más efectiva que la escrita.
- f. Experiencias de países vecinos evidencian, por otra parte, que la liberalización del expendio de medicamentos no produce una disminución en el precio, como se ha señalado por parte de los promotores de esta iniciativa para justificarla.
- g. Cabe recordar, que en el año 2002, tanto la Corte de Apelaciones como la Corte Suprema fallaron unánimemente en contra de vender medicamentos fuera del mesón de las farmacias.
- h. El paciente tiene el derecho y debe exigir que se le brinde una correcta Atención Farmacéutica frente a la demanda de un producto farmacéutico. Sobre todo, si se

- trata de un medicamento que -dependiendo de cómo se administra- atenta o contribuye a su salud.
- i. El rol fundamental del profesional químico farmacéutico es formar una barrera de protección sanitaria en cuanto a medicamentos y, por ello, no debe ser marginado de tan importante función.
 - j. Estos afanes mercantilistas no se concilian con las propuestas gubernamentales expresadas en la Política Nacional de Medicamentos en la Reforma de la Salud, a las cuales el Colegio de Químico-Farmacéuticos le ha entregado su respaldo. Por tal razón, esperamos una reacción negativa de las autoridades sanitarias frente a esta propuesta.
 - k. Lamentablemente, la carencia de una “cultura del medicamento”, es la debilidad que desean aprovechar los interesados en aplicar esta comercialización abierta. El Colegio de Químico-Farmacéuticos propicia el desarrollo en la población de un conjunto de convicciones y conductas, para educar su contacto con

los fármacos y asegurar su uso correcto, como ocurre en un país culto.

1. Es nuestro deber también, reiterar públicamente las denuncias que hemos formulado permanentemente a las autoridades sanitarias y policiales, en orden a controlar e impedir la venta de fármacos en medios de locomoción, almacenes de barrios y ferias libres. Estas anomalías constituyen un grave problema sanitario, incoherente con el grado de desarrollo alcanzado por el país.

Referencias:

1. Proyecto de ley, Autoriza venta directa de productos farmacéuticos en establecimientos que indica, *Cámara de Diputados*, 28 de agosto de 2007.
2. Buscan permiso para vender medicamentos en supermercados y almacenes, *El Mostrador* (Chile), 4 de septiembre de 2007.
3. Colegio Químico-Farmacéutico de Chile, Declaración Pública.

Europa

Gran Bretaña: La corte suprema ratifica la decisión de NICE de limitar los tratamientos de Alzheimer

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Owen Dyer, High Court upholds NICE decision to limit treatments for Alzheimer's disease, *BMJ* 2007;335:319.

Los productores de medicamentos y los organizadores de la campaña fracasaron en su intento de que la Corte Suprema revirtiera la recomendación de NICE (Instituto Nacional de Excelencia Clínica) de que el NHS (Sistema Nacional de Salud) financie un número limitado de medicamentos contra el Alzheimer [a]. Este ha sido el reto legal más importante que se ha interpuesto a una decisión de NICE, el organismo que recomienda los medicamentos que estarán disponibles a través del NHS de Inglaterra y Gales.

El juez Dobbs ordenó que NICE hiciera una enmienda a la guía al considerar que los criterios de diagnóstico violaban la ley de discriminación y discapacidad, y la ley de relaciones entre razas. NICE tendrá que hacer los cambios pertinentes en un periodo de 28 días, pero la guía será, en esencia, la misma.

La guía de NICE desaconseja el uso de donepecilo (Aricept), rivastigmina (Exelon), y galantamina (Reminy) en pacientes con Alzheimer leve o moderado, y el uso de memantina (Ebixa) en casos de enfermedad moderadamente severa o severa.

La decisión de la corte significa que el NHS no cubrirá los costos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa para pacientes que reciban el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer. El NHS seguirá financiando el medicamento para los pacientes que ya están en tratamiento.

El juez rechazó el argumento de la Sociedad contra el Alzheimer de que el análisis de NICE no había tomado en

cuenta, adecuadamente, los beneficios para los que cuidan a los pacientes de Alzheimer y no ha tenido en cuenta el costo completo de su tratamiento de largo plazo. La corte también rechazó la demanda de Eisai, el productor de donepecilo y su distribuidor en el Reino Unido, Pfizer, que decía que NICE había sido injusto al sacar el documento de su modelo económico en un formato que solo se podía leer y no se podían ver los cambios. El juez también rechazó la demanda de que la evaluación que NICE había hecho de los datos era irracional.

El juez aceptó la queja de la Sociedad contra el Alzheimer de que el cuestionario que NICE recomienda para diagnosticar la severidad de la enfermedad de Alzheimer podría discriminar contra aquellos cuya lengua materna no es el inglés y contra la gente que tiene problemas de aprendizaje.

Nota de los editores:

- a. Ver “Reino Unido: El NICE recomienda suspender la financiación de algunos medicamentos para la enfermedad de Alzheimer”, en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2005;8(2).

Italia: Debates respecto a la venta de ciertos fármacos con receta fuera de las farmacias

Editado por Boletín Fármacos de: María Sanchez-Monge, La Cámara italiana, a favor de vender fármacos con receta fuera de la farmacia, *El Global* (España), 11 al 17 de junio 2007; Santiago de Quiroga Bouzo, Carta del editor - Italia continúa el camino de la confusión, *El Global* (España), 11 al 17 de junio 2007.

El Senado italiano tiene la llave que abre la puerta a una liberalización de la venta de medicamentos que sería pionera

en Europa. Si refrenda -en una fecha próxima que aún no ha sido establecida- la enmienda aprobada el pasado 29 de mayo en el Parlamento, ciertos medicamentos con receta (encuadrados dentro de la clase C) se podrán vender fuera de las oficinas de farmacia, tal y como ocurre desde el verano pasado con los medicamentos que no requieren receta [a].

La propuesta no cuenta con el aval de la Ministra de Sanidad, Livia Turco, y ha sido rechazada por representantes del sector de las oficinas de farmacia, como la patronal Federfarma (que representa a las 16.000 farmacias privadas integradas en el sistema sanitario), que ha convocado a una asamblea extraordinaria con la presencia de la Ministra. Según la citada federación de asociaciones, “el Gobierno y la mayoría parlamentaria están haciendo otro regalo a los grandes grupos comerciales”. En este sentido, añade que se trata de algo más que de un proceso de liberalización: “Estamos asistiendo a la destrucción de un servicio que funciona y es apreciado por los ciudadanos”.

Mientras que en la mayoría de los países de Europa existen dos categorías de medicamentos (con receta y sin receta), en Italia desde el año 2003 se ha implementado un sistema que clasifica a los medicamentos en más categorías. Primero eran A (los que son reembolsados por el sistema nacional de salud), B (los que son parcialmente reembolsados) y C (todos aquellos que no son financiados por el Estado y OTC). Luego, en el 2005, el sistema pasó a contemplar sólo los A (reembolsados) y los C (sin reembolso). Dentro de esta clase C existen medicamentos a los que se les exige recetas, y una subclase, la C bis, que son medicamentos OTC a los que se les permite publicidad.

Con la aprobación del denominado “Decreto Bersani”, llamado así por alusión al Ministro de Economía de Italia, en el que se recogían medidas liberalizadoras de diferentes sectores, entre ellos el de las oficinas de farmacia, los supermercados y las grandes superficies pueden vender medicamentos sin receta de la clase C bis desde hace casi un año. Según un informe dado a conocer en noviembre de 2006, ya había en Italia 231 establecimientos no farmacéuticos que vendían medicamentos sin receta.

Tanto Federfarma como Asofarma (entidad que representa a las farmacias públicas) consideran que el Gobierno está favoreciendo la venta de estos productos fuera de las farmacias. El pasado mes de febrero remitieron una carta al presidente del Consejo, Romano Prodi, y al Ministro de Economía pidiéndoles la rectificación de un mensaje publicado en prensa y en radio en el que se anunciaba que los medicamentos que no precisan receta “pueden ser adquiridos no sólo en farmacias, sino también en negocios especializados y supermercados con precio reducido”.

La propuesta de ampliación de los medicamentos que pueden salir del canal de las farmacias ha sido considerada por los analistas como una nueva vuelta de tuerca en el proceso de liberalización iniciado por Versan. La medida cuenta con el visto bueno de diversas asociaciones de

consumidores, los hipermercados y las grandes empresas de distribución mayorista. Estos colectivos defienden que la venta fuera de las farmacias supondrá una mayor accesibilidad para los ciudadanos, así como una reducción del precio.

En cambio, los representantes del sector de la oficina de farmacia, cuyo papel sanitario es defendido por la Ministra de Sanidad, aseguran que la aprobación de la enmienda sólo puede conducir a un uso indiscriminado de los medicamentos por parte de la población, ligado a la “demolición” del servicio farmacéutico.

Federfarma ha valorado muy positivamente el apoyo de la Ministra, y ha anunciado que pondrá en marcha todas las iniciativas necesarias para rechazar la enmienda.

La Ministra ha expresado de forma rotunda su rechazo a la propuesta: “No puedo sino expresar mi desacuerdo con la enmienda”, señaló al día siguiente de la aprobación de la propuesta en la Cámara de los Diputados. Esta postura se fundamenta, añadió, en “consideraciones de carácter sanitario”, ya que, según precisó, “al contrario que los fármacos para automedicación (clase C bis), los medicamentos comprendidos en la clase C, pertenecen, de forma predominante, a tipologías de productos de utilización bastante delicada, y por este motivo, sólo pueden ser vendidos bajo presentación de receta médica”.

Nota de los editores:

- a. Ver “Italia: Posturas enfrentadas ante la liberalización de la venta de medicamentos sin receta” en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2006;9(5).

Unión Europea: Lanza “Guía de buenas prácticas en precio y reembolso”

Editado por Boletín Fármacos de: Carlos B. Rodríguez, Europa, ante el reto de unir 25 mercados farmacéuticos, *El Global* (España), 9 de septiembre de 2007.

La UE ha lanzado esta guía no vinculante para proponer a la industria y las autoridades medidas para conjugar las políticas de precio y reembolso, la contención del gasto, el reconocimiento de la innovación y el acceso de los pacientes al tratamiento en toda la UE. Contratos de riesgo compartido, techos máximos de gasto, prescripción de genéricos y capacidad de sustitución del farmacéutico, son sólo algunas de ellas.

La guía ha sido elaborada por el grupo de trabajo en precio y reembolso que se creó en el Forum Farmacéutico [a], tras recopilar de los sistemas nacionales información detallada de la aplicación concreta de seis prácticas: precios de referencia, copagos, retribuciones, controles de precio, información sobre prescripciones y sustitución por genéricos.

Asegurar los tiempos de acceso a la innovación evaluable cuando ésta no es segura o parece difícil de probar, es uno

de los objetivos básicos de esta guía. En tales casos, y particularmente cuando se encuentra amenazada la vida de los pacientes y no existen otras posibilidades de tratamiento, las autoridades nacionales y las compañías pueden adoptar una primera decisión de precio y reembolso condicionada a futuros estudios que la respalden o la revoquen.

Los expertos comunitarios son partidarios de que la industria farmacéutica y las autoridades firmen contratos de riesgo compartido, una medida que ya ha puesto en marcha Reino Unido y que consiste en determinar el abono del tratamiento en función de sus resultados en el paciente. El contrato, añaden, no sólo definiría los precios y los niveles de reembolso durante el periodo de utilización temporal del medicamento, sino también las consecuencias financieras una vez que se pruebe que la terapia es efectiva [b].

Asimismo, la guía señala que los medicamentos deben ser igualmente accesibles a un coste asequible para todos los pacientes. Sin embargo, un precio similar en toda Europa llevaría a distintos niveles de asequibilidad en función de la situación económica de cada estado miembro, por lo que lo ideal sería alcanzar medidas que permitan a las compañías ofrecer medicamentos a precios asequibles en cada uno de los países. Un paso correcto sería implementar la recomendación 6 del G-10 [Grupo de los 10] [c] para que el control de precios, donde exista, se limite únicamente a los productos comprados o reembolsados por el Estado.

Pero la asequibilidad también podría garantizarse mediante el establecimiento de techos máximos de gasto para la industria, otra medida también implementada en el Reino Unido, que permite a las compañías farmacéuticas establecer un precio libre para sus medicamentos pero al mismo tiempo les limita su facturación total.

Los autores de la guía consideran que esta iniciativa podría permitir a las autoridades europeas aceptar precios similares para un número limitado de productos innovadores mientras el gasto a nivel nacional se mantenga en una situación asequible.

Algunas de estas propuestas han sido bien recibidas por la Federación Europea de Asociaciones de la Industria Farmacéutica Innovadora (Efpia, por sus siglas en inglés). Pero es probable que no ocurra lo mismo con la intención de los expertos de incentivar la prescripción de genéricos. Es sólo una de las medidas que la guía propone en el lado de la demanda. Las autoridades comunitarias expresan que los incentivos económicos también pueden sustituirse por una obligación legal, y añade que también deben tenerse en cuenta las guías de prescripción para médicos, la capacidad de sustitución del farmacéutico y posibles copagos para los pacientes.

En una situación donde es posible la competencia entre productos (es decir, cuando hay genéricos en el mercado), las administraciones deben, según los expertos, favorecerla mediante sistemas de precios flexibles que abran paso a la elección del consumidor.

El papel de las autoridades no acaba ahí. En su mano, finaliza la guía, está el ser consecuente con sus decisiones al evaluar la innovación. Los criterios, dicen los expertos, deben ser transparentes para que las compañías sepan lo que se espera de su I+D farmacéutica.

Notas de los editores:

- a. Se puede ver: “Unión Europea: En Foro Farmacéutico debaten mejorar la información al consumidor sobre medicamentos. Algunos temen que sea publicidad” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2006;9(5).
- b. Recomendamos ver: “Reino Unido y EE.UU.: Acuerdos de riesgo compartido” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(4).
- c. El G-10 incluye once países que se reúnen generalmente una vez al año para cooperar en asuntos económicos, monetarios y financieros. Los países son: Alemania, Bélgica, Canadá, EE.UU. Francia, Italia, Japón, Holanda, Suecia, Gran Bretaña, y Suiza.

Asia

Vietnam: Adoptan medidas para detener alza de medicamentos

PL, 11 de septiembre de 2007

Ante el alza de los medicamentos que se registra hoy en Vietnam, el Ministerio de Salud emitió un decreto para contener esa tendencia y estabilizar el mercado.

La Asociación Nacional de Producción y Comercialización Farmacéutica señaló que los precios de las medicinas subieron otra vez el pasado mes después de aumentos en marzo y mayo. Los fármacos cuyos costos se elevaron más son los antibióticos y vitaminas elaborados en el país, con un alza promedio del 30%, según el diario Vietnam News.

Antibióticos de importación también se encarecieron del cinco al 40% en dependencia del tipo y generación, agregó. La nueva regulación, que estipula también severas sanciones para especuladores e incumplidores, divide la administración de medicamentos en tres secciones. La primera incluye las medicinas que facilita y paga el estado, cuyo precio será fijado por el Ministerio de Salud y los Comités Provinciales. El segundo acápite contempla medicamentos esenciales usados en clínicas y hospitales estatales, que serán adquiridos mediante licitaciones, y el tercero abarca los medicamentos que se venden libremente al público. En ese último caso, los precios serán fijados por los comerciantes, pero controlados por el gobierno.

Entre las penalidades que el decreto establece está la suspensión temporal de licencia de importación a compañías que vendan o comercialicen fármacos a precios irrazonables.

Especialistas farmacéuticos advirtieron que la producción nacional de medicinas descansa básicamente en la

importación de materias primas, lo cual constituye un factor desestabilizador de los precios. De acuerdo con la Administración Nacional de Medicamentos, el 95% de la materia prima empleada en la industria farmacéutica vietnamita es de importación.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

FDA - Generic Initiative for Value and Efficiency (GIVE)

www.fda.gov/oc/initiatives/advance/generics.html

La FDA anunció un programa destinado a aumentar la cantidad y variedad de medicamentos genéricos disponibles para los consumidores y proveedores de servicios de salud. Los medicamentos genéricos en general cuestan menos que sus contrapartes de marca registrada y la competencia entre productos genéricos ha sido un factor clave para reducir los precios de los medicamentos. La Iniciativa Genérica para el Valor y la Eficacia (GIVE, por sus siglas en inglés), ayudará a la FDA a modernizar y hacer más eficiente su proceso de aprobación de medicamentos genéricos.

La agencia aprobó o provisoriamente aprobó un récord de 682 medicamentos genéricos durante el año fiscal 2007, sobre el 30% más que el año pasado.

La FDA tiene en la actualidad 215 empleados a tiempo completo trabajando en la evaluación de las solicitudes de medicamentos genéricos. Con GIVE, la FDA contratará y capacitará a nuevos revisores de medicamentos genéricos y se concentrará en el uso mejorado de programas electrónicos para manejar las presentaciones de medicamentos y los documentos internos.

Resumido de: La FDA anuncia iniciativa para fortalecer el programa de medicamentos genéricos, *FDA News*, 4 de octubre de 2007.

Protección de la salud pública mundial en el siglo XXI: Un porvenir más seguro

WHO

Año: 2007; Idioma: Castellano; Páginas: 100

Disponible en:

http://www.actasanitaria.com/fileset/doc_40786_FICHERO_NOTICIA_25309.pdf

La insistencia sobre la seguridad sanitaria mundial lleva a la OMS a realizar una serie de recomendaciones fundamentales, así como a ofrecer unas conclusiones que ayuden a conseguirla, algunos de los temas son:

- Aplicación plena del Reglamento Sanitario Internacional revisado (RSI 2005), por todos los países.
- Cooperación mundial en las actividades de vigilancia y de alerta y respuesta ante brotes epidémicos.
- Intercambio abierto de conocimientos, tecnología y material, incluidos virus y otras muestras de laboratorio, necesarios para optimizar la seguridad sanitaria mundial.
- La responsabilidad mundial de fortalecer la capacidad de la infraestructura de salud pública de todos los países.
- La colaboración estatal entre los diversos sectores.
- Mayores recursos mundiales y nacionales para formación, vigilancia, capacidad de laboratorio, redes de respuesta y campañas de prevención.

Política Farmacéutica Europea en el Mercado Global - Contenidos del I y II Foro Europeo de Política Farmacéutica

Dirección y supervisión: Juan de Llano Señarís (Fundación Gaspar Casal), Jaume Puig (CRES, Universidad Pompeu Fabra) y Antoni Gelonch (Grupo Sanofi-Aventis)

Año: marzo de 2007; Idioma: Castellano, Páginas: 184

Texto completo disponible en:

<http://www.fgcasal.org/politicafarmacaceutica/docs/PDF%20LIBRO%20FORUM%20COMPLETO.pdf>

Índice: Prólogo; 1. Industria farmacéutica europea y competitividad; 2. Ciencia versus innovación y desarrollo tecnológico a la luz de la historia de la ciencia; 3. Innovación, regulación y competencia en el mercado farmacéutico y sanitario; 4. Innovación, regulación y precios en el mercado farmacéutico europeo; 5. Innovación, regulación y precios: la experiencia norteamericana; 6. Cierre.

Prescripción, Farmacia y Utilización

Reporte Breves

Los diez errores farmacológicos principales y cómo prevenirlos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Hahn KL, Conferencia anual de la Asociación de Farmacéuticos Americanos, The "Top 10" Drug Errors and How to Prevent Them, marzo de 2007, *Medscape*.

Introducción

Más de 7.000 farmacéuticos se reunieron en Atlanta, Georgia, para la Conferencia Anual 2007 de la Asociación de Farmacéuticos Americanos (APhA por sus siglas en inglés) que tenía como objetivo explorar los nuevos desafíos y los últimos avances en farmacia. Entre los más de 80 trabajos presentados, hubo varias sesiones en torno a la reducción de los errores de medicación y de los eventos adversos, un tema que ha recibido amplia atención mediática. Además, el autor de un libro sobre los errores farmacológicos se encontraba entre los presentes para discutir su libro. Michael R. Cohen, es presidente del Institute for Safe Medication Practices (ISMP) y autor del libro *Medication Errors*, que publicó la APhA.

Los participantes en la conferencia aprendieron sobre los errores de medicación más comunes, los pasos para evitarlos o eliminarlos, las estrategias para comunicarse de forma efectiva con los facultativos, y los métodos para reconocer y reducir las situaciones estresantes que surgen cuando se trabaja en la farmacia y que pueden contribuir a los errores de medicación.

Los diez medicamentos que se encuentran involucrados con mayor frecuencia en eventos adversos

El Instituto de Medicina (IOM) publicó en 1999 una investigación sobre la calidad de la atención médica en EE.UU. Aquel informe, "Error es humano: Construcción de un sistema sanitario más seguro", concluyó que unos 7.000 americanos mueren por errores de medicación anualmente [1]. En julio de 2006, el IOM publicó un nuevo informe, "Prevenir los errores de medicación", en el que se establecía que la frecuencia de los errores de medicación y las lesiones asociadas seguía siendo una preocupación grave [2].

Esta situación lleva a preguntarse: ¿Qué fármacos están implicados con mayor frecuencia en los errores de medicación? Matthew Grissinger, trabaja como analista de la seguridad de los medicamentos en el ISMP, el programa de notificación voluntaria de errores de medicación más antiguo del país, con sede en Huntingdon, Pensilvania, y presentó su disertación sobre "Las 10 reacciones adversas más frecuentes y los errores de medicación" [3]. Grissinger hizo mención a un estudio que identificó los diez fármacos que con mayor frecuencia se asocian a eventos adversos y

requieren tratamiento en los servicios de urgencias hospitalarias [4].

El estudio también documentó la frecuencia con que se presentaban problemas asociados a estos diez fármacos:

1. Insulina (8%)
2. Anticoagulantes (6,2%)
3. Amoxicilina (4,3%)
4. Aspirina (2,5%)
5. Trimetoprim-sulfametoxazol (2,2%)
6. Hidrocodona/acetaminofén (2,2%)
7. Ibuprofeno (2,1%)
8. Acetaminofén (1,8%)
9. Cefalexina (1,6%)
10. Penicilina (1,3%)

Las sobredosis no intencionadas constituyeron el 40% de estas visitas a urgencias, y representan, con gran diferencia, el mecanismo más frecuente por el que se generan reacciones adversas. Otros mecanismos fueron los efectos secundarios y las reacciones alérgicas. Algunos de los fármacos de esta lista son de uso frecuente (p.ej., hidrocodona y amoxicilina), por lo que el volumen total de recetas que se emiten es un factor importante.

Los errores de medicación también pueden cuantificarse según la franja etaria. Las personas de edad avanzada también juegan un papel significativo porque el 34% de las recetas son para este grupo de edad. En el año 2000, la media anual de recetas por persona de edad avanzada en EE.UU. fue de 28,5. Se estima que en el 2010 se alcanzará una media de 38,5 recetas por persona por año. Anualmente, casi un cuarto de millón de personas mayores son hospitalizadas por reacciones adversas a los medicamentos de venta con o sin receta (OTC).

Los usos incorrectos que con mayor frecuencia provocan reacciones adversas son la toma de dosis incorrectas, la administración de dosis con una frecuencia inadecuada, olvidar tomar alguna dosis, o interrumpir el tratamiento antes de tiempo (todos ellos temas relacionados con la falta de adherencia). Un ejemplo frecuente de utilización incorrecta de medicamentos son las terapias para la artritis. Setenta millones de estadounidenses sufren de artrosis y dolores articulares, lo que se traduce en 30 millones de personas que toman fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, con o sin receta médica. El uso incorrecto de estos fármacos produce 103.000 hospitalizaciones y 16.000 fallecimientos cada año. El uso innecesario de fármacos anti-inflamatorios no esteroideos también incrementa los efectos secundarios evitables, como dispepsia, úlcera péptica y sangrado gastrointestinal.

Otro grupo de medicamentos que ocasiona un gran volumen de recetas son los antibióticos. Este grupo es responsable de una proporción importante de las prescripciones inapropiadas: anualmente se emiten 23 millones de recetas de antibióticos para resfriados, bronquitis e infecciones de las vías respiratorias superiores, dijo Grissinger, a pesar de que los antibióticos son inefectivos frente a los virus.

Los diez medicamentos más frecuentemente implicados en errores farmacológicos ocasionados por los profesionales de la salud

La lista de los diez medicamentos que con mayor frecuencia son mal utilizados por los profesionales sanitarios es diferente. Esta lista se basa en la información procedente de la Farmacopea de EE.UU. (USP por sus siglas en inglés), que mantiene una base de datos de errores de medicación que se han notificado anónimamente.

Estas cifras representan errores farmacológicos asociados con las visitas a las salas de urgencia [5]:

1. Insulina (4% de todos los errores de medicación en 2005)
2. Morfina (2,3%)
3. Cloruro potásico (2,2%)
4. Albuterol (1,8%)
5. Heparina (1,7%)
6. Vancomicina (1,6%)
7. Cefazolina (1,6%)
8. Acetaminofén (1,6%)
9. Warfarina (1,4%)
10. Furosemida (1,4%)

Los hospitales y sistemas sanitarios utilizan la base de datos USP para identificar y realizar el seguimiento de los errores de medicación y evaluar las tendencias. Los errores farmacológicos se definen como actos no intencionados, cometidos por personal sanitario, y relacionados con la medicación. Grissinger señaló que no hay datos comparables para pacientes ambulatorios.

El medicamento con el que se cometen más errores es la insulina. De hecho, un estudio de 1998 de ISMP documentó que el 11% de todos los errores de medicación graves eran por errores en la administración de insulina [6]. Entre los errores figura la confusión con otros productos de envase similar (productos de apariencia semejante); confusión con los nombres genéricos que aparecen en las bases de datos informatizadas; nombres similares (p.ej., Humalog y Humulin); y el más importante, confundir la abreviatura “u” para unidades con el número 0. El ISMP demuestra que estos errores se han venido produciendo durante 30 años.

El segundo fármaco en esta lista es la morfina, que puede extrapolarse e incluir a todos los opioides, dijo Grissinger. A menudo los nombres similares para algunos de fármacos producen confusión, por ejemplo:

- Avinza y Evista;
- morfina e hidromorfina;
- Oxycontin y MS Contin;
- hidrocodona y oxicodona;

- oxicodona y codeína.

En una farmacia comunitaria, estos fármacos suelen almacenarse juntos en una zona restringida, y muchos tienen envases similares, lo que facilita que se cometan errores en la dispensación. Otro error común consiste en confundir oxicodona con oxicodona ER (liberación prolongada), especialmente cuando al hacer los pedidos se utilizan aparatos electrónicos que caben en la mano.

Las soluciones orales de morfina generan muchos problemas porque hay múltiples concentraciones comercializadas, y se suelen almacenar todas juntas. Por ejemplo, sería fácil confundir “ml” con “mg” y utilizar 5 ml de morfina 20 mg/ml (100 mg) en vez de los 5 mg prescritos (0,25 ml), lo que provocaría una sobredosis en el paciente. Alternativamente, una dosis intencionada de 1 ml de morfina 20 mg/ml (20 mg) puede administrarse como 1 ml de morfina 10 mg/5 ml (2 mg), por lo que la dosis sería menor a la necesaria para el paciente. Grissinger también habló de un caso en el que dispensó Avinza (cápsulas de morfina ER) 30 mg, 4 veces/día en vez de 1 vez/día, lo que casi provocó la muerte por sobredosis.

El acetaminofén es otro fármaco que aparece en la lista y que ocasiona muchos errores. Está disponible en muchas dosis diferentes y hay varios dispositivos para su dispensación. Además, se encuentra en muchas combinaciones de medicamentos de venta con y sin receta. Los prospectos de combinaciones de productos con acetaminofén pueden ser muy confusos para el paciente. Por ejemplo, hidrocodona 10/650 contiene 650 mg de acetaminofén, pero muchos pacientes no sabrían cómo interpretarlo.

Grissinger recordó a la audiencia que el acetaminofén, aunque se venda sin receta, puede ser tóxico. Un estudio reciente demostró que el 40% de los casos de insuficiencia hepática aguda que ocurren en EE.UU. se deben al acetaminofén.

Los antibióticos son el siguiente gran grupo de fármacos asociados a los errores de medicación. Como en el caso de los opioides, el que haya presentaciones líquidas con diferentes concentraciones contribuye a incrementar el riesgo de error. La confusión sobre mediciones en ml o cucharadas puede llevar a que se administre una dosis cinco veces superior o inferior a la prescrita. En un caso, por ejemplo, se dispensó una suspensión de azitromicina en dosis de 2,5 cucharadas al día (equivalente a 12,5 ml) en lugar de los 2,5 ml/día, informó Grissinger. Se administró todo el contenido del frasco de acuerdo con las instrucciones del etiquetado y el niño experimentó diarrea.

Los antibióticos reconstituidos también pueden ser problemáticos. En algunos casos los farmacéuticos han reconstituido suspensiones de antibióticos con alcohol en lugar de agua destilada.

Los errores del sistema pueden interferir con los esfuerzos individuales

La mayoría de los profesionales sanitarios han aprendido las cinco cosas que deben ser correctas para que los medicamentos se utilicen de forma segura: paciente correcto, fármaco correcto, momento correcto, dosis correcta y vía de administración correcta.

Sin embargo, en su libro Medication Errors, Michael Cohen escribió que estos “correctos” se refieren al comportamiento individual y no tienen en cuenta los errores del sistema. Algunos ejemplos de los problemas del sistema son: iluminación pobre, personal no formado, órdenes médicas escritas a mano, dosis con ceros de más, y prospectos ambiguos. Estos hechos pueden impedir que los profesionales sanitarios puedan comprobar si los cinco elementos son correctos [8].

Expertos de ISMP han identificado los diez elementos clave del “sistema” que tienen mayor influencia en el uso de un medicamento, dijo Donna Horn, Directora de ISMP, Seguridad del Paciente – Farmacia Comunitaria. Los factores del sistema son importantes e incrementan la probabilidad de que un individuo cometa un error.

Las deficiencias en cualquiera de estos elementos del sistema pueden llevar a errores de la medicación [9]:

1. Información del paciente (edad, peso, alergias, diagnóstico y presencia de embarazo);
2. Información del fármaco (información actualizada fácilmente disponible);
3. Comunicación (colaboración entre el personal sanitario y el paciente);
4. Prospecto del fármaco, envase y nomenclatura (semejanzas entre el aspecto del fármaco, la pronunciación del nombre del fármaco, envases semejantes);
5. Estandarización, almacenamiento y distribución del fármaco (acceso restringido a los fármacos peligrosos);
6. Adquisición del dispositivo de administración del medicamento, uso y control;
7. Factores medioambientales (iluminación pobre, espacios de trabajo desordenados, ruido, interrupciones, actividad sin descanso y personal no cualificado);
8. Competencia y formación del personal;
9. Formación del paciente; y
10. Procesos de calidad y gestión del riesgo (se necesitan mecanismos para la identificación, notificación, el análisis y la reducción del riesgo de errores de medicación que utilicen una cultura no punitiva que promueva la seguridad).

Cuando se produce un error, existe la tentación de culpar a los individuos, dijo Horn. Sin embargo, un “enfoque de sistema” prioriza el análisis del sistema sobre los errores individuales. Por ejemplo, los fallos en el diseño o en la implementación de sistemas pueden generar una dependencia excesiva de la memoria, la falta de estandarización, el acceso inadecuado a la información, y horarios de trabajo inadecuados. De este modo, con un

enfoque de sistema, la responsabilidad se amplía para incluir a cualquier persona que haya podido influir en el error, con lo que hay marco que permite que se generen soluciones más amplias.

¿Cómo podemos prevenir los errores de medicación?

Casi la mitad de las reacciones adversas pueden prevenirse, y muchos de ellas son por errores de omisión, no son errores de actuación. Esto quiere decir que alguien se equivoca (farmacéutico, médico, paciente, o hay una mala interacción entre estos grupos) y no detecta los factores que pueden ocasionar el evento adverso.

Estos factores incluyen:

1. No detectar una contraindicación de la terapia farmacológica, relacionada con la presencia de otro problema de salud;
2. No detectar una interacción farmacológica significativa;
3. No detectar una alergia farmacológica significativa;
4. No prescribir la dosis correcta para un paciente concreto;
5. No controlar los fármacos con índices terapéuticos estrechos; y
6. Déficit de conocimiento sobre el paciente.

Muchos de estos casos pueden evitarse capacitando al prescriptor y/o a los pacientes. La clave es la comunicación, dijo Horn. Las barreras a la comunicación efectiva incluyen prescripciones hechas a mano que resultan ilegibles, el uso de abreviaturas, órdenes verbales, órdenes ambiguas o prescripciones por fax o correo electrónico. La comunicación entre facultativos y farmacéuticos debe ser clara y concisa, dijo Marialice Bennett profesora y directora de farmacia de University Health Connection en la Universidad de Ohio en Columbia, Ohio [10]. Sugirió lo siguiente:

- Resumir el problema específico;
- Centrarse en el paciente;
- Proporcionar soluciones posibles;
- Preguntar dudas;
- Documentar la decisión final.

Los conflictos pueden llevar a que la comunicación sea deficiente, lo que puede dificultar el descubrimiento de los errores de medicación, dijo. Los conflictos de opinión sobre la atención al paciente pueden manejarse de forma objetiva y profesional. El ISMP recomienda que las organizaciones sanitarias creen un código de conducta que refuerce los comportamientos que sirven para dar cohesión al equipo, estimular la motivación del personal y el sentido de autoestima.

Manejo del estrés en un lugar de trabajo lleno de riesgos

Trabajar en una farmacia puede ser muy estresante, y los farmacéuticos que están sometidos a un estrés extremo corren el riesgo de cometer más errores, manifestó Henry Cobb, profesor clínico asociado, Facultad de Farmacia de la

Universidad de Georgia, Athens, Georgia [11]. Los farmacéuticos tienen que identificar los desencadenantes personales de estrés y anticipar su respuesta; y sugirió cinco preguntas que pueden utilizarse para hacer el autoanálisis:

- ¿Cómo sabe si el estrés es un problema para usted?
- ¿Qué es lo que le produce la mayor parte de su estrés?
- ¿Su supervisor conoce el problema?
- ¿Cómo maneja el estrés?
- ¿Qué puede hacer para reducir el impacto del estrés?

Cobb describió tres formas que se utilizan frecuentemente para afrontar el estrés en el trabajo. Las personas activas-cognitivas recurren a experiencias previas, tomando algo de cada momento. Esta persona considera varias alternativas, mira el lado positivo, puede dar marcha atrás y ser objetivo. La persona de comportamiento activo investiga el problema y realiza acciones positivas. Esta persona puede hablar con un amigo o un cónyuge, hacer más ejercicio, o hablar con un profesional para hallar una solución. La persona que elude tomar posturas y actuar, guarda sus sentimientos para sí mismo, se prepara para lo peor, descarga sus frustraciones en los demás, y come o fuma más para reducir la tensión.

Identificar las fases del estrés puede ser muy útil:

- Fase 1, o fase de aviso, incluye ansiedad vaga, depresión y apatía.
- Fase 2, o estrés leve, incluye trastornos del sueño, dolores musculares e irritabilidad.
- Fase 3, estrés afianzado, incluye abuso de alcohol, depresión, úlcera, abandono y peleas matrimoniales.
- Fase 4, o estrés grave, incluye asma, problemas cardíacos, depresión grave, violencia (o suicidio), paranoia e ira incontrolada.

En las fases 3 y 4 se necesita la ayuda de un profesional.

Para reducir el estrés en el trabajo, Cobb presentó esta lista de estrategias:

- No tomar cafeína;
- Hacer ejercicio de forma regular (30 minutos, 3 veces a la semana);
- Practicar ejercicios de relajación y respiración (20 minutos, 2 veces a la semana);
- Dormir el tiempo necesario (intentar ir a la cama 30 minutos antes de lo habitual);
- Cultivar el tiempo libre, dedicar tiempo a los hobbies;
- Fijarse objetivos realistas y evitar la perfección;
- Reformular la perspectiva con la que se analizan las cosas para intentar tener una visión más optimista, no pesimista;
- Comer sano;
- Mantener el sentido del humor;
- Hablar y desahogarse;
- Anotar sus pensamientos;
- Evitar hábitos poco saludables (como alcohol);
- Establecer unos límites (aprender a decir “no”); y
- Obtener ayuda de un profesional.

Sin embargo, en algunos casos, una persona que tiene un trabajo que no encaja con su personalidad y sus preferencias puede necesitar un cambio de puesto o empleo, añadió Cobb. Esta puede ser un técnica de reducción de estrés mucho mejor que cualquier otra.

Referencias

1. Kohn K, Corrigan JM, Donaldson MS. *To Err Is Human: Building a Safer Health System*. Washington, DC: National Academy of Sciences, National Academy Press; 2000.
2. Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. Board on Health Care Services. Institute of Medicine of the National Academies. In: Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR, eds. *Preventing Medication Errors: Quality Chasm Series*. Washington, DC: The National Academies Press; 2006.
3. Grissinger M. Top 10 adverse drug reactions and medication errors. Program and abstracts of the American Pharmacists Association 2007 Annual Meeting; March 16-19, 2007; Atlanta, Georgia.
4. Budnitz DS, Pollock DA, Weidenbach KN, Mendelsohn AB, Schroeder TJ, Annet JL. National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events. *JAMA*. 2006;296:1858-1866.
5. United States Pharmacopeia Web site. Available at: <http://www.usp.org/> Accessed April 27, 2007.
6. Institute for Safe Medication Practices (ISMP). ISMP action agenda: Oct-Dec 1998. *ISMP Medication Safety Alert!* Available at: <http://www.ismp.org/Newsletters/default.asp> Accessed April 1, 2007.
7. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, et al; Acute Liver Failure Study Group. Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study. *Hepatology*. 2005;42:1364-1372.
8. Cohen M, ed. *Medication Errors*. 2nd ed. Washington, DC: American Pharmacists Association; 2007:5-36.
9. Horn D. Top 10 adverse drug reactions and medication errors. Program and abstracts of the American Pharmacists Association 2007 Annual Meeting; March 16-19, 2007; Atlanta, Georgia.
10. Bennett M. Communicating drug therapy recommendations to prescribers. Program and abstracts of the American Pharmacists Association 2007 Annual Meeting; March 16-19, 2007; Atlanta, Georgia.
11. Cobb H. Dealing with stress: decompression strategies for pharmacists. Program and abstracts of the American Pharmacists Association 2007 Annual Meeting; March 16-19, 2007; Atlanta, Georgia.

Tratamiento de la epilepsia en los países en desarrollo: Hay fármacos baratos y efectivos, pero no son accesibles a la mayoría de los pacientes

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Emilio Perucca, Treatment of epilepsy in developing countries: Cheap and effective drugs exist but are not accessible to most patients, *BMJ* 2007;334:1175-1176.

De los 35 millones de personas con epilepsia que viven en los países en desarrollo, alrededor del 85% no reciben ninguna clase de tratamiento [1,2]. Como resultado estas personas experimentan morbilidad relacionada con ataques epilépticos y las consecuencias psicosociales del estigma y la discriminación.

Lamentablemente, la mayoría de estas personas, muchos de ellos niños, con una dosis única diaria de un fármaco que cuesta menos de US\$3 (£1.50; €2.20) al año podrían mantener sus crisis completamente bajo control y podrían volver a la vida normal [3].

En este número del BMJ se publican los resultados de un ensayo clínico aleatorio, controlado, que realizaron Banu et al en Bangladesh, y que involucró a 108 niños epilépticos, en donde se compararon los efectos de la carbamazepina y el fenobarbital sobre la conducta y en el control de las crisis comiciales [4].

La OMS recomienda el fenobarbital como tratamiento de elección, en países con recursos limitados, para las crisis comiciales parciales y las tónico clónicas [5]; pero esta política ha sido cuestionada porque se piensa que fenobarbital se tolera peor que otros fármacos antiepilépticos [6]. Esta inquietud se aplica particularmente a los niños, quienes son especialmente susceptibles a sus efectos adversos de tipo cognoscitivo y conductual [7].

Es probable que las diferencias de tolerabilidad entre fenobarbital y otros anticonvulsivos sean menos importantes de lo que se piensa, sin embargo, estas diferencias se detectan principalmente en ensayos donde la evaluación de resultados puede verse afectada por el sesgo del médico o del paciente [3,8]. Es importante señalar que, en la mayoría de los estudios que se han hecho en los países en desarrollo, no se ha observado un exceso de toxicidad neuropsicológica como consecuencia del tratamiento con fenobarbital en comparación con otros anticonvulsivos [9,10,11]. Esto puede deberse a que las dosis empleadas en estos estudios suelen ser menores que las que se utilizan en los países desarrollados, o bien porque la falta de opciones hace que la gente se atreva menos a notificar los efectos secundarios.

El estudio de Banu et al. no halló diferencias significativas en la aparición de problemas conductuales, como inquietud e hiperactividad, entre los tratados con fenobarbital y carbamazepina (7% y 11%), y al cabo de un año tampoco se encontraron diferencias significativas en las evaluaciones psicológicas y conductuales [11]. Entre los niños a los que se les dio seguimiento de 12 meses, un 47,5% de los tratados con fenobarbital y un 60% de los que recibieron

carbamazepina no presentaron crisis comiciales durante los últimos seis meses.

La realización de ensayos clínicos en países con recursos limitados es muy complicada. Al igual que en estudios similares previos, el ensayo de Banu et al. tiene limitaciones, por ejemplo se trata de un diseño abierto y tiene poco poder para detectar diferencias potencialmente importantes en el control de las crisis epilépticas y en los tests de conducta.

Hubo más niños en el grupo tratado con fenobarbital (22%) que en el grupo de con carbamazepina (9%) a los que no se les pudo dar seguimiento. Por lo tanto, analizando los datos según la intención de tratar, la proporción de niños que no experimentaron crisis comiciales en los últimos seis meses fue considerablemente mayor en el grupo tratado con carbamazepina que en el tratado con fenobarbital (50% y 35%), lo que lleva a preguntarse si hubo menor adherencia al tratamiento entre los niños asignados al grupo del fenobarbital. No se informó sobre la concentración de los fármacos. Los dos grupos diferían en algunas características; por ejemplo, había menos chicas en el grupo de fenobarbital, un factor potencialmente importante, ya que los problemas conductuales eran mas frecuentes en niñas que en niños.

A pesar de estas limitaciones, el estudio muestra que la mayoría de los niños toleraban bien fenobarbital y muchos mejoraron su conducta. Esto apoya otros hallazgos de estudios realizados en condiciones similares. En un estudio aleatorio de 302 niños y adultos con epilepsia que se realizó en la zona rural de Kenia, se notificaron más efectos secundarios entre los tratados con fenobarbital que entre los que recibieron carbamazepina, pero el número total de pacientes que experimentaron efectos secundarios fue parecido en ambos grupos; un 3% de los pacientes que recibieron fenobarbital se retiraron debido a los efectos secundarios y un 5% en el caso de carbamazepina [9]. Cuando en Taiwán 73 niños con diagnóstico reciente de epilepsia fueron aleatorizados para recibir tratamiento con fenobarbital, carbamazepina o valproato, no se hallaron diferencias significativas en las puntuaciones psicométricas entre los tres grupos [10]. De manera similar, tampoco se encontraron diferencias en los test de conducta de 94 niños con epilepsia que se habían aleatorizado para recibir fenobarbital o fenitoina en una zona rural de la India [11].

Estudios observacionales apoyan la conclusión de que el fenobarbital se tolera relativamente bien en los países en desarrollo [2]. Aparte de su bajo coste, el fenobarbital también tiene otras ventajas, como su eficacia contra todas las crisis excepto las ausencias, una tasa de periodos sin crisis comparable a las asociados con fármacos modernos, una dosis de inicio dentro del rango de efectividad, un bajo riesgo de efectos adversos potencialmente mortales, una farmacocinética lineal, fácil administración (una dosis diaria), y su disponibilidad en formulación parenteral [8].

La mayoría de los ensayos clínicos controlados que involucran al fenobarbital para el tratamiento de la epilepsia tienen problemas metodológicos, como un diseño abierto, un

tamaño muestral pequeño y, a veces, una elección cuestionable de la dosificación de los fármacos [3]. Aunque se necesitan estudios aleatorios de doble ciego y con mayor tamaño muestral para hacer una mejor evaluación del papel de fenobarbital en el tratamiento de la epilepsia [8], Banu et al. merecen un elogio por haber contribuido a aumentar el volumen de evidencia que apoya su utilización en áreas de recursos limitados.

La carga que supone la epilepsia no tratada en términos de sufrimiento humano y costes sociales es enorme. Las organizaciones gubernamentales y no gubernamentales de los países en desarrollo necesitan asegurar que todos tienen acceso a un tratamiento efectivo. Incluso en estos países, el fármaco de elección debería poder adaptarse al individuo, y el fenobarbital no es la mejor opción para todo el mundo.

De hecho, el precio de los fármacos representa una parte pequeña del coste de asegurar un estándar mínimo de atención a los pacientes epilépticos. A menudo no se dispone de instalaciones para la dispensación de fármacos, sobre todo en áreas rurales remotas, e incluso cuando se dispone de ellas, a menudo no existe un suministro continuo de fármacos [12], lo que podría tener consecuencias potenciales graves. Siete niños en el estudio de Banu et al. interrumpieron el tratamiento durante más de siete días por varios motivos; cuatro de ellos desarrollaron un estado epiléptico convulsivo durante esta interrupción. Un programa eficiente de control de la epilepsia sólo funcionará si se integra por completo en un sistema de atención sanitaria a nivel de la comunidad [2], el cual no solo debería proporcionar suministros continuos de fármacos y tener instalaciones adecuadas para su almacenamiento y dispensación, sino que también debería incluir programas educativos para los médicos y la población en general.

Referencias

1. Kale R. The treatment gap. *Epilepsia* 2002;43(suppl 6):S31-3.
2. World Health Organization, International Epilepsy Bureau and International League against Epilepsy. Atlas. Epilepsy Care in the World 2005. Geneva: WHO, 2005.
3. Kwan P, Brodie MJ. Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia* 2004;45:1141-9.
4. Banu SH, Jahan M, Koli UK, Ferdousi S, Khan NZ, Neville B. Side effects of phenobarbital and carbamazepine in childhood epilepsy: randomised controlled trial. *BMJ* 2007 doi: 10.1136/bmj.39022.436389.BE
5. World Health Organization. Initiative of support to people with epilepsy. Geneva: WHO, 1990 (unpublished document WHO/MNH/MND/90.3).
6. Michelucci R, Tassinari CA. Phenobarbital, primidone and other barbiturates. In: Shorvon S, Perucca E, Fish D, Dodson E, eds. The treatment of epilepsy. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 2004:461-74.
7. Wallace SJ. A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy. *Drug Saf* 1996;15:378-93.
8. Kale R, Perucca E. Revisiting phenobarbital for epilepsy. *BMJ* 2004;329:1199-200.
9. Feksi AT, Kaamugisha J, Sander JW, Gatiti S, Shorvon SD. Comprehensive primary health care antiepileptic drug treatment programme in rural and semi-urban Kenya. *Lancet* 1991;337:406-9.
10. Chen Y-J, Kang W-M, So WCM. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996;37:81-6.
11. Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BG. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet* 1998;351:19-23.
12. Mac TL, Le VT, Vu AN, Preux PM, Ratsimbazafy V. Antiepileptic drugs availability and professional practices in delivery outlets in a city center in southern Vietnam. *Epilepsia* 2006;47:330-4.

América Latina

América Latina: Aumento en la concentración del mercado farmacéutico

Editado por Boletín Fármacos de: Rosa de Lera López, Las "superfarmacias" se abren paso en Suramérica, *El Global* (España), 9 de septiembre de 2007; Lucas Bergman, Fondo Pegasus seguirá de compras en Argentina, *Reuters* (Argentina), 1 de noviembre de 2007.

Numerosos países latinoamericanos son ejemplo de la expansión de tres o cuatro grandes grupos empresariales, en cuyas manos se encuentran la mayoría de las farmacias.

Esta situación llevó a que por ejemplo hacia fines de agosto, el diputado chileno Gonzalo Uriarte y el presidente de la Asociación de Dueños de Farmacias Independientes, Raúl Álvarez, pidiesen a la Fiscalía Nacional Económica (FNE) que abriera una investigación sobre el mercado farmacéutico

en ese país, a causa de que tres cadenas de farmacias - Ahumada, Cruz Verde y Salcobrand.- dominan más del 90% del sector.

Así, el fiscal chileno Enrique Vergara afirmó que se analizará el mercado y las posibles vulneraciones a la competencia, y se prestará especial atención a la relación que poseen las cadenas de farmacia y los laboratorios. Las tres cadenas chilenas comenzaron el pasado mes de marzo una nueva "guerra" de ofertas y descuentos. Así, Farmacias Ahumada recortó el precio de los medicamentos genéricos para incrementar su participación del 10% en este mercado, cuyas ventas alcanzan los 78 millones de unidades anuales. Tras esta decisión, sus competidoras siguieron su ejemplo con nuevos descuentos en los fármacos genéricos [a].

Por otro lado, las tarjetas de créditos fueron otro punto de enfrentamiento. Salcobrand MaticKard, que tiene unos 250.000 clientes en la actualidad, fue adquirida hace siete meses por el grupo Yarur por US\$174 millones. Salcobrand dispone de 296 farmacias en todo Chile y le reportan una facturación de US\$450 millones anuales, que representa el 25% del mercado. Ante esta estrategia de Salcobrand, Ahumada y Cruz Verde se han asociado con empresas bancarias para lanzar sus propias tarjetas [b].

En Centroamérica las cadenas también han llegado con fuerza. En México, Corporativo Fragua lidera el sector y mantiene el mayor volumen de venta en el país. Tiene sucursales en 132 ciudades y 19 estados y pronto abrirá el número 500. Sin embargo, tiene previsto continuar la expansión con la inauguración una nueva "superfarmacia" cada seis días, hasta alcanzar 538 a finales de año.

La problemática de las grandes cadenas se refleja en México en un informe de la Secretaría de Salud del Estado de Guanajuato. Según éste, en la región coexisten 168 farmacias de la cadena San Francisco de Asís; 51 de Farmacias Guadalajara (Corporativo Fragua); 18 del grupo Benavides; y otras 28 de la Comercializadora Farmacéutica de Chiapas.

En México han surgido además las Farmacias MPT (Medicinas Para Todos), que ofrecerán más de 100 tipos de genéricos al precio estándar de 20 pesos mexicanos. Un

"todo a cien" farmacéutico fue propuesto por el senador del Partido Acción Nacional (PAN), Guillermo Padrés, para los sectores más desfavorecidos de la sociedad.

En Argentina, el mercado está más atomizado. La cadena Farmacity, creada en 1996, lidera el ranking con algo más del 3% del mercado. Tiene alrededor de 100 sucursales ubicadas principalmente en la Capital Federal y en las ciudades grandes del interior del país. Emplea a 2.500 personas y prevé una facturación de unos US\$312 millones para el 2008. En una operación valuada en US\$100 millones, el grupo inversor Pegasus adquirió recientemente esta cadena de farmacias.

Nota de los editores:

- a. Se sugiere ver "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).

Chile: Presentan proyecto para vender medicamentos fuera de la farmacia

Editado por Boletín Fármacos

Nota de los editores: El contenido de esta noticia se encuentra en la Sección Regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

WHO Database of National Essential Medicines Lists

[http://mednet3.who.int/EMLib/n-
eml/NationalML_countries.htm](http://mednet3.who.int/EMLib/n-
eml/NationalML_countries.htm)

La OMS ha puesto a disposición una base de datos con las Listas Nacionales de Medicamentos Esenciales, los Formularios Nacionales y las Listas de Reembolso de distintos países.

Si se desea colaborar incorporando la lista nacional de su país o actualizado la que está publicada, se puede enviar una copia en formato electrónico a: emlsecretariat@who.int

Diplomado Nacional de Farmacoepidemiología

Curso virtual mediante el método de e-learning. La matrícula es de 53 alumnos seleccionados. Los especialistas contemplados son: médicos, farmacéuticos, licenciados en enfermería de todos los niveles de atención sanitaria de todo el país. La diplomatura cuenta con 6 módulos: Farmacoepidemiología, Causalidad en Epidemiología, Estadística, Metodología de la Investigación, Gerencia y Farmacología Clínica y Terapéutica.

Para más información puede comunicarse con el Prof. Dr. Juan Antonio Furones; e-mail: furones@mcds.sld.cu

Revista de revistas

PRM y RNM: ¿problema de salud farmacéutico?

Manuel Machuca, *e-farmacéutico comunitario* 2007;2(2)
Disponible en:

[http://www.e-
farmaceuticocomunitario.es/index.php?option=com_docman
&task=cat_view&gid=5&Itemid=33](http://www.e-
farmaceuticocomunitario.es/index.php?option=com_docman
&task=cat_view&gid=5&Itemid=33)

"Sinceramente, creo que esto nuevo de los PRM y RNM ya ha sido el culmen de rizar el rizo. Y cuando se riza el rizo hasta límites insospechados, pues se rompe. Ya es imposible

darle una vuelta más al tornillo de la entelequia, ya no es factible teorizar más. Ya se ha llegado al límite. Nunca tanta teoría como escasa puesta en práctica ha podido llegar tan lejos. Los PRM nuevos son causas de los PRM antiguos que ahora se llaman RNM, que son los PRM de antes pero sin número, y los PRM de ahora no tienen que ver con los PRM de antes, ni tienen número ni clasificación. Toma ya. Y los médicos que no nos entienden. ¿Por qué será? Si retomamos un poco nuestra corta y sinuosa historia con este concepto, la Atención Farmacéutica (AF) surgió para dar respuesta a la

necesidad de disminuir la morbimortalidad asociada a medicamentos, y como muy pocos la practicaban, y quien la ejercía tenía dificultades, etc., en vez de solucionar los problemas que impedían su puesta en práctica, nos inventamos una nueva Atención Farmacéutica, la de la dispensación, la de la indicación y la del seguimiento farmacoterapéutico (SFT) (...)"

La implementación de un servicio de atención farmacéutica: La percepción de los asistentes de farmacia, los farmacéuticos y los médicos

Traducido por Boletín Fármacos de: Montgomery AT et al. - Department of Pharmacy, Uppsala University, Uppsala, Sweden, Implementation of a pharmaceutical care service: prescriptionists', pharmacists' and doctors' views, *Pharm World Sci* 2007;29(6).

Objetivo: Identificar las percepciones y experiencias de los asistentes de farmacia (estudios de tres años y que dispensan medicamentos), farmacéuticos y médicos con un sistema de atención farmacéutica (AF) que incluye las historias de los pacientes.

Método: Estudio cualitativo realizado en 11 farmacias comunitarias de Suecia. Se realizaron grupos focales con 16 asistentes de farmacia y cinco farmacéuticos; y encuestas telefónicas semi-estructuradas con 11 médicos.

Resultados: La provisión de AF utilizando las historias de los pacientes tuvo un impacto positivo en el trabajo de los asistentes de farmacia y de los farmacéuticos, y en como evaluaban sus responsabilidades profesionales. Asumieron mayor responsabilidad, dijeron que habían hecho mayor uso de su conocimiento farmacéutico, se sentían más seguros al ejercer sus funciones, y eran más conscientes de su papel como educadores. Valoran que la AF se hiciera teniendo en cuenta todos los medicamentos que estaba tomando el paciente, que se diera consejería y se hiciera el seguimiento de los pacientes, y que los pacientes tuvieran más clara la diferencia entre el papel del asistente de farmacia y el del farmacéutico. Los principales problemas que se identificaron fueron el tiempo que se requiere para esta actividad, las dificultades para documentar la prestación del servicio, la falta de apoyo y comprensión de los gestores y los compañeros, y las dificultades para incluir a los médicos. La mayoría de los médicos dijeron que no habían tenido mucho interés en el proyecto, y sus opiniones sobre la AF eran muy diversas.

Conclusión: Cuando los asistentes de farmacia y los farmacéuticos aplican el concepto de AF y utilizan las historias clínicas, es más probable que los pacientes interactúen con profesionales que se sienten más seguros y que conocen mejor al individuo que está detrás de la terapia. Se espera que esto contribuya a que los usuarios de los servicios médicos tengan más confianza en sus interacciones con la farmacia y reciban, no solo medicamentos, sino apoyo durante el tratamiento. Sin embargo, para que este

servicio sea efectivo, hay que asegurar la cooperación de los médicos.

Todavía se recetan demasiados antibióticos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Mayor S, Antibiotics still over prescribed, study finds, *BMJ* 2007;335:176.

Según un artículo publicado que utiliza la base de datos de atención primaria más grande que existe (*Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007;60(suppl 1):i43-7) los médicos de cabecera del Reino Unido están recetando antibióticos para una gran proporción de pacientes que llegan con anginas, otitis media, infecciones respiratorias agudas y sinusitis; a pesar de que las guías nacionales dicen que no debe hacerse.

Esta base de datos recopila información de 3 millones de pacientes del Reino Unido. Los investigadores analizaron todas las consultas entre 1998 y 2001 que acabaron con la receta de antibióticos. Los diez problemas de salud para los que fueron prescritos con mayor frecuencia fueron: infección de vías respiratorias altas, bronquitis, anginas, otitis media, conjuntivitis, infecciones de la piel sin diagnóstico claro, sinusitis, otitis externa, e impétigo.

Más del 80% de los pacientes que presentaron cuadros de bronquitis, infección urinaria, sinusitis, impétigo o conjuntivitis recibieron antibióticos. También recibieron antibióticos el 64% de los pacientes con anginas, y el 44% de los que presentaban infecciones de vías respiratorias altas. La amoxicilina y la eritromicina fueron los antibacterianos más prescritos para las infecciones respiratorias y las otitis media.

Los autores reconocen que no todas las consultas se registraron, y que es más probable que se registren las consultas que terminan con una receta, lo que podría sobreestimar la proporción de pacientes que recibieron antibióticos. También podría darse el caso de que los médicos prescribieran el antibiótico haciendo la recomendación de no utilizarlos a no ser que aparecieran otros síntomas.

Impacto de la terapia antirretroviral en la incidencia de tuberculosis: La experiencia brasileña, 1995-2001

Traducido por Boletín Fármacos de: Miranda A et al., Impact of antiretroviral therapy on the incidence of tuberculosis: the Brazilian experience, 1995-2001, *PLoS ONE* 2007;2(9):e826.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) potencia las epidemias de tuberculosis. En los ensayos clínicos controlados, la terapia antirretroviral (ARV) reduce la incidencia de tuberculosis en pacientes VIH positivos. En este estudio analizamos si el programa brasileño de acceso

universal a ARV ha tenido un impacto en la incidencia de tuberculosis entre pacientes VIH-positivos.

Método: Obtuvimos información de los pacientes VIH positivos que estuvieron recibiendo tratamiento en clínicas públicas de 11 estados brasileños entre el primero de enero de 1995 y el 31 de diciembre del 2001. Para determinar los casos de VIH y de tuberculosis utilizamos las guías del Ministerio de Salud de Brasil, y las aplicamos estrictamente. Calculamos la incidencia de tuberculosis y el riesgo de infección tuberculosa entre los pacientes que habían recibido ARV (incluyendo HAART) y los que no los habían recibido. Hicimos el análisis utilizando la proporción de Cox.

Resultados: 463 pacientes VIH positivos cumplieron con los criterios de inclusión, la edad media de los pacientes incluidos en el estudio era de 34 años, el 70% eran hombres, y el periodo de seguimiento medio para las medidas de resultado – tuberculosis, muerte, y última consulta fueron 330, 1059 y 1125 días, respectivamente. De los 463 pacientes, 76 (16%) nunca recibieron tratamiento ARV. Entre los pacientes que no recibieron HAART (n=157), 81 recibieron tratamiento con otros ARV. Entre los pacientes tratados con ARV (n=387), 306 recibieron tratamiento con HAART (incluye los que empezaron con otros ARV y luego recibieron HAART).

Treinta y nueve de 463 pacientes (8%) desarrollaron tuberculosis. La incidencia de tuberculosis fue 10 veces superior en los pacientes que no recibieron ARV que en los pacientes tratados con HAART ($p < 0.001$) y 2,5 veces superior en los que no recibieron ARV que en los pacientes tratados con ARV no- HAART ($p = 0.03$). El conteo de las CD4 y de los linfocitos T entre los pacientes que desarrollaron tuberculosis fue parecido al de los pacientes que no desarrollaron tuberculosis.

En el análisis multivariado, la incidencia de tuberculosis fue significativamente inferior entre los pacientes tratados con HAART que en los que nunca recibieron ARV [HR 0.2; 95% CI 0.1, 0.6]; $p < 0.01$]. La aparición de tuberculosis fue independiente y positivamente asociada con una línea de base del recuento de CD4+ y de linfocitos T < 200 células/mm³ [HR 2.5; (95% CI 1.2, 5.4); $p < 0.01$], con esas mismas cifras antes de hospitalizarse [HR 4.2; (95% CI 2.0, 8.8); $p < 0.001$] y antes de ser encarcelados [HR 4.1; 95% CI 1.6, 10.3]; $p < 0.01$], y con una reacción positiva a la tuberculina [HR 3.1; (95% CI 1.1, 9.0); $p = 0.04$].

Conclusión: En este estudio de base poblacional hemos demostrado un 80% de reducción en la incidencia de tuberculosis entre los pacientes tratados con ARV HAART sobre los pacientes que nunca han recibido ARV.

La vacuna de la influenza podría no ser efectiva en pacientes mayores

Traducido por Boletín Fármacos de: Sarah Boseley, Flu vaccination may not work for oldest patients, *The Guardian*, 25 de septiembre de 2007, y que hace referencia al siguiente artículo: Simonsen L et al., Mortality benefits of influenza vaccination in elderly people: an ongoing controversy, *The Lancet Infectious Diseases* 2007;7:658-66.

Una revisión publicada el 25 de septiembre en *The Lancet* de Enfermedades Infecciosas concluye que los estudios de la efectividad de la vacuna de la influenza han exagerado sus beneficios. Los autores dicen que no hay evidencia suficiente que indique que estas vacunas disminuyen el número de muertes, si es que lo hacen.

Las campañas de vacunación contra la influenza se dirigen a personas de 65 años y a las que tienen problemas de salud. Las muertes por influenza suelen llegar a su máximo en enero o febrero.

Se suele decir que las vacunas reducen en un 50% las muertes de adultos mayores durante el invierno, pero Lone Simonsen de George Washington University en Washington DC dicen que no es posible porque la influenza solo es responsable del 5% de las muertes de adultos mayores que ocurren durante el invierno. “No es posible que la vacuna prevenga un número de muertes 10 veces superior al número de casos de influenza.”

Según los autores, el problema más importante de los estudios de la vacuna es que no han incluido a muchas personas mayores y débiles. Los que tienen más de 70 años y tiene problemas de salud, son los que tienen el mayor riesgo, y en este grupo se dan el 75% de las muertes por influenza.

La gran mayoría de los estudios se hicieron vacunando a un 50% de la muestra y utilizando otra vacuna en el otro 50%, y generalmente se inscribieron en el estudio a personas relativamente sanas y menores de 70 años. El ensayo clínico más grande y mejor hecho se llevó a cabo en Holanda a principios de 1990s y encontró que entre los pacientes más mayores la eficacia de la vacuna solo era del 23%. El Dr. Simonsen y sus colegas dicen la baja eficacia quizá se deba a una reducción de la respuesta inmune en la población adulta.

Otra investigación demostró que las personas mayores de 65 años que recibían la vacuna solo producían entre el 50 y el 25% de los anticuerpos que producen personas más jóvenes. La cobertura vacunal ha aumentado mucho en EE.UU., en 1980 era el 15% y ahora es del 65%, pero no se ha observado una disminución en el número de muertes por influenza.

Los autores dicen que se necesita recopilar más información para determinar si la vacuna beneficia a las personas mayores y recomiendan que se siga vacunando “porque si la vacuna solo es algo efectiva, eso es mejor que no recibirla.”

Las mujeres reciben poca información sobre los fármacos que pueden dañar al feto

Editado por Boletín Fármacos de: Cristina de Martos, *El Mundo Salud* (España), 19 de septiembre de 2007, y que hace referencia al siguiente artículo: Schwarz EB et al., Documentation of Contraception and Pregnancy When Prescribing Potentially Teratogenic Medications for Reproductive-Age Women, *Annals of Internal Medicine* 2007;147(6):370-376

Muchos medicamentos conllevan un riesgo para el feto. Si se receta algún compuesto que puede causar malformaciones (teratógeno) es conveniente informar a la mujer de los peligros de quedarse embarazada y de los métodos disponibles para evitarlo, cosa que sólo se hace en la mitad de los casos según un trabajo publicado en la revista *Annals of Internal Medicine*.

El estudio se realizó en casi medio millón de mujeres en edad fértil que recibían atención médica en el Centro Kaiser Permanente de California de Norte en Oakland, EE.UU. Los investigadores recopilaron todas las prescripciones de fármacos clasificados como peligrosos por la FDA realizadas en 2001. Comprobaron además cuántos de estos tratamientos se acompañaron de consejos sobre anticoncepción.

“Muchas mujeres a las que se recetó un fármaco de clase D o X [las dos categorías que pueden provocar daños en el feto, según la FDA] en 2001 no recibieron un método anticonceptivo, no fueron esterilizadas y no tenían antecedentes de haber recibido ayuda sobre estos temas en los dos años anteriores”, señalan los autores.

Durante ese año, una de cada seis mujeres tomó un medicamento D o X y sólo la mitad de las prescripciones fue acompañada de consejos sobre anticoncepción.

Además, el número de embarazos de estas mujeres era muy parecido al de aquellas que tomaron compuestos inocuos para el embrión, lo que refuerza la idea de que no toman más precauciones de lo habitual.

Las consecuencias de quedarse embarazada durante un tratamiento con un fármaco de este tipo pueden ser muy negativas, ya que provocan defectos congénitos que pueden hacer que el feto no sea viable o que nazca con grandes alteraciones.

“Creemos que los médicos deben comenzar un proceso de toma de decisión con las mujeres cuando se prescribe un fármaco teratógeno”, señalan los autores. Teniendo en cuenta además el elevado número de embarazos no deseados que se producen, y que en EE.UU. representan la mitad, “es necesario hacer esfuerzos para asegurar el uso seguro de estos medicamentos”.

Entre los fármacos que tienen este potencial se encuentran algunos cuyo uso está muy extendido como antibióticos (doxiciclina, tetraciclina), antidepresivos (alprazolam, imatinib), benzodiazepinas (clonazepam, diazepam), algunos antiinflamatorios (diclofenac sódico) y la mayor parte de los antiepilépticos, por citar algunos.

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 leíbles 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.