

# *Fármacos*

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

<http://www.boletinfarmacos.org>

Editado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 11, número 2, abril de 2008**



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



#### **Co-editores**

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

#### **Productor Técnico**

Stephen Brown, EE.UU.

#### **Directora de Producción**

Jimena Orchueta, Argentina

#### **Asistente de Producción**

Virginia H. Sampietro, Argentina

#### **Asesor en Farmacología**

Martín Cañas, Argentina

#### **Asesora en Farmacia**

Susana Olave (Perú)

#### **Equipo de Traductores**

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

#### **Editores Asociados**

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

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

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

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

Fax: (915) 747-8512

# Índice

Volumen 11, número 2, abril de 2008

<b>VENTANA ABIERTA</b>	<b>9</b>
- Acuerdo CAN-UE: La Hecatombe Germán Holguín Zamorano	9
<b>ADVIERTEN</b>	<b>11</b>
<b>Investigaciones</b>	
- Comportamiento de los efectos adversos del piroxicam. Cuba, 2003 – 2007 Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Jenny Ávila	11
<b>Reportes Breves</b>	
- Leucemia inducida por mitoxantrona Traducido por Boletín y Fármacos de: Leukaemia due to mitoxantrone, <i>Rev Prescrire</i> 2006;26(277):749-753	14
- Etoricoxib. Evite el uso de inhibidores cox-2 como analgésicos Traducido por Boletín y Fármacos de: Etoricoxib. Avoid using cox-2 inhibitors for pain, <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(287):645-650.	19
- Ginkgo y la enfermedad de Alzheimer. Poca o ninguna diferencia con placebo Traducido por Boletín Fármacos de: Ginkgo and Alzheimer's disease. Little or no difference from placebo, <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(286):592-594.	23
- Zonisamida. Sin ventajas en la epilepsia parcial refractaria Traducido por Boletín Fármacos de: Zonisamide (refractory partial epilepsy): No advantage, <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(280):96-1/96-4.	25
<b>Retiros del mercado</b>	
- Veraliprida (Agreal): Retiro del mercado. Uruguay y Argentina	28
<b>Reacciones Adversas e Interacciones</b>	
- Bevacizumab: Problemas neurológicos graves y perforaciones nasales	29
- Corticoides inhalados: Efectos adversos en la piel	30
- Esteroides, tratamiento inmediato de neonatos prematuros: Secuelas neurológicas	31
- Estimulantes de la eritropoyesis: Riesgo de tromboembolismo y nuevas restricciones. EE.UU.	33
- Insulina inhalada (Exubera): Aumento de riesgo de cáncer de pulmón	34
- Montelukast: FDA emite una comunicación adelantada sobre una revisión de seguridad	35
- Moxifloxacino (Actira, Proflox, Octegra): Riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves. España	35
<b>Precauciones</b>	
- Pioglitazona + glimpiride: Una combinación que se debería evitar	36
- Pioglitazona + merftomin: Una combinación que se debe evitar	36
- Pregabalina: Para la ansiedad generalizada, es mejor utilizar una benzodiazepina	37
- Rosiglitazona + glimperide: Una combinación de productos a evitar	38
- Sunitinib: Mayor incidencia de insuficiencia cardiaca	38
- Toxina Botulínica (Botox, Myobloc): Reacciones adversas graves	39
- Las pastillas para dormir son más populares que efectivas	41
<b>Generales</b>	
- EE.UU.: Confusiones con nombres de fármacos perjudican a pacientes	41
- España: El 6% de las muertes en hospitales se debe a una reacción adversa a fármacos	42
- Colombia: Un estudio revela que el 6% de los fallecimientos en hospitales es por reacciones adversas	42
- Infliximab, artritis psoriásica: Solo otro medicamento "me-too"	43

<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	43
<b>Revista de Revistas</b>	
- Medicamentos contra la obesidad y el sobrepeso: Resultados de un metanálisis Editado por Boletín Fármacos en base al reporte de <i>Rev Panam Salud Publica</i> 2008;23(1):68-72 sobre el siguiente artículo: Rucker D et al., Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis, <i>Br Med J</i> 2007;335:1194-9	44
<b>ÉTICA Y DERECHO</b>	<b>46</b>
<b>Investigaciones</b>	
- El Consentimiento Informado en Pacientes Vulnerables Emma Verástegui	46
<b>Comunicaciones</b>	
- República Dominicana: Querrela penal en contra de Sanofi-Aventis y sus representantes por cloridogrel Nota de Prensa de Asociación de Industrias Farmacéuticas Dominicanas Inc. (INFADOMI), 25 de marzo de 2008	62
<b>América Latina</b>	
- Argentina: Condenan por publicidad engañosa a una editorial y a un laboratorio	63
- Argentina: Opiniones cruzadas sobre el control y la calidad de los ensayos clínicos que se realizan en el país	64
- Uruguay: Importación de Ritalina (metilfenidato) se multiplicó por 18 en seis años	80
<b>Europa</b>	
- España: Se crea la plataforma “No Gracias”	80
- Francia: Juicio por una hormona de crecimiento contaminada	81
- Unión Europea: La Comisión Europea investiga el desempeño del sector farmacéutico	82
<b>Estados Unidos</b>	
- Lobbys reparten dinero a manos llenas	83
- Abbott enfrenta una demanda por prácticas monopólicas	83
- Experimentos con la talidomina en niñas y jóvenes puertorriqueñas VIH-positivo	84
- Un informe acusa a Glaxo de ocultar los riesgos de Seroxat (paroxetina)	84
- Sanofi-Aventis enfrenta una demanda por Acomplia (rimonabant)	85
- Merck entre poner fin a las demandas judiciales individuales y acusaciones de ocultación de datos y “autores fantasmas” en sus estudios de Vioxx	86
- Las revistas ganan una batalla judicial para preservar su independencia ante la industria	87
- Departamento de justicia obtiene US\$20.000 millones por fraude contra el gobierno	88
<b>Asia y Australia</b>	
- China: Cierra 23 portales de Internet por venta ilegal de medicamentos	89
- Australia: Comunicado de la Asociación Australiana de Estudiantes de Medicina sobre marketing farmacéutico	90
<b>Generales</b>	
- Medicamentos falsificados para el tratamiento de la malaria	90
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	91
<b>Revista de Revistas</b>	
- Acreditación de Comités de Ética en Investigación, como parte de un proceso Fuentes D, Revilla D, <i>An Fac Med Lima</i> 2007;68(1):67-74.	92
- La seguridad en los ensayos clínicos pediátricos, siete años de revisión Traducido por Boletín Fármacos de: Sammons HM et al., Safety in pediatric clinical trials - a 7-year review, <i>Acta Paediatrica</i> 2008;97(4):474-477.	93
- Globalización e identidades médicas en los ensayos clínicos Ávila Vázquez M, <i>Salud Colectiva</i> 2007;3(3):235-245.	93

- Educación de los médicos: La influencia invisible de la industria Moynihan R, Feature- Doctors' education: the invisible influence of drug company sponsorship, <i>BMJ</i> 2008;336:416-417.	93
<b>ECONOMÍA Y ACCESO</b>	<b>94</b>
<b><i>Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes</i></b>	
<b>Comunicaciones</b>	
- Colombia - CAN: Carta abierta al Ministro de la Protección Social por propuesta de modificación al Régimen Común de Propiedad Industrial de la CAN Misión Salud, IFARMA, AIS y AIS LAC, 26 de febrero de 2008.	94
- Propuesta peruana pone en riesgo acceso a medicamentos Nota de Prensa de Acción Internacional para la Salud, abril del 2008	95
- Colombia: Solicitud de licencia abierta para Kaletra Organizaciones con Trabajo en VIH/Sida y RECOLVIH, 7 de abril del 2008	97
<b>Entrevistas</b>	
- Entrevista a Germán Velásquez, Director del Secretariado de Propiedad Intelectual e Innovación en Salud Pública de la OMS: "Los Estados deben invertir en investigar en nuevos fármacos"	97
<b>América Latina</b>	
- Argentina: BMS y didanosina para el HIV. Posible abuso de patente	99
- Brasil: Cuestionan la constitucionalidad de las patentes brasileñas de concesión retroactiva	100
- Brasil, India y EE.UU.: Cuestionan patente de tenofovir	102
- Colombia: ¿Más vergüenzas en propiedad intelectual?	102
- Colombia: Reforma de la Salud, TLC y Medicamentos	104
- Colombia: La constitucionalidad del TLC divide a expertos	105
- Colombia: Respaldo con reparos formuló la Procuraduría al TLC con EE.UU.	106
- Por Colombia, Bush desafía al Congreso	107
- Colombia: Alerta de farmacéuticas nacionales por acuerdo comercial con cuatro países europeos	107
- Costa Rica: Se aprueba ley de patentes requerida para el TLC con EE. UU.	108
- México: Senadora pide que se liberen patentes de antirretrovirales	108
<b>Europa</b>	
- España y otros países europeos: Los últimos casos de litigios por patentes	109
<b>Generales</b>	
- La Federación Internacional de Empresas Farmacéuticas critica a la OMS	113
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	113
<b>Revista de revistas</b>	
- Punto de discusión: ¿Los gobiernos deberían comprar patentes? Editado por Boletín Fármacos de: Del Llano J, Discussion point: should governments buy drug patents? <i>Eur J Health Econ</i> 2007;8:173-7. Resumen traducido por <i>Gestión Clínica y Sanitaria</i> .	114
<b>Otros temas de Economía y Acceso</b>	
<b>América Latina</b>	
- Perú: MINSa realizará dos compras corporativas de medicamentos por más de s/. 248 millones	115
- Venezuela: Otra vez denuncias de desabastecimiento de medicamentos por falta de divisas	115
<b>Estados Unidos</b>	
- Una píldora amarga para Gran Pharma. Los "supermedicamentos" le pasan factura a la industria farmacéutica	116
- Según PhRMA se invirtieron US\$58.800 millones en productos nuevos	119
<b>Generales</b>	
- Reducciones de precios y transferencias de tecnologías en el tratamiento del sida	119
- Europa: Un nuevo estudio reitera la desigualdad de acceso a los medicamentos huérfanos	120

<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	121
<b>Revista de Revistas</b>	
- Conocimiento de los médicos sobre el costo de los medicamentos: Una revisión sistemática Editado por Boletín Fármacos de: Allan GM et al., Physician awareness of drug cost: A systematic review, <i>PloS Med</i> 2007;4:e283. Resumen traducido por <i>Gestión Clínica y Sanitaria</i>	121
- El costo de promocionar los medicamentos: Una nueva estimación de los gastos en la promoción farmacéutica en EE.UU. Gagnon MA, Lexchin J, The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States, <i>PLoS Med</i> 2008;5(1):e1.	122
- Economía de los medicamentos genéricos en América Latina Tobar F, <i>Rev Panam Salud Publica</i> 2008;23(1):59-67.	122
- Editorial. Nuevos desafíos para la capacitación tecnológica nacional de vacunas: Innovación tecnológica autóctona y transferencia de tecnología Traducido por Boletín Fármacos de: Homma A, Moreira M, Editorial: Novos desafios para capacitação tecnológica nacional de vacinas: inovação tecnológica autóctone e transferência de tecnologia, <i>Cad Saúde Pública</i> 2008;24(2).	122
- Acceso a medicamentos de uso continuo en adultos y ancianos en las regiones Sur y Nordeste de Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Paniz VM et al., Acesso a medicamentos de uso contínuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil, <i>Cad Saúde Pública</i> 2008;24(2):267-280.	123
- Precios minoristas de medicamentos esenciales en Brasil: Una comparación internacional Nóbrega de Toledo O et al., Retail prices of essential drugs in Brazil: an international comparison, <i>Rev Panam Salud Publica</i> 2007;22(2):118-123.	123
<b>REGULACIÓN Y POLÍTICAS</b>	<b>125</b>
<b>Reportes Breves</b>	
- Una fuerte actividad cabildera de la industria de EE.UU. y UE debilitó el Reglamento REACH (Registro, Evaluación y Autorización de Productos Químicos) Traducido por Boletín Fármacos de: A Strong US and EU industry lobby weakened the REACH Regulation, <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(285):537-539.	125
<b>América Latina</b>	
- Centroamérica: Crearán secretaría regional de salud	129
- Costa Rica: 15 medicinas deben superar pruebas de bioequivalencia	129
- Cuba: Nuevas normativas permiten solicitar medicamentos en cualquier farmacia y buscan mejorar el sistema de vigilancia	129
- México: El estado de Coahuila establece "Farmacias de la Gente"	130
- México: La Secretaría de Salud crea comisión para negociar precios de medicamentos	130
- Nicaragua: Amplían Proyecto de Ventas Sociales de Medicamentos	131
- Perú: Quejas porque el Ministerio de Salud aplicará sanciones y multas a los profesionales que no receten por DCI	132
- Perú: El Poder Ejecutivo proyecta crear una Central de Compras Públicas	132
- Puerto Rico: Fallas en los controles de medicamentos contaminados y cierre de plantas	133
- Uruguay: Proponen que el Fondo Nacional de Recursos gestione la compra de medicamentos de alto costo	134
- Uruguay: Reforma tributaria afecta la venta de medicamentos	135
<b>Europa</b>	
- España: Balance anual de las autorizaciones de medicamentos	136
- España: Anuncian inversiones en el área de salud para fomentar los ensayos clínicos	137
- Francia: Venta libre de medicamentos publicitarios	137
- Unión Europea: Medicamentos falsificados para la disfunción eréctil y para adelgazar. Pfizer pide que el Viagra sea de venta sin receta	138
- Unión Europea: Acuerdos con Canadá en la regulación de los medicamentos y nueva directiva para	140

armonización de autorizaciones nacionales	
- Unión Europea: Se mantiene el número de autorizaciones en 2007	141
<b>Estados Unidos y Canadá</b>	
- EE.UU.: Descenso de las aprobaciones de nuevos medicamentos y retrasos en los plazos de aprobación	141
- EE.UU.: Nuevas normas de la FDA para la publicación de artículos sobre usos off label y presentación de un plan de control post-comercialización	142
- EE.UU.: California demora ley sobre trazabilidad de medicamentos con receta	144
- Canadá: Críticas al Programa para el suministro de medicamentos contra el sida	145
<b>Generales</b>	
- La OMS alerta sobre TB multirresistente y recibe becas de Eli Lilly para gestionar programas	146
- Estudios post-comercialización: Promesas incumplidas	147
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	148
<b>Revista de Revistas</b>	
- Impacto de las políticas farmacéuticas de autorización previa. Una revisión sistemática de la literatura Editado por Boletín Fármacos de: Puig-Junoy J, Moreno-Torres I., Impact of Pharmaceutical Prior Authorisation Policies. A Systematic Review of the Literatura, <i>Pharmacoeconomics</i> 2007;25(8):637-648. Resumen traducido por <i>Gestión Clínica y Sanitaria</i> 2007;9(4).	149
- Estudio de series temporales interrumpidas de las medidas regulatorias orientadas a reducir la intoxicación con paracetamol Editado por Boletín Fármacos de: Morgan OW et al., Interrupted Time-Series Analysis of Regulations to Reduce Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning, <i>PLoS Med</i> 2007;4(4):e105. Resumen traducido por <i>Gestión Clínica y Sanitaria</i> .	150
<b>PRESCRIPCIÓN, FARMACIA Y UTILIZACIÓN</b>	<b>151</b>
<b>Investigaciones</b>	
- Consumo de medicamentos en la población cubana mayor de 15 años, año 2005 Ana Julia García Milian, Liuba Alonso Carbonell, Odalis Rodríguez Ganen, Isis Yera Alos, Francisco Debesa García, y Pedro López Puig	151
<b>Comunicaciones</b>	
- España: La reticencia de las casas informáticas, “penúltima” barrera para la práctica de la atención farmacéutica Nota de prensa de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (Sefac), 10 de marzo de 2008	156
- Argentina: La farmacia un espacio sanitario Comunicado de la Federación Farmacéutica (Argentina), febrero de 2008	157
<b>Reportes Breves</b>	
- Cumplimiento del tratamiento: Más complejo de lo que parece Traducido por Boletín Fármacos de: Treatment Compliance: more complex than it seems, <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(288):782-783	158
<b>Europa</b>	
- España: Aumenta el uso inadecuado de los medicamentos	159
- España: La problemática que rodea a la oficina de farmacia rural	160
<b>Generales</b>	
- El 85% de los pacientes con EPOC utiliza mal los inhaladores	161
- Tabletas de lopinavir + ritonavir: Más cómodo pero mínimamente evaluado	162
- Una formulación de Kaletra para climas cálidos	163
- Rituximab, terapia de mantenimiento del linfoma: Seguimiento inadecuado	163
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	164

<b>Revista de revistas</b>	
- Servicios farmacéuticos en instituto de alivio del dolor y cuidados paliativos Editado por Boletín Fármacos de: Escutia Gutiérrez R et al., Pharmaceutical services in a Mexican pain relief and palliative care institute, <i>Pharmacy Practice</i> 2007;5(4).	166
- Análisis de los anuncios publicitarios de medicamentos en la ciudad de Curitiba, Brasil Editado por Boletín Fármacos de: Lorilei de Fátima Wzorek et al., Analysis of medicine advertisement produced in Brazil, <i>Pharmacy Practice</i> 2007;5(3):105-108.	166
- Eventos adversos y eventos adversos evitables en el primer nivel de atención que ocasionan un ingreso hospitalario Editado por Boletín Fármacos de: Woods DM et al., Ambulatory care adverse events and presentable adverse events leading to a hospital admission. <i>Qual Saf Health Care</i> 2007;16:127-131. Resumen traducido por <i>Gestión Clínica y Sanitaria</i> .	167
- Documento sobre la implementación de ensayos clínicos aleatorizados: Propuesta de ampliación de la Declaración CONSORT Editado por Boletín Fármacos de: Mayo-Wilson E. Reporting implementation in randomized trials: Proposed additions to the Consolidated Standards of Reporting Trials Statement, <i>Am J Public Health</i> 2007;97:630-3. Resumen traducido por <i>Gestión Clínica y Sanitaria</i> .	167
- Editorial: La Atención Farmacéutica. ¿Antes consagrada que contrastada? Ricard Meneu, <i>Gestión Clínica y Sanitaria</i> 2007;9(1):3-10.	168
- Automedicación en ancianos de la ciudad de Salgueiro-Pernambuco, Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Barros e As M et al. Automedicacao em idosos na cidade de Salgueiro-PE, <i>Rev Bras Epidemiol</i> 2007;10(1):75-85.	168
- Determinantes de las intoxicaciones agudas con medicamentos en la zona urbana de un municipio del Sur de Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Margonato Burdini F et al., Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil, <i>Cad Saúde Pública</i> 2008;24(2):333-341.	168
- Criterios e indicadores de resultado para la farmacia hospitalaria brasilera utilizando el método Delfos Traducido por Boletín Fármacos de: Magarinos-Torres R et al., Critérios e indicadores de resultados para a farmácia hospitalar brasileira utilizando o método Delfos, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(8):1791-1802.	169
- Patrón de utilización de medicamentos en estudiantes de una universidad de Maputo, Mozambique Traducido por Boletín Fármacos de: Lucas R et al., Padrão de utilização de medicamentos por estudantes de uma universidade de Maputo, Moçambique. <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(12):2845-2852.	169
- Conocimiento básico de los riesgos del uso de analgésicos no opioides en pacientes ambulatorios Doubova SV et al., <i>Salud pública Méx</i> 2007;49(6):429-436.	169
- Patrones de prescripción de antidiabéticos en un grupo de pacientes colombianos Machado Alba JE et al., <i>Rev Panam Salud Publica</i> 2007;22(2):p.124-131.	170
- La buena suerte y la atención farmacéutica Machuca González M, <i>El Farmacéutico</i> 2008;388:40-51.	170
- Identificando cómo influyen la edad y el género en la prescripción de medicamentos en un entorno de la atención primaria de salud en Cataluña, España Traducido por Boletín Fármacos de: Fernández-Liz E et al., Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain, <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 2008,65(3):407-417.	170
<b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES</b>	<b>172</b>

# Ventana Abierta

## Acuerdo CAN-UE: La Hecatombe

Germán Holguín Zamorano

Director de Misión Salud, Colombia

Desde el punto de vista del derecho a la Salud, el mayor problema de los Tratados de Libre Comercio (TLC) entre países desarrollados y países en desarrollo es que el capítulo de Propiedad Intelectual (PI) siempre se concibe para favorecer los intereses de las multinacionales farmacéuticas, mediante la imposición de mayores estándares de PI, sin importar el impacto social que ello pueda ocasionar en los países débiles, debido a que los mayores estándares se traducen, indefectiblemente, en medicamentos con precios inaccesibles, por encima de las posibilidades de las personas y de los sistemas de seguridad y previsión social.

Conscientes de esta amenaza, diversas organizaciones de la sociedad civil de Colombia y Perú nos opusimos firmemente durante el proceso de negociación del TLC con los EE.UU. a que se incluyeran mayores estándares de PI y, mediante estudios serios, respaldados entre otros por la Organización Panamericana de la Salud, demostramos que las propuestas presentadas por las transnacionales a través del USTR (Oficina Comercial de EE.UU.) causarían grave daño a la Salud Pública, en términos de pérdida de acceso a los medicamentos y, en casos extremos, pérdida de vidas humanas.

La Iglesia Católica y organizaciones internacionales, como OXFAM y Acción Internacional para la Salud, respaldaron este esfuerzo, al igual que el Partido Demócrata de los EE.UU., el cual impuso un Protocolo Modificadorio del TLC que incluye importantes cambios en materia de acceso a medicamentos. El ahínco mancomunado de todos dio como resultado un TLC menos dañoso que el pretendido hasta el final del proceso por el USTR con la aquiescencia de buena parte de los negociadores de Colombia y Perú.

Muchos piensan que con la firma del TLC modificado se acabó el problema, pues allí se definieron los niveles de protección de la PI de medicamentos que regirán los futuros tratados. Infortunadamente están equivocados. La ambición y la capacidad de intriga de las multinacionales farmacéuticas a favor de sus intereses comerciales no conocen límites. Ellas saben bien que en el monopolio radica su éxito económico, pues es lo que les permite fijar a sus productos precios exorbitantes, y por tanto luchan en todos los escenarios, nacionales e internacionales, diariamente y sin tregua, por fortalecerlo. Alguien las comparaba con un crucero que se lanza al mar sin destino final: va de puerto en puerto lucrándose con pasajeros, víveres y provisiones pero el viaje nunca termina.

El próximo puerto para el crucero farmacéutico se denomina CAN-UE, esto es, el Acuerdo de Asociación cuya negociación iniciaron en septiembre pasado la Comunidad Andina de Naciones (CAN) y la Unión Europea (UE), el

cual consta de tres pilares fundamentales: Diálogo Político, cuyo objeto es fortalecer la alianza entre los dos bloques regionales, Cooperación, cuya meta es “diseñar una cooperación planificada, eficiente y positiva”, y Comercio, que tiene como propósito establecer una zona de libre entre los dos bloques, para lo cual la negociación se divide en 14 “mesas”, una de las cuales es, por supuesto, la de PI.

En la sesión de inauguración oficial de las negociaciones, quedó claro que el interés de la UE es “lograr el acuerdo más completo y avanzado de cuantos ha firmado con otros países”. En PI esto significa, según lo explicó la negociadora de esta mesa, “establecer en todas las disciplinas los más altos estándares de protección, por lo menos iguales a los vigentes en la UE”, lo que en su concepto es fundamental para estimular la innovación y las inversiones.

Según estudios de prestigiosas instituciones nacionales e internacionales, elaborados a raíz de las negociaciones con EE.UU. ([www.misiónsalud.org](http://www.misiónsalud.org)), en Colombia el establecimiento de estándares de protección “por lo menos iguales a los vigentes en la UE”, significaría un desastre para la Salud Pública, desde luego que generaría los siguientes impactos económicos y sanitarios:

1. Los principios activos con monopolio, que hoy representan el 4% del mercado, pasarían a representar más del 60% en 2020.
2. El índice de precios de las medicinas sufriría un incremento del 40%.
3. Si se desea mantener el mismo nivel de consumo, será necesario aumentar el gasto en medicamentos en US\$1000 millones anuales hacia el 2020.
4. De no haber los recursos para atender este mayor gasto, cerca de 5 millones de personas de ingresos medianos y bajos podrían perder acceso a los medicamentos necesarios, con los efectos sanitarios inherentes.
5. En VIH-sida, por ejemplo, cada año podrían perder acceso a los ARV 12.000 enfermos, los cuales verían reducida su esperanza de vida entre 5 y 10 años.

Otra consecuencia del incremento de los principios activos con protección sería el marchitamiento de las industrias nacionales de genéricos. En Colombia, por ejemplo, donde hoy los genéricos representan el 70% del mercado farmacéutico nacional en volumen, la industria nacional sufriría una pérdida dramática de participación en el mercado, llegando a una disminución del 60% en 2020. Las consecuencias económicas y sanitarias para Bolivia, Ecuador y Perú no han sido medidas, pero es obvio que cuando se calculen mostrarán una situación igualmente dramática, si no peor, proporcional al tamaño de la

población y a la magnitud del mercado farmacéutico de cada país.

En conclusión, el Acuerdo CAN-UE, en el contexto de las aspiraciones de la UE, constituye la mayor amenaza concebible para la salud de los pueblos andinos: una verdadera hecatombe. Pero no al estilo de la Grecia pagana, donde “hecatombe” era sinónimo de sacrificio de bueyes a los dioses del Olimpo, sino al estilo TLC, donde significa sacrificio de vidas humanas al dios Dinero.

Afortunadamente la sociedad civil andina viene organizándose de diversas maneras para tratar de evitar el desastre. En nuestra opinión es fundamental enfrentar el peligro mediante la participación activa en el proceso de definición de las posiciones nacionales y comunitaria, la participación en todas las rondas de negociación, el adelanto

de estudios que demuestren la magnitud del daño, la presentación de propuestas y fórmulas de solución alternativas a los congresos, los gobiernos y los representantes de la CAN, el diseño y desarrollo de una campaña de educación y sensibilización de los medios y las gentes del común.

Adicionalmente, siguiendo el ejemplo del TLC con los EE.UU., es imperativo trabajar coordinadamente con redes de la sociedad civil europea para que en sus países presionen por la definición de posiciones que respeten los derechos económicos, sociales y culturales de los países andinos, y resguarden el acceso a los medicamentos y la salud de la población pobre, como lo hicieron la Iglesia Católica de Washington y OXFAM América en el caso del TLC de Colombia y Perú con los EE.UU., con resultados encomiables.

# Advierten...

## Investigaciones

### Comportamiento de los efectos adversos del piroxicam. Cuba, 2003 – 2007

Ismary Alfonso Orta, Giset Jiménez López, Jenny Ávila

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Cuba

#### Resumen

Se realizó un estudio de Farmacovigilancia retrospectivo, con el objetivo de describir el comportamiento de los efectos adversos del Piroxicam en Cuba desde el 2003 al 2007. La información se obtuvo de la base de datos nacional de Farmacovigilancia.

Se analizaron un total de 827 notificaciones de sospechas de RAM. Hubo un mayor número de notificaciones durante los años 2003 (358) y 2004 (173), siendo el grupo etáreo de mayor reporte el de los adultos (78,5 %), y los de sexo femenino (70,7 %). Las reacciones adversas más frecuentes fueron los trastornos gastrointestinales, reacciones en piel y trastornos del sistema nervioso central (SNC). Predominaron las reacciones moderadas, probables y frecuentes.

**Palabras claves:** Piroxicam, eventos adversos, farmacovigilancia.

#### Introducción

Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), constituyen actualmente uno de los grupos más prescritos de todo el arsenal farmacoterapéutico, especialmente en la población geriátrica [1].

El piroxicam, es un AINE que bloquea la síntesis de prostaglandinas por inhibición reversible de la enzima ciclooxigenasa; es eficaz en el tratamiento del dolor de varias etiologías (dolor postoperatorio, postepisiotomía y post-traumático), reduce la hipercontractilidad uterina y también es útil como antiinflamatorio en enfermedades musculoesqueléticas agudas [2]. Se absorbe bien por la vía oral o rectal. La administración oral del piroxicam con alimento produce un ligero retraso en la velocidad de absorción, pero no influye sobre la magnitud de su efecto. Con una sola administración cada 24 horas se mantienen concentraciones plasmáticas estables durante todo el día. Con dosis de 10 mg y 20 mg se alcanza el máximo efecto entre las 3 y 5 horas de la administración. Se metaboliza bien y menos del 5% de la dosis diaria [2-5] se excreta sin modificaciones por orina y heces.

En un estudio que se realizó en 18 hospitales de España e Italia [6] se documentó que la hemorragia digestiva alta es un efecto adverso grave y frecuente de los AINEs y que el riesgo depende sobre todo del fármaco y de la dosis, así como de la edad del paciente, el antecedente de problemas

gastrointestinales y el uso concomitante de antiagregantes plaquetarios. El ketorolaco es el que presentó un mayor riesgo relativo de hemorragia digestiva alta (24,7; IC95% 8-77) seguido por el piroxicam (15,5; IC95%: 10-24,2). En caso del piroxicam el riesgo se mantenía incluso a dosis bajas (12,2 a dosis inferiores a 20mg y 31,7 a dosis superiores a 20 mg) [6].

En la nota 2006/07 [7], la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó que en septiembre de 2006, a instancias de la Comisión Europea, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) iba a iniciar una revisión formal del balance beneficio-riesgo de piroxicam. Dicha evaluación finalizó en el mes de junio de 2007 y la EMA acaba de hacer públicas las conclusiones fundamentales del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP); el cual considera que, debido al mayor riesgo de complicaciones gastrointestinales y de reacciones cutáneas graves que presenta piroxicam respecto a otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE), la relación beneficio-riesgo sólo es favorable en condiciones de uso muy restringidas, que se resumen a: alivio sintomático de artrosis, artritis reumatoide y espondilitis anquilosante, pero nunca como primera línea de tratamiento; además siempre debe ser un médico con experiencia en la evaluación diagnóstica el que inicie el tratamiento de estas enfermedades.

La decisión de prescribir piroxicam debe basarse en una evaluación del riesgo para cada paciente. La dosis máxima recomendada es de 20mg/día y para minimizar la aparición de efectos adversos hay que utilizar la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto necesario para controlar los síntomas. Además, el beneficio y la tolerabilidad del tratamiento deben revisarse a los 14 días. Si se considera necesario continuar el tratamiento, éste debe monitorearse con frecuencia. Además, debido a que el piroxicam se ha asociado a un incremento del riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales, se debe considerar cuidadosamente la necesidad de combinarlo con agentes gastroprotectores; especialmente en pacientes de edad avanzada [7].

Por lo antes expuesto nos propusimos caracterizar el comportamiento de los efectos adversos notificados del piroxicam en Cuba entre el 2003 y el 2007; y en segunda instancia extraer recomendaciones para las autoridades reguladoras.

**Método**

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de farmacovigilancia en el que se revisaron las notificaciones recibidas en la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia entre 2003 y 2007 que involucraban al piroxicam. Se capturaron las variables demográficas, los órganos afectados, la gravedad, y los datos de causalidad y frecuencia de las reacciones adversas.

**Resultados y Discusión**

En la base de datos nacional de farmacovigilancia los AINEs son el segundo grupo de mayor reporte de RAM, después de los antibióticos; y el piroxicam, tal como indica el Cuadro 1, ha sido responsable de entre el 6 y 16% de las RAMs por AINEs.

Los cuadros 2 y 3 muestran las características demográficas de los pacientes que desarrollaron efectos adversos, siendo los adultos el grupo etáreo de mayor reporte (78,5%), y el sexo predominante fue el femenino para un 70,7%.

**Cuadro 1: Distribución anual de los reportes de RAM por AINEs y piroxicam: 2003 - 2007**

Años	Total de reportes / año		Reportes por AINEs		Reportes por piroxicam	
	No	%	No	% (*)	No	% (**)
2003	12601	32,2	2242	17,8	358	16,0
2004	7063	18,0	1145	16,2	173	15,1
2005	7024	17,9	1237	17,6	164	13,2
2006	8261	21,1	1385	16,8	83	6,0
Enero-Julio 2007	4211	10,8	595	14,1	49	8,2
Total	39160	100	6604	16,9	827	12,5

(\*) % respecto al total de reportes de cada año.

(\*\*) % respecto al total de reportes por AINEs de cada año.

**Cuadro 2: Distribución anual según el grupo etáreo de los pacientes que presentaron efectos adversos al piroxicam: reportados en 2003 - 2007**

Años	Niños (0 – 15 años)		Adultos (16 – 59 años)		Ancianos (60 y mas años)		Total No
	No	%	No	%	No	%	
2003	4	1,1	275	76,8	79	22,1	358
2004	0	0	137	79,2	36	20,8	173
2005	0	0	138	84,2	26	15,8	164
2006	1	1,2	60	72,3	22	26,5	83
Enero - Julio 2007	1	2,0	39	79,6	9	18,4	49
Total	6	0,7	649	78,5	172	20,8	827

**Cuadro 3: Distribución anual según sexo de los pacientes que presentaron efectos adversos al piroxicam reportados en 2003 – 2007**

Años	Femenino		Masculino		Total	
	No	%	No	%	No	%
2003	264	73,7	94	26,3	358	43,3
2004	114	65,9	59	34,1	173	20,9
2005	117	71,4	47	28,6	164	19,8
2006	57	68,7	26	31,3	83	10,1
Enero - Julio 2007	33	67,4	16	32,6	49	5,9
Total	585	70,7	242	29,3	827	100

**Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia** son las ya conocidas y reportadas en la literatura internacional [8]:

- Las que afectan piel y anejos (32,4%): necrolisis toxica epidérmica, eritema multiforme, eritema fijo, rash cutáneo, erupción ampollosa, urticaria, prurito.

- Las que afectan el aparato digestivo (31,1%): diarreas, vómitos, sangramientos digestivos, dolor abdominal, epigastralgias.
- Las que afectan el aparato cardiovascular (14,1%): hipertensión arterial, crisis hipertensiva, insuficiencia cardiaca descompensada, taquicardia, palpitaciones.
- Generales (6,6%): edema angioneurótico, síncope, edema de la glotis, edema maleolar, anafilaxia, prurito.

- Las que afectan el SNC (5,8%): cefalea, ataxia, mareos, vértigo.
- Las que afectan la visión (1,8%): visión borrosa, edema palpebral y periorbital.

La gravedad en la mayor parte de los reportes recibidos en el sistema de farmacovigilancia de Cuba ha sido clasificada como moderada (las reacciones graves, 12 casos, solo han representado el 1,47%) y de causalidad probable, con una secuencia temporal de horas y días entre la exposición al producto y la aparición del efecto indeseable. La mayoría de

las reacciones están descritas en la literatura como frecuentes, aunque también se detectaron RAM raras, esto se muestra en el Cuadro 4.

El esquema terapéutico utilizado fue un elemento que pensamos debemos prestarle especial atención pues tal como se muestra el Cuadro 5, un número importante de pacientes recibió una prescripción con una dosis elevada del fármaco, lo cual se asocia a eventos adversos.

**Cuadro 4. Distribución de las reacciones adversas al Piroxicam notificadas según gravedad, causalidad y frecuencia: 2003 – 2007**

Años	Gravedad				Causalidad probable		Frecuencia rara		Total de reportes al piroxicam
	Grave		Moderada		No	%	No	%	
	No	%	No	%					
2003	8	2,2	191	53,3	319	89,1	77	21,5	358
2004	0	0	101	58,4	143	82,6	113	65,3	173
2005	0	0	69	42,1	139	84,7	99	60,4	164
2006	4	4,8	29	34,9	77	92,8	48	57,8	83
Enero - Julio 2007	0	0	26	53,1	44	89,8	11	22,4	49
Total	12	1,4	416	50,3	722	87,3	348	42,1	827

**Cuadro 5 Distribución de las reacciones adversas al piroxicam notificadas según esquema terapéutico: 2003 – 2007**

Años	Esquema terapéutico								Total
	10 – 20 mg/día		30 mg/día		40 mg/día		Más 40 mg/día		
	No	%	No	%	No	%	No	%	
2003	220	61,5	132	36,9	4	1,1	2	0,5	358
2004	127	73,4	40	23,1	5	2,9	1	0,6	173
2005	116	70,7	45	27,4	3	1,8	0	0	164
2006	44	53	35	42,2	4	4,8	0	0	83
Enero - Julio 2007	38	77,5	6	12,2	3	6,1	2	4,1	49
Total	545	65,9	258	31,2	19	2,3	5	0,6	827

Se realizó un análisis de cada paciente con dosis mayores de 20 mg al día, utilizando los criterios descritos en el formulario Nacional año 2006 [8], detectándose que 19 pacientes habían recibido una prescripción inadecuada, es decir no había correlación entre el diagnóstico y la prescripción. Entre otras cosas se había prescrito piroxicam para aliviar el dolor de los procesos estomatológicos, inflamación pélvica, dismenorrea, contractura muscular, contusiones y cefaleas [8,9].

Otro aspecto relevante fue su combinación con otros fármacos, incluyendo otros AINEs (ibuprofeno, naproxeno, indometacina, aspirina, dipirona y paracetamol) en 25 pacientes y esteroides como la prednisona en un paciente. El uso concomitante del piroxicam con otros AINEs, etanol, corticosteroides u otros fármacos que afectan la mucosa gástrica puede aumentar el riesgo de toxicidad gastrointestinal del piroxicam. Por otra parte, si se administra concomitantemente aspirina, esta compite con el piroxicam en los puntos de fijación de los receptores,

aumentando los niveles plasmáticos de piroxicam. Adicionalmente, los AINEs pueden producir hemorragias y reducen la agregación plaquetaria, efectos que pueden sumarse a los del piroxicam. Otros fármacos que producen trombocitopenia pueden incrementar los efectos del piroxicam sobre la agregación plaquetaria.

También encontramos un paciente que estaba siguiendo tratamiento con anticoagulantes orales, como la warfarina; y la administración simultánea de estos fármacos aumenta ligeramente el tiempo de protrombina, incrementándose el riesgo de sangrado. Se recomienda, por lo tanto, sobre todo en estos casos monitorear la coagulación de forma regular y no simultanear un AINE con tratamiento anticoagulante oral, como warfarina.

Además 29 pacientes recibían tratamiento con antihipertensivos como IECAs, diuréticos, y betabloqueadores, lo cual puede reducir la eficacia antihipertensiva de estos, posiblemente por su efecto sobre

las prostaglandinas. Adicionalmente en los pacientes tratados con inhibidores de la ECA por tener una función renal deteriorada, la administración de piroxicam puede aumentar el deterioro renal, aunque los efectos del piroxicam suelen ser reversibles. Se recomienda la vigilancia de la presión arterial y de la función renal en aquellos pacientes tratados con un inhibidor de la ECA que comiencen un tratamiento con piroxicam [2,4,8].

Luego de realizado este análisis podemos comprobar que el comportamiento de los eventos adversos del piroxicam en Cuba no difieren de lo reportado por la AGEMED, con la diferencia de que solo el 1.4 % de los eventos adversos amenazaron la vida de los pacientes, además en el 34.1 % de los casos las dosis utilizadas se encontraban por encima de las recomendadas. Es importante que se monitoree la utilización de este fármaco, ya que nuestro país cuenta en su cuadro básico de medicamentos con otras alternativas mucho más seguras como ibuprofeno, naproxeno y diclofenaco. Se debe educar a los médicos a prescribir adecuadamente este medicamento, y se debe dar seguimiento a su prescripción, con vistas a erradicar el uso inadecuado e irracional del mismo. Además de mantener una vigilancia activa sobre el fármaco para detectar cambios en el comportamiento de su perfil de seguridad.

### Conclusiones

1. Las reacciones adversas al piroxicam predominaron en el sexo femenino y en adultos jóvenes.
2. En varios pacientes se utilizó el piroxicam de forma inadecuada e irracional no ajustándose a las indicaciones referidas en el Formulario Nacional de Medicamentos
3. Los trastornos gastrointestinales y las reacciones cutáneas fueron las reacciones reportadas de mayor frecuencia, predominando las moderadas y probables.

### Recomendaciones

Es importante modificar las pautas de utilización de este medicamento en nuestro país, y es nuestra tarea continuar

trabajando y transformar la farmacovigilancia en una búsqueda “activa” de potenciales efectos adversos, para lograr una adecuada valoración beneficio – riesgo de los fármacos de que disponemos en el mercado cubano.

**Correspondencia a:** [ismary@mcdf.sld.cu](mailto:ismary@mcdf.sld.cu) ;  
[isma.alfonso@infomed.sld.cu](mailto:isma.alfonso@infomed.sld.cu)

### Referencias

1. Francisco Debesa García, Giset Jiménez, Comportamiento de las reacciones adversas a los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos notificadas por el Sistema Cubano de Farmacovigilancia en el 2001, *Rev Cubana Farm* v.37 n.3 Ciudad de la Habana sep.-dic. 2003.
2. Flórez J., Reig E. *Terapéutica farmacológica del dolor*. Pamplona: EUNSA, 1993.
3. Brooks PM, Day RO, Nonesteroidal antiinflammatory drugs- differences and similarities. *New England Journal of Medicine* 324: 1716- 1725. 1991.
4. Núñez CC, Ventura LP. “AINEs clásicos inhibidores selectivos de la COX-2.” *Boletín fármaco terapéutico de Castilla la Mancha*: Vol. II No 4. 2001.
5. Zapata MA. Farmacovigilancia. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. *Farmacología general*. La Habana: ECIMED; 2002. p. 139-146.
6. Anónimo. Antiinflamatorios no esteroideos y hemorragia digestiva. *Butletí Groc* 2004;17(3):9-11.
7. Nota informativa piroxicam: finalización del arbitraje europeo con nuevas restricciones de uso y paso a diagnóstico hospitalario. Disponible en [www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam-junio07](http://www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/piroxicam-junio07)
8. Formulario Nacional de Medicamentos 2006. Disponible en [www.cdf.sld.cu/FORMULARIO/introduccion.htm](http://www.cdf.sld.cu/FORMULARIO/introduccion.htm)
9. Pérez A. Antiinflamatorios no esteroideos AINEs. Consideraciones para su uso estomatológico. *Revista Cubana de Estomatología* 2002;39(2).

## Reportes Breves

### Leucemia inducida por mitoxantrona

Traducido por Boletín Fármacos de: Leukaemia due to mitoxantrone, *Rev Prescrire* 2006;26(277):749-753.

- Se han atribuido casos de leucemia aguda (normalmente mieloblástica) al tratamiento con mitoxantrona.
- Un estudio epidemiológico francés mostró un aumento del riesgo de leucemia en mujeres que recibieron tratamiento con mitoxantrona para el cáncer de mama, con un riesgo relativo aproximado de 7. Los resultados de los estudios efectuados en otros países son similares.
- El periodo de tiempo que transcurre desde la exposición a mitoxantrona hasta la aparición de la leucemia oscila desde 8 meses a varios años. El riesgo es dosis-dependiente. El riesgo excesivo resulta particularmente alto cuando la dosis acumulada es superior a 13 mg/m<sup>2</sup>.

El pronóstico de la leucemia inducida por mitoxantrona es peor que el pronóstico de la leucemia por causas desconocidas.

- También se han notificado casos de leucemia tras el uso de mitoxantrona para el tratamiento de otros tipos de cáncer y para la esclerosis múltiple.
- Debe tenerse en cuenta este efecto adverso grave a la hora de escoger un tratamiento para aquellos pacientes con una esperanza de vida relativamente alta. Se deberá realizar seguimiento a aquellos pacientes que reciban tratamiento con mitoxantrona.

Muchos fármacos quimioterápicos que se utilizan para el tratamiento del cáncer son carcinogénicos y, como consecuencia, pueden inducir un segundo cáncer, al igual que algunos tipos de radioterapia [1]. A menudo el segundo

cáncer se presenta en forma de leucemia, especialmente la leucemia mieloblástica aguda.

En 2001, un estudio de farmacovigilancia nacional francés mostró un claro aumento del riesgo de leucemia aguda, y especialmente leucemia mieloblástica aguda, en pacientes tratados con mitoxantrona o una antraciclina para el cáncer de mama algunos años antes [2].

Este artículo examina la literatura existente sobre la leucemia inducida por mitoxantrona, con especial interés en la frecuencia de este efecto adverso, sus resultados y los factores de riesgo asociados.

### Mitoxantrona en el cáncer de mama

Mitoxantrona es un agente citotóxico con una estructura relacionada a doxorubicina, una antraciclina [1].

Mitoxantrona se empleó por primera vez en el cáncer de mama metastásico como un componente de quimioterapias adyuvantes (administradas poco después de la cirugía) y quimioterapias neoadyuvantes (administradas antes de la cirugía). Su uso en el cáncer de mama con buen pronóstico se debe al hecho de que parecía que tenía menos efectos adversos que otros agentes citotóxicos, especialmente menos efectos agudos como la pérdida de cabello [a] [3-6].

Sin embargo, desde la década de los 90, varios estudios, con diferentes diseños y diferentes poblaciones observadas, han documentado riesgo de leucemia debido al uso de mitoxantrona. La mayoría de los casos se corresponden a leucemia mieloblástica aguda, además de algunos casos de leucemia linfoblástica aguda [3-11].

**Un estudio francés.** En el año 2000 un equipo en Dijon (Francia) publicó un estudio de una cohorte de 3.093 mujeres que se sometieron a cirugía para el cáncer de mama no metastásico que se identificaron a partir de un registro de cánceres ginecológicos [3]. La población estaba compuesta por mujeres de la región Côte d'Or con cáncer de mama no metastásico primario diagnosticado entre el 1 de enero de 1982 y el 31 de diciembre de 1996.

A partir de varias fuentes, incluido un registro de Côte d'Or de hemopatías malignas, se identificaron casos de leucemia mieloblástica aguda y/o mielodisplasia en esta población. Posteriormente estos datos se limitaron a un subgrupo de mujeres tratadas en el departamento de oncología hematológica del Hospital Universitario de Dijon y que se identificaron por los registros hospitalarios. Ésta es la única unidad hospitalaria en Côte d'Or que trata pacientes con estas patologías. El periodo de observación comenzó en la fecha del diagnóstico y finalizó el 31 de diciembre de 1998, cuando las pacientes cumplían 85 años o en caso de producirse uno de los siguientes eventos: recidiva, segundo cáncer de mama, leucemia o fallecimiento [3].

La incidencia de leucemia en la población general para diferentes grupos de edades se calculó a partir del registro de hemopatías malignas de Côte d'Or.

### Aumento de la frecuencia de hemopatía maligna tras

**exposición a mitoxantrona.** En esta cohorte de 3.093 mujeres, 12 mujeres recibieron tratamiento para la leucemia mieloblástica aguda y/o mielodisplasia [c].

El riesgo de leucemia en toda la cohorte fue significativamente más alto que en el resto de la población femenina de la misma edad, con un riesgo relativo estimado de 7,4 (IC 95%; 3,5-13,5%). Se produjeron dos casos de leucemia en el periodo 1982-1989 y ocho casos entre 1990 y 1996. El riesgo relativo fue ligeramente superior en el segundo periodo.

Se observó un aumento del riesgo durante los cuatro años siguientes al diagnóstico del cáncer de mama. Entre las mujeres que sólo habían recibido radioterapia, el riesgo acumulado a los cuatro años era de 0,14% frente a 1,12% en mujeres que habían recibido radioterapia y quimioterapia. El riesgo de leucemia fue superior en pacientes que habían recibido quimioterapia con mitoxantrona a una dosis acumulada de al menos 13 mg/m<sup>2</sup> que en pacientes que habían recibido una antraciclina (riesgo 10 veces mayor; p=0,04). El riesgo de leucemia en pacientes que recibieron una dosis acumulada de al menos 13 mg/m<sup>2</sup> aumentó 40 veces (p<0,001) en comparación con pacientes que habían recibido quimioterapia sin mitoxantrona ni antraciclina, o que no habían recibido quimioterapia [d] [3].

### Otros estudios, respuestas similares

Otros estudios también concluyen un aumento del riesgo de leucemia mieloblástica aguda y mielodisplasia en pacientes tratados con mitoxantrona.

**Reino Unido.** Un estudio británico incluyó cerca de 1.800 mujeres que habían recibido tratamiento con mitoxantrona para el cáncer de mama, con un seguimiento medio de 5 años; se produjeron cinco casos de leucemia mieloblástica aguda y cuatro casos de mielodisplasia. El riesgo relativo de leucemia mieloblástica aguda y mielodisplasia fue de 10,1 en comparación con la población general (IC 95%: 3,5-16,7) [e] [5].

**Francia.** Un equipo francés realizó seguimiento a 350 mujeres que habían participado en un ensayo aleatorio, controlado con placebo, que comparó varios métodos de administración de una combinación adyuvante de agentes citotóxicos que incluían mitoxantrona durante un promedio de 19 meses (3 a 39 meses). La incidencia calculada de leucemia mieloblástica aguda entre 25 y 40 meses tras el inicio de la quimioterapia con inclusión de mitoxantrona fue de 0,7% (IC 95%: 0,1%-4,5%) [9].

**Escandinavia.** Un estudio finlandés de 194 mujeres que fueron operadas para el tratamiento del cáncer de mama y que recibieron tratamiento con quimioterapia que incluyó mitoxantrona identificó dos casos de leucemia tras un promedio de seguimiento de 4,8 años. La razón entre el número de casos de leucemia observados y el número esperado entre la población general para esta región de Finlandia fue de 38 y la diferencia fue estadísticamente significativa (IC 95%: 4,6-135) [6].

En un estudio danés con 71 mujeres tratadas con

mitoxantrona para el cáncer de mama, se produjo un caso de leucemia mieloblástica aguda y cuatro casos de mielodisplasia (incluido un caso que progresó a leucemia) [11,12]. El riesgo relativo estimado de leucemia mieloblástica aguda fue de 339 (IC 95%: 41-1223) y el riesgo de leucemia mieloblástica aguda o mielodisplasia fue de 848 (IC 95%: 275-1978) en comparación con la incidencia en la población general según un registro del cáncer en Dinamarca. Los autores señalaron que los resultados de alto riesgo deben interpretarse con cautela dado que los pacientes con citopenia refractaria habían sido sometidos a un análisis citogenético [10,11].

**Irlanda.** Un estudio irlandés notificó dos casos de leucemia y un caso de mielodisplasia diagnosticados entre 59 mujeres tratadas con mitoxantrona. Esto sugiere una incidencia aproximada de leucemia mieloblástica aguda y mielodisplasia del 5% en 6 años [8].

### **Leucemia e historial de exposición a mitoxantrona**

Se obtuvieron resultados similares cuando esta cuestión se enfocó desde el ángulo opuesto: muchos pacientes con leucemia mieloblástica tenían un historial de exposición a mitoxantrona.

Por ejemplo, entre 1996 y 1998 en la región de Côte d'Or casi una cuarta parte de los casos de leucemia en mujeres (5/23) eran mujeres que fueron tratadas previamente con mitoxantrona [f] [7]. En un estudio multicéntrico francés, entre 121 casos de leucemia aguda (mieloblástica o linfoblástica) o mielodisplasia observados en mujeres que habían recibido tratamiento para el cáncer de mama, 27 habían recibido tratamiento con mitoxantrona [4]. De igual forma, entre las 16 pacientes que desarrollaron leucemia mieloblástica aguda después de la quimioterapia y/o radioterapia como parte del tratamiento del cáncer, dos fueron tratadas con mitoxantrona [12].

**Características de los casos de leucemia.** Entre los estudios publicados entre finales de la década de los 80 y 2005, mitoxantrona estaba implicado en unos 50 casos de leucemia, dos tercios de los cuales incluían leucemia mieloblástica aguda y mielodisplasia y un tercio mielodisplasia [3-12]. No resulta fácil identificar las características y los factores comunes asociados con estos casos debido a la amplia variedad de protocolos de tratamiento (dosis, combinaciones, frecuencia). Además, los efectos adversos pueden llevar a la interrupción, el aplazamiento o la modificación del tratamiento, y algunos pacientes expuestos a mitoxantrona habían recibido previamente radioterapia, quimioterapia o terapia hormonal.

**Normalmente en el plazo de 3 a 4 años tras el inicio de la quimioterapia.** En general, el tiempo hasta el diagnóstico de leucemia y mielodisplasia tras el inicio de la quimioterapia osciló entre 8 meses a 4 años (máximo 7 años) [3-12].

**Un efecto adverso dosis dependiente.** Las dosis de mitoxantrona se describieron en mg/m<sup>2</sup>/ciclo, dosis acumuladas/m<sup>2</sup>, o dosis acumuladas absolutas; esta variación dificultó el análisis y la comparación.

Sin embargo, el equipo de Dijon mostró que el riesgo de leucemia aumentaba en forma gradual con la dosis acumulada de mitoxantrona. El riesgo excesivo fue particularmente alto cuando la dosis acumulada superó 13 mg/m<sup>2</sup>. Así, para una dosis inferior a 12 mg/m<sup>2</sup>, el riesgo acumulado de leucemia mieloblástica aguda y/o mielodisplasia a los cuatro años fue del 0,63%, lo que se corresponde con un riesgo relativo no significativo de 17,9 (IC 95%: 0,5-99,7; p=0,11) en comparación con la población general. Para las dosis acumuladas entre 13 y 55 mg/m<sup>2</sup>, el riesgo acumulado a los cuatro años fue de 2,06%, lo que se corresponde con un riesgo relativo de 83,8 (IC 95%: 2,1-466,8; p=0,024). Para las dosis acumuladas de al menos 56 mg/m<sup>2</sup>, el riesgo acumulado a los cuatro años fue de 3,89%, lo que se corresponde con un riesgo relativo de 125,8 (IC 95%: 40,8-293,1; p<0,0001) [3].

El mismo equipo llevó a cabo un estudio caso-control basado en los registros del cáncer en Francia que cubrió aproximadamente el 10% de la población. Entre las 43.000 mujeres diagnosticadas con cáncer de mama entre 1985 y 1997, los autores emparejaron cada caso de leucemia mieloblástica aguda o mielodisplasia con tres controles. El riesgo relativo de leucemia mieloblástica aguda o mielodisplasia aumentó con la dosis de mitoxantrona: 5,93 (p=0,0003) para un total de mitoxantrona entre 80 mg y 120 mg, y 9,05 (p=0,0002) para dosis superiores a 120 mg [13].

La naturaleza dosis dependiente de los efectos apoya una relación causa-efecto.

**La edad como factor de riesgo.** La edad de comienzo del tratamiento no afecta claramente al riesgo de leucemia. En las series de casos de Côte d'Or, el riesgo relativo estimado en mujeres menores de 45 años en el momento del diagnóstico del cáncer de mama fue superior que en mujeres entre 45 y 64 años [3]. Sin embargo, un estudio danés no identificó la edad como factor de riesgo [10,11].

**Tratamiento concomitante previo como factor de riesgo.** El papel de los tratamientos previos y concomitantes apenas está documentado.

El equipo de Dijon halló en las series de Côte d'Or que el riesgo de leucemia en mujeres con cáncer de mama que sólo habían recibido radioterapia era cercano al de la población general, así como el riesgo en mujeres que habían recibido quimioterapia sin mitoxantrona, incluidos los regímenes con una antraciclina. Por el contrario, las mujeres que recibieron radioterapia y quimioterapia tenían 28 veces más probabilidades de desarrollar leucemia que las mujeres en la población general (IC 95%: 12,3-56,2). En las series de Côte d'Or no se produjeron casos de leucemia en mujeres con cáncer de mama que no recibieron tratamiento ni con mitoxantrona ni con una antraciclina.

En los estudios caso-control basados en los registros del cáncer en Francia, la radioterapia aplicada en más de tres áreas del cuerpo fue un factor de riesgo independiente para la leucemia mieloblástica aguda o la mielodisplasia, con un riesgo relativo de 2,23 (p<0,009) [13].

**Mal pronóstico.** Parece que el pronóstico de la leucemia

inducida por mitoxantrona es peor que el de la leucemia primaria. En algunas series, más de 7 de cada 10 mujeres fallecieron en el plazo de unas pocas semanas tras el diagnóstico [5,6,8-11, 14-17].

### Mitoxantrona en otros tipos de cáncer

Mitoxantrona también ha estado implicada en el desarrollo de leucemia secundaria tras el tratamiento para la enfermedad de Hodgkin, la leucemia y el linfoma.

**Después de la enfermedad de Hodgkin.** Un equipo calculó la incidencia de cánceres secundarios después de los tratamientos de la enfermedad de Hodgkin en adultos [18]. El análisis se centró en 286 pacientes tratados entre 1980 y 1995 con quimioterapia y posteriormente radioterapia. En 161 casos el régimen quimioterápico fue una combinación de mitoxantrona, vincristina, vinblastina y prednisona (NOVP). El riesgo acumulado de leucemia mieloblástica aguda a los 15 años fue de 1,58% después de dos ciclos de NOVP, lo que representa un aumento estadísticamente significativo del riesgo de leucemia mieloblástica aguda en comparación con la población general (RR=105,9 IC 95%: 12,9-382,4). Este riesgo fue mayor que para los 121 pacientes tratados con una quimioterapia sin un agente alquilante (RR=41, IC 95%: 1,2-228,4) [18].

**Después de la leucemia aguda.** Otros autores estadounidenses han notificado cuatro casos de mielodisplasia, los cuales progresaron a leucemia mieloblástica aguda, entre 163 pacientes tratados durante un periodo de 8 años para el tratamiento de la leucemia aguda con quimioterapia basada en mitoxantrona a altas dosis [19].

Otros autores han notificado casos aislados con pacientes tratados para la leucemia o el linfoma [20-22].

**Esclerosis múltiple.** En algunas formas graves de esclerosis múltiple se emplea mitoxantrona debido a sus efectos inmunosupresores.

**Casos en Europa y EE. UU.** En diciembre de 2004, la agencia reguladora francesa notificó ocho casos de leucemia, cuatro de los cuales resultaron fatales, en pacientes franceses tratados para la esclerosis múltiple [23].

En 2002, el fabricante publicó una primera revisión de los diagnósticos de leucemia tras la terapia con mitoxantrona para la esclerosis múltiple. Entre los 1.378 pacientes que recibieron seguimiento en los tres estudios durante un promedio de 36 meses, dos pacientes franceses desarrollaron leucemia aguda. La incidencia de leucemia observada en la cohorte francesa durante un seguimiento medio de 3,1 años fue de 0,25% (IC 95%: 0,03%-0,9%) [24].

Desde 1998 se han publicado varios casos aislados de leucemia mieloblástica aguda en pacientes que habían recibido tratamiento con mitoxantrona para la esclerosis múltiple. Incluían casos de pacientes franceses, italianos, alemanes y estadounidenses. Probablemente los casos franceses fueron aquellos mencionados por la agencia francesa y el fabricante. Algunos casos se publicaron más de una vez [25-33].

**Varios fallecimientos.** Se dispone de datos de casos individuales para un total de 10 pacientes, cuatro de ellos en Francia, que incluyen seis mujeres y cuatro hombres de edades comprendidas entre 30 y 56 años en el momento del diagnóstico de la leucemia. Normalmente se administró mitoxantrona una vez al mes durante 6 meses (y/o una vez cada trimestre) y la dosis total se situó entre 87,5 mg y 198 mg. La leucemia se diagnosticó entre 22 meses y 5 años después del inicio del tratamiento con mitoxantrona. Tres pacientes fallecieron y siete entraron en remisión [25-33].

### Conclusión práctica

El tratamiento con mitoxantrona se asocia con un riesgo real de leucemia mieloblástica aguda con un inicio medio de tres años tras el comienzo del tratamiento. El pronóstico a corto plazo es malo.

Debe tenerse en cuenta este riesgo al tratar pacientes cuya esperanza de vida sea superior a 3-4 años, incluidos aquellos pacientes que reciban mitoxantrona como terapia adyuvante para el cáncer de mama no metastásico y algunos pacientes con esclerosis múltiple.

Los pacientes expuestos a mitoxantrona deben recibir seguimiento estrecho.

Este ejemplo muestra una vez más que incluso las medidas preventivas, como los tratamientos adyuvantes para el cáncer de mama no metastásico, deben evaluarse en forma global y no sólo por su efecto sobre un órgano o tumor.

### Notas:

- Por ejemplo, en una cohorte de mujeres tratadas con quimioterapia en Dijon, la proporción tratada con mitoxantrona ascendió desde el 8% en el periodo 1982-1989 al 66,2% en el periodo 1990-1996 ( $p < 0,0001$ ) y la proporción tratada con otras antraciclinas descendió del 42% al 30,5% ( $p < 0,0001$ ) [3].
- En ocasiones algunos artículos, como en esta publicación, emplearon el término “anemia refractaria con exceso de blastos en transformación” (RAEB-t) antes de la introducción del reciente sistema de clasificación desarrollado por la OMS. Ésta es una hemopatía maligna que se caracteriza por la presencia de anemia no regenerativa, más de un 5% de blastos circulantes y entre un 20% y 30% de blastos de médula ósea [ref 34]. En la clasificación FAB (French-American-British) se sitúa dentro de las mielodisplasias. En la clasificación de la OMS, se retiró y se añadió, según la proporción de blastos de médula ósea, al síndrome mielodisplásico (<20% de blastos de médula ósea; con el acrónimo RAEB) o a la leucemia mieloblástica aguda (>20% de blastos de médula ósea) (ref 7). En esta publicación agrupamos los casos notificados (leucemia mieloblástica aguda y RAEB-t) bajo el término “leucemia mieloblástica aguda y/o mielodisplasia”.
- En dos casos el diagnóstico se realizó tras la recurrencia del cáncer de mama. Estos dos casos no se tuvieron en cuenta en el análisis, ya que no se registró el tratamiento de la recurrencia [ref 3].
- En el registro de Côte d’Or se calculó la incidencia de hemopatías malignas en 32,7 por 100.000 hombres y

- 24.9 por 100.000 mujeres. El 10% de estas hemopatías eran leucemias mieloblásticas agudas y el 5% eran leucemias linfoblásticas agudas [ref 35].
- e. La incidencia fue de 15 por 100.000 pacientes-año de seguimiento. El riesgo de leucemia mieloblástica aguda o de mielodisplasia se estimó en 1,1% a los cinco años y 1,6% después de 10 años [ref 5].
  - f. Doce (7,7%) de los 156 casos de leucemia mieloblástica aguda y/o mielodisplasia en el registro de hemopatías malignas de Côte d'Or eran de mujeres que habían tenido cáncer de mama [ref 7]. Todas habían sido tratadas con cirugía y radioterapia, y 10 habían recibido quimioterapia. La quimioterapia incluía mitoxantrone como tratamiento de primera línea en ocho casos y como tratamiento para la recidiva en un caso. En este estudio el primer caso de leucemia después de haber recibido tratamiento el cáncer de mama se registró en 1986. Subsecuentemente la proporción de estas formas de leucemia aumentó, y entre 1996-1998 representaron más de una cuarta parte de las leucemias registradas entre mujeres. Este aumento llevó a que los autores continuaran el análisis vinculando datos del registro de hemopatías malignas con datos del registro de cáncer de mama [ref 3].

#### Referencias:

1. "Antineoplastics;" and "Mitoxantrone hydrochloride". In: "Martindale The Complete Drug Referente" 34th ed, The Pharmaceutical Press, London 2005: 492 + 575-576.
2. Prescrire Rédaction "Leucémie après mitoxantrone" *Rev Prescrire* 2001;21(214): 122.
3. Chaplain G et al. "Increased risk of acute leukemia after adjuvant chemotherapy for breast cancer: a population-based study" *J Clin Oncol* 2000;18(15): 2836-2842.
4. Cutuli B et al. "Leucémies et états préleucémiques survenus après traitement d'un amcer du sein" *Presse Méd* 2000;29(3): 135-138.
5. Saso R et al. "Secondary myelodysplastic syndrome/acute myeloid leukaemia following mitoxantrone-based therapy for breast carcinoma" *Br J Cancer* 2000;83(1): 91-94.
6. Kumpulainen EJ et al. "Cancer risk after adjuvant chemo- or chemohormonal therapy of breast cancer" *Anti Cancer Drugs* 1998;9:131-134.
7. Carli PM et al. "Increase therapy-related leukemia secondary to breast cancer" *Leukemia* 2000;14(6):1014-1017.
8. Cremin P et al. "Myelodysplasia and acute myeloid leukaemia following adjuvant chemotherapy for breast cancer using mitoxantrone and methotrexate with or without mitomycin" *Ann Oncol* 1996;7:745-746.
9. Linassier C et al. "Early secondary acute myelogenous leukemia in breast cancer patients after treatment with mitoxantrone, cyclophosphamide, fluorouracil and radiation therapy" *Ann Oncol* 2000; 11: 1289-1294.
10. Pedersen-Bjergaard J et al. "Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. Cytogenetic characteristics of 115 consecutive cases and risk in seven cohorts of patients treated intensively for malignant diseases in the Copenhagen series" *Leukemia* 1993;7(12):1975- 1986.
11. Andersson M et al. "High risk of therapy-related leukemia and preleukemia after therapy with prednimustine, methotrexate, 5-fluorouradl, mitoxantrone, and tamoxifen for advanced breast cancer" *Cancer* 1990;65:2460-2464.
12. Detournignies L et al. "Therapy-related acute promyelocytic leukemia: a report on 16 cases" *J Clin Oncol* 1992;10(9):1430-1435.
13. Bonithon-Kopp C et al. "Risk of secondary leukaemia related to treatment for breast cancer" 9th annual meeting of French society of pharrnacology/26th pharmacovigilance meeting, Bordeaux *Fundam Clin Pharmacol* 2005;19:197(abstract 018).
14. Melillo LMA et al. "Acute myeloid leukemia following 3M (mitoxantrone, mitomycin and methotrexate) chemotherapy for advanced breast cancer" *Leukemia* 1997;11(12):2211-2213.
15. Philpott NJ et al. "Secondary leukaemia after MMM combined modality therapy for breast carcinoma" *Lancet* 1993;341(8855): 1289.
16. Auxenfans E et al. "Secondary acute lymphoblastic leukemia with t(4; 11): report on two cases and review of the literature" *Ann Hemato* 1992;65: 143-146.
17. Beaumont M et al. "Therapy-related acute promyelocytic leukemia" *J Clin Oncol* 2003;21(11): 2123-2137.
18. Chronowski GM et al. "Second malignancies after chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin disease" *Am J Clin Oncol* 2004;27(1): 73-80.
19. Seiter K et al. "Secondary acute myelogenous leukemia and myelodysplasia without abnormalities of chromosome llq23 following treatment of acute leukemia with topoisomerase II-based chemotherapy" *Leukemia* 2001;15:963-970.
20. Takeda K et al. "A case of therapy-related acute myeloblastic leukemia with t(16; 21)(q24; q22) after memotherapy with DNA-topoisomerase II inhibitors, etoposide and mitoxantrone, and the alkylating agent, cyclophosphamide" *Int J Hemato* 1998;67:179-186.
21. Izumi T et al. "Therapy-related leukemia with a novel 21q22 rearrangement" *Cancer Genet Cytogenet* 1996;90:45-48.
22. Todisco E et al. "Therapy-related acute myelomonocytic leukemia following successful treatment for acute promyelocytic leukemia" *Leukemia* 1995;9:1583-1585.
23. Prescrire Rédaction "Leucemie apres mitoxantrone (suite)" *Rev Prescrire* 2005;25(258): 105.
24. Ghalie RG "A study of therapy-related acute leukaemia after mitoxantrone therapy for multiple sclerosis" *Mult Scler* 2002;8:441-445.
25. Dellse B et al. "Therapy related acute myeloblastic leukaemia after mitoxantrone treatment in a patient with multiple sclerosis" *Mult Scler* 2004;10: 92.
26. Novoselac AV et al. "Acute promyelocytic leukemia in a patient with multiple sclerosis following treatment with mitoxantrone" *Leukemia* 2004;18:1561-1562.
27. Cattaneo C et al. "A case of acute promyelocytic leukaemia following mitoxantrone treatment of multiple sclerosis" *Leukemia* 2003;17:985-986.
28. Goodkin DE "Therapy-related leukemia in mitoxantrone treated patients" *Mult Scler* 2003;9: 426.

29. Heesen C et al. "Therapy-related acute myelogenous leukaemia (t-AML) in a patient with multiple sclerosis treated with mitoxantrone" *Mult Scler* 2003;9:213-214.
30. Mogenet I et al. "Acute myelogenous leukemia following mitoxantrone treatment for multiple sclerosis" *Ann Pharmacother* 2003;37(5):747-748.
31. Tanasescu R et al. "Acute myeloid leukaemia induced by mitoxantrone in a multiple sclerosis patient" *J Neurol* 2004;251:762-763 and Raduill et al. "Acute myeloid leukaemia (AML) induced by mitoxantrone" *Mult Scler* 2002;51:5127.
32. Brassat D et al. "Therapy-related acute myeloblastic leukemia after mitoxantrone treatment in a patient with MS" *Neurology* 2002;59(6):954-955.
33. Vicari AM et al. "Acute promyelocytic leukemia following mitoxantrone as single agent for the treatment of multiple sclerosis" *Leukemia* 1998;12(3):441-442.
34. Harris NL "World health organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting-Airlle house, Virginia, November 1997" *J Clin Oncol* 1999;17 (12): 3835-3849.
35. Carli PM et al. "Haematopoietic malignancies in Cote d'Or (France): a population based study" *Br J Cancer* 1986;53:811-815.

**Etoricoxib. Evite el uso de inhibidores cox-2 como analgésicos**

Traducido por Boletín y Fármacos de: Etoricoxib. Avoid using cox-2 inhibitors for pain, *Rev Prescrire* 2007;27(287):645-650.

**Resumen**

- Paracetamol es el analgésico por excelencia para el dolor articular. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), especialmente ibuprofeno, constituyen opciones de segunda línea. Los inhibidores cox-2 no son más efectivos que los AINEs tradicionales y carecen de ventajas tangibles en términos de tolerabilidad gastrointestinal. Por el contrario, exponen al paciente a un aumento del riesgo de efectos adversos cardiovasculares.
- Etoricoxib se comercializa en varios países europeos para el alivio sintomático de la osteoartritis, la artritis reumatoide y los ataques de gota.
- Muchos ensayos clínicos han evaluado etoricoxib para estas indicaciones, así como para la espondilitis anquilosante, el dolor lumbar y varios tipos de dolor agudo. Etoricoxib no es más efectivo que otros AINEs como ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco para estas indicaciones.
- Ensayos comparativos mostraron una tasa de mortalidad general más alta con etoricoxib que con naproxeno. Un análisis combinado de ensayos comparativos a largo plazo que incluyeron 5.441 pacientes, principalmente en comparación con naproxeno, mostró que etoricoxib no reduce el riesgo de perforación, úlcera o hemorragia gastrointestinal grave. De forma similar, no reduce el riesgo de eventos gastrointestinales leves en

- pacientes susceptibles: aquellos con un historial de trastornos gastrointestinales, tratamiento con aspirina, etc.
- Tres ensayos con un total de 34.701 pacientes (programa MEDAL) compararon los eventos trombóticos cardiovasculares asociados con etoricoxib y diclofenaco. En general, parece que los riesgos cardiovasculares son similares pero el riesgo trombótico puede que sea ligeramente superior con diclofenaco que con otro AINE convencional.
- Etoricoxib produjo hipertensión arterial, edema e insuficiencia cardíaca durante los ensayos clínicos. Se notificaron reacciones cutáneas graves tanto durante los ensayos clínicos como tras su comercialización, pero se desconoce su incidencia exacta. La isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450 metaboliza parcialmente etoricoxib, por lo que etoricoxib aumenta la biodisponibilidad de etinilestradiol.
- Cuando se considera un AINE, deben elegirse los fármacos con los que tengamos más experiencia, como ibuprofeno, y deben utilizarse con el régimen terapéutico aceptable más bajo (dosis diaria y duración del tratamiento). Debería evitarse el empleo de etoricoxib.

Rofecoxib y celecoxib, los primeros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que afirmaban que inhibían "selectivamente" la ciclo-oxigenasa 2 (cox-2), se comercializaron por primera vez en la década de los 90.

La evaluación clínica inicial de estos inhibidores cox-2 no aseveró las expectativas creadas por las afirmaciones de las compañías: la eficacia no fue mayor que con otro AINE, sólo se obtuvo una ligera reducción de los efectos adversos gastrointestinales y la reducción de los efectos gastrointestinales graves no fue tangible en comparación con ibuprofeno. Por el contrario, aparecieron evidencias de un aumento del riesgo de complicaciones cardíacas [1-4].

Rofecoxib, comercializado por Merck Sharp y Dohme-Chibret, fue retirado del mercado mundial en septiembre de 2004 debido a un número excesivo de eventos cardiovasculares con un incremento en la mortalidad general. Valdecoxib fue retirado del mercado en el año 2005 [5].

Otros inhibidores cox-2 permanecieron en el mercado en varios países europeos. En noviembre de 2005, un proceso consultivo concluyó que los resúmenes de las características del producto (RCP) deberían modificarse para mencionar el riesgo de efectos adversos cardiovasculares y de reacciones alérgicas cutáneas [4,6].

El primero de agosto de 2007, etoricoxib (Arcox, Merck Sharp y Dohme-Chibret) se comercializaba en el Reino Unido y Bélgica para el alivio sintomático de la osteoartritis, la artritis reumatoide y los ataques de gota. Merck Sharp y Dohme-Chibret aún no han obtenido la autorización de comercialización en Francia [a].

En vista de las opiniones contradictorias de los reguladores de la Unión Europea, decidimos examinar si, en estas indicaciones y, más generalmente, para el dolor tratado habitualmente con un AINE, etoricoxib proporciona alguna ventaja sobre ibuprofeno en términos de eficacia o seguridad.

### No más efectivo que otros AINEs

Muchos ensayos clínicos comparativos han evaluado etoricoxib [7]. En nuestro análisis de los datos de eficacia, sólo hemos incluido ensayos a doble ciego que realizaran comparaciones con ibuprofeno u otros AINEs.

**Osteoartritis: no más efectivo que ibuprofeno o diclofenaco.** Se han publicado cuatro ensayos sobre etoricoxib para el tratamiento de la osteoartritis [8-12].

En un ensayo que incluyó 528 pacientes, etoricoxib (30 mg/día) no fue más efectivo que ibuprofeno (2.400 mg/día) después de 12 semanas de tratamiento [8]. En un ensayo con 501 pacientes que recibieron tratamiento durante 12 semanas, etoricoxib (60 mg/día) no fue más efectivo que naproxeno (1 g/día) [9].

En un ensayo con 516 pacientes tratados durante 6 semanas, etoricoxib no fue más efectivo que diclofenaco (150 mg/día) [10]. Otro ensayo con 617 pacientes evaluó 3 concentraciones de dosis de etoricoxib (30 mg, 60 mg y 90 mg/día) y no pudo demostrar diferencias en la eficacia entre las dosis de etoricoxib en comparación con diclofenaco (150 mg/día) después de 8 semanas de tratamiento y después de un periodo de extensión de 46 semanas [11,12].

**Artritis reumatoide: sin evidencias.** Los dos ensayos disponibles sobre la artritis reumatoide sólo emplearon naproxeno como AINE comparador pero arrojaron resultados contradictorios. En uno de los ensayos, de 12 semanas de duración y 891 pacientes, etoricoxib (90 mg/día) no fue más efectivo que naproxeno (1 g/día) [13]. En el otro ensayo con 816 pacientes, que comparó los mismos tratamientos y las mismas dosis y duración, etoricoxib fue más efectivo que naproxeno en el criterio de valoración ACR 20% (53% de respuesta frente a 39%), pero este criterio corresponde sólo a un efecto clínico leve [14].

En resumen, el único ensayo que apoya el etoricoxib no es de gran importancia cuando se compara con los otros ensayos con hallazgos negativos.

**Ataques de gota: no es mejor que la indometacina.** En los dos ensayos disponibles, que compararon etoricoxib (120 mg/día) con indometacina (150 mg/día) durante 8 días en 189 y 150 pacientes, respectivamente, no había diferencias entre los grupos en términos de dolor asociado a los ataques de gota [15,16].

**Espondilitis anquilosante.** Un ensayo controlado con placebo que incluyó 387 pacientes con espondilitis anquilosante comparó dos concentraciones de dosis de etoricoxib (90 mg y 120 mg/día) con naproxeno (1 g/día)

durante 6 semanas [17]. Con respecto a los tres criterios de valoración (evaluación global del paciente, dolor lumbar y el índice funcional de Bath), etoricoxib fue significativamente más efectivo que naproxeno, pero la relevancia clínica de la diferencia es cuestionable (aproximadamente 10 mm en una escala análoga visual de 100 mm). Se obtuvieron resultados similares después de un total de 46 semanas.

**Dolor lumbar simple: no es mejor que el diclofenaco.**

En un ensayo de 4 semanas que incluyó 496 pacientes, etoricoxib (60 mg/día) no supuso un mayor alivio del dolor que el diclofenaco (150 mg/día) [18].

**Otros tipos de dolor agudo: sin ventajas.** Se han realizado comparaciones de etoricoxib con otros AINEs en otros tres tipos de dolor agudo asociado con dismenorrea, cirugía ortopédica y extracción dental [19-23]. En general, etoricoxib (120 mg/día) no fue más efectivo que naproxeno (hasta 1.100 mg), ibuprofeno (400 mg) o aceclofenaco (200 mg) [19-23].

**Efectos cardiovasculares adversos.** El perfil de efectos adversos de etoricoxib se basa en los datos obtenidos de varias docenas de miles de pacientes inscritos en ensayos comparativos de eficacia y en el programa MEDAL, que combinó los datos de 3 ensayos a doble ciego (MEDAL, EDGE y EDGE II) diseñados para la evaluación a largo plazo de los efectos adversos de etoricoxib (60 mg o 90 mg/día) en comparación con los efectos adversos de diclofenaco (150 mg/día) [b] [24].

**Tasa de mortalidad mayor.** De acuerdo con el informe de la FDA de Estados Unidos, la tasa de mortalidad general en los ensayos clínicos fue de 0,28 casos por cada 100 pacientes y año con placebo, 0,29 con naproxeno, 0,38 con otro AINE distinto a naproxeno, y 0,48 con etoricoxib (el análisis estadístico no se adjuntó en el informe) [25].

La mayor tasa de mortalidad con etoricoxib se explica por los fallecimientos de origen cardiovascular (0, 0,17 y 0,24 casos por cada 100 pacientes y año, respectivamente).

En el ensayo EDGE la tasa de mortalidad fue de 0,23 casos por cada 100 pacientes y año con diclofenaco frente a 0,28 con etoricoxib [25].

**Trastornos gastrointestinales: no menos eventos graves que con diclofenaco.**

El criterio de valoración principal del ensayo EDGE fue la tasa de trastornos gastrointestinales en pacientes bajo tratamiento con etoricoxib (90 mg/día) en comparación con diclofenaco (150 mg/día) [7]. El número de pacientes con al menos un trastorno gastrointestinal grave (perforación, úlcera o hemorragia) fue el mismo en ambos grupos: 1,11 casos por cada 100 pacientes y año. Tampoco se observaron diferencias al compararlo con pacientes bajo tratamiento con aspirina.

El análisis combinado de los ensayos clínicos en el programa MEDAL, con un total de 34.701 pacientes,

mostró una incidencia menor de trastornos gastrointestinales superiores (esófago, estómago y duodeno) con etoricoxib que con diclofenaco (0,67 frente a 0,97 casos por cada 100 pacientes y año) [c] [24], pero cuando sólo se tuvieron en cuenta los eventos adversos graves, la diferencia no resultó significativa (aproximadamente 0,30 casos por cada 100 pacientes y año).

La frecuencia de trastornos del tracto intestinal inferior desde el duodeno fue similar con etoricoxib y diclofenaco (aproximadamente 0,35 casos por cada 100 pacientes y año) [24].

**Trastornos gastrointestinales: no menos eventos graves que con naproxeno.** La compañía llevó a cabo un análisis combinado de los ensayos a largo plazo que incluyó un total de 5.441 pacientes [7,26]. En estos estudios se comparó principalmente etoricoxib con naproxeno.

La diferencia no fue estadísticamente significativa en términos de perforación, úlcera y hemorragia con repercusiones clínicas [7]. Sin embargo, la incidencia de todos los casos de perforación, úlcera y hemorragia fue significativamente inferior con etoricoxib que con otro AINE (un caso por cada 100 pacientes y año frente a 2,5 casos por cada 100 pacientes y año).

La diferencia no fue significativa en el subgrupo de pacientes que también recibían tratamiento con aspirina, ni en el subgrupo de pacientes con un historial de trastornos gastrointestinales.

En general, etoricoxib provocó un número ligeramente inferior de trastornos gastrointestinales, pero no redujo la frecuencia de eventos graves o de todos los eventos en los pacientes susceptibles (es decir, aquellos con un historial gastrointestinal previo o el uso concomitante de aspirina).

**Eventos tromboticos cardiovasculares: no mejor que diclofenaco.** La elección de un AINE comparador es importante a la hora de evaluar el riesgo de eventos tromboticos cardiovasculares. La Agencia Europea del Medicamento examinó todos los datos disponibles en noviembre de 2006 [27].

La mayoría de los datos sobre trastornos cardiovasculares asociados con etoricoxib se basan en los tres ensayos del programa MEDAL, que incluyen un total de 34.701 pacientes que recibieron tratamiento durante un promedio de 18 meses [28]. No había diferencias significativas entre etoricoxib y diclofenaco con respecto a los tres criterios de valoración principales: la incidencia de eventos tromboticos (aproximadamente 1,20 casos por cada 100 pacientes y año), la incidencia de trombosis arterial (aproximadamente un caso por cada 100 pacientes y año) y la incidencia de un criterio de valoración que combina el infarto de miocardio, el ACV trombotico y el fallecimiento por causa vascular (aproximadamente 0,8 casos por cada 100 pacientes y año). Se usó diclofenaco a una dosis alta (150 mg/día),

mientras que algunas veces la dosis de etoricoxib fue moderada (60 mg o 90 mg) [27]. Sin embargo, la tasa de mortalidad general siguió siendo superior con etoricoxib (0,28 frente a 0,23 casos por cada 100 pacientes y año).

**Hipertensión arterial.** Los datos sobre efectos adversos asociados a la hipertensión arterial se basan en ensayos controlados con placebo que incluyen 4.770 pacientes [7,29].

La incidencia de hipertensión fue de 2,4% con placebo, 4,1% con etoricoxib 90 mg/día, 3,6% con naproxeno y 6,6% con ibuprofeno 2.400 mg/día. La diferencia fue estadísticamente significativa en comparación con placebo para etoricoxib e ibuprofeno [7]. En el ensayo EDGE, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a hipertensión arterial fue significativamente superior con etoricoxib 90 mg que con diclofenaco (2,3% frente a 0,7%), un hallazgo que se confirmó en el programa MEDAL [7,27].

**Edema e insuficiencia cardiaca.** En este mismo grupo de 4.470 pacientes, la incidencia de edema fue de 1,8% con placebo, 3,8% con etoricoxib 60 mg, 2,7% con etoricoxib 90 mg, 2,8% con naproxeno y 5,1% con ibuprofeno [7]. La incidencia fue significativamente superior con etoricoxib 60 mg (pero no con 90 mg) y con ibuprofeno que con placebo. En el programa MEDAL, la incidencia de interrupción del tratamiento debido a edema se situó entre 0,9% y 1,9% con etoricoxib 90 mg, mientras que con diclofenaco fue entre 0,4% y 0,8% (sin análisis estadístico disponible para toda la población) [27].

En el ensayo MEDAL la incidencia de insuficiencia cardiaca fue de 0% con placebo, 0,4% con etoricoxib 90 mg, 0,1% con naproxeno y 0,2% con ibuprofeno. El programa MEDAL no mostró diferencia en la incidencia de insuficiencia cardiaca entre etoricoxib y diclofenaco [27].

**Trastornos cutáneos: algunas reacciones graves.** El RCP menciona casos de efectos adversos cutáneos graves (síndrome Lyell, síndrome Stevens Johnson, etc.) en pacientes bajo tratamiento con etoricoxib en ensayos clínicos, pero la compañía y la Agencia Europea del Medicamento han facilitado poca información detallada al respecto [4,6,7].

Los trastornos cutáneos también se notificaron tras la comercialización del fármaco en Nueva Zelanda, Inglaterra e Italia [30-32].

**Interacciones: pocos datos clínicos.** La isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450 metaboliza parcialmente etoricoxib, por lo que existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas [6].

Según el RCP, etoricoxib incrementa la biodisponibilidad de etinilestradiol en aproximadamente un 40%, un efecto que se atribuye a su efecto inhibitor de las sulfotransferasas [6]. El aumento resultante de la exposición a los estrógenos podría incrementar la

incidencia de efectos adversos como el tromboembolismo venoso [6]. Se desconoce lo que sucede si se combina etoricoxib con fármacos como salbutamol, metabolizados principalmente por sulfotransferasas [6].

Además, etoricoxib comparte las interacciones farmacodinámicas de todos los AINEs como, por ejemplo, la reducción de la efectividad de los fármacos antihipertensivos.

**Embarazo: evitar todos los AINEs.** Los AINEs están contraindicados durante el embarazo. Su ingesta durante el primer trimestre puede provocar abortos y, posiblemente, malformaciones [33]. Su ingesta durante el último trimestre puede producir el cierre prematuro del ductus arterioso, con un riesgo de hipertensión arterial, insuficiencia renal y oligoamnios [34]. En el año 2005 no había información clínica de mujeres embarazadas expuestas a etoricoxib [6].

### No utilice inhibidores cox-2

Cuando paracetamol no puede aliviar el dolor asociado con la osteoartritis, la artritis reumatoide, los ataques de gota u otros tipos de dolores óseos y articulares, es mejor escoger uno de los fármacos antiinflamatorios no esteroides con el que tengamos más experiencia, como diclofenaco, ibuprofeno o naproxeno.

Los inhibidores cox-2 provocan al menos tantos efectos adversos como los AINEs tradicionales. También parece que aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares y cutáneos, que son efectos adversos conocidos de rofecoxib y valdecoxib y posiblemente celecoxib. Los inhibidores cox-2 no comportan una disminución del riesgo de trastornos gastrointestinales graves.

A pesar de los extensos datos de evaluación, parece que etoricoxib es tan decepcionante como los otros inhibidores cox-2. En particular, etoricoxib se asoció con más fallecimientos que otros AINEs en los ensayos clínicos.

Si lo contemplamos desde el punto de vista del paciente, la extensa evaluación de etoricoxib parece una pérdida de tiempo y de recursos. De hecho, ¿por qué se ha gastado tanto dinero y energía en estudios cuyos resultados se esperaba que fueran mediocres cuando hay tantas enfermedades ignoradas virtualmente por la industria farmacéutica?

### Notas:

- A 1 de noviembre de 2007, etoricoxib no se comercializaba en Estados Unidos. En 2004 las autoridades solicitaron a la compañía más datos sobre la seguridad y la eficacia del fármaco [ref. 35,36]. El 12 de abril de 2007, el comité ad hoc de la FDA votó 20 a 1 contra la concesión de la autorización de la comercialización [ref. 37].
- Se planeó un análisis combinado de estos tres ensayos desde el comienzo de los mismos [ref. 35,36].

- Un análisis indirecto de dos meta-análisis sugiere que para la prevención de la dispepsia es más efectiva la combinación de un inhibidor de la bomba de protones con un AINE tradicional (reducción absoluta del riesgo del 9%) que la prescripción de un inhibidor cox-2 (reducción del 3,7%) [ref. 38].

### Referencias:

- Prescrire Rédaction “Les traitements symptomatiques dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde” *Rev Prescrire* 2000;20(212):806.
- Prescrire Editorial Staff “Rofecoxib” *Prescrire Int* 2000;9(50):166-169.
- Prescrire Editorial Staff “Celecoxib” *Prescrire Int* 2001;10(52):46-49.
- The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products “Committee for proprietary medicinal products (CPMP) opinion following on article 31 referral for all medicinal products containing celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib or valdecoxib” 30 April 2004: 2 pages.
- Prescrire Editorial Staff “Celecoxib still on the market?” *Prescrire Int* 2005;14(79):177-178.
- Commission Communities of the European Commission “Decision concerning the placing on the market, under Article 31 of Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council, of the medicinal products for human use which contain the active substance “Etoricoxib”” 28 novembre 2005:45pages.
- Merck Research Laboratories “Etoricoxib. FDA ACM background document” 12 January 2005:101 pages.
- Wiesenhutter CW et al. “Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial” *Mayo Clinic Proc* 2005;80(4):470-479.
- Leung AT et al. “Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial” *Curr Med Res Opin* 2002;18(2):49-58.
- Zacher J et al. “A comparison of the therapeutic efficacy and tolerability of etoricoxib and didofenac in patients with osteoarthritis” *Curr Med Res Opin* 2003;19(8):725-736.
- Gottesdiener K et al. “Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis” *Rheumatology* 2002;41(9):1052- 1061 + letters 2003;42(6):814.
- Curtis SP et al. “Etoricoxib in the treatment of osteoarthritis over 52-weeks: a double-blind, active-comparator controlled trial” *BMC Musculoskelet Disord* 2005;6:58.
- Collantes E et al. “A multinational randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis” *BMC Fam Pract* 2002;3:10.
- Matsumoto AK et al. “A randomized, controlled, clinical trial of etoricoxib in the treatment of rheumatoid arthritis” *J Rheumatol* 2002; 29(8):1623-1630.
- Rubin BR et al. “Efficacy and safety profile of treatment with etoricoxib 120 mg once daily compared

- with indomethacin 50 mg three times daily in acute gout” *Arthritis Rheum* 2004;50(2):598-606.
16. SchumacherHR et al. “Randomised double blind trial of etoricoxib and indometacin in treatment of acute gouty arthritis” *BMJ* 2002;324:1488-1492.
  17. van der Heijde D et al. “Evaluation of the efficacy of etoricoxib in ankylosing spondylitis: results of a fifty-two-week, randomized, controlled study” *Arthritis Rheum* 2005;52(4):1205-1215.
  18. Zerbini C et al. “Efficacy of etoricoxib 60 mg/day and didofenac 150 mg/day in reduction of pain and disability in patients with chronic low back pain: results of a 4-week, multinational, randomized, double-blind study” *Curr Med Res Opin* 2005;21(12):2037-2049.
  19. Malmstrom K et al. “Analgesic efficacy of etoricoxib in primary dysmenorrhea: results of a randomized, controlled trial” *Gynecol Obstet Invest* 2003;56(2):65-69.
  20. Rasmussen GL et al. “Etoricoxib provides analgesic efficacy to patients after knee or hip replacement surgery: a randomized, double blind, placebo-controlled study” *Anesth Anal* 2005;101(4):1104-1111.
  21. Malmstrom K et al. “A randomized, double-blind, parallel-group study comparing the analgesic effect of etoricoxib to placebo, naproxen sodium, and acetaminophen with codeine using the dental impaction pain model” *Clin J Pain* 2004;20(3):147-155.
  22. Chalini S and Raman U “Comparative efficacy of aceclofenac and etoricoxib in post extraction pain control: randomized control trial” *Indian J Dent Res* 2005;16(2): 47.50.
  23. Malmstrom K et al. “Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled dose-ranging study” *Clin Ther* 2004;26(5): 667-679.
  24. Laine L et al. “Assessment of upper gastrointestinal safety of etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and didofenac arthritis long-term (Medal) programme: a randomized comparison” *Lancet* 2007;369:465-473.
  25. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research “Analysis of cardiovascular thromboembolic events with etoricoxib” 17 February 2005: 31 pages.
  26. Ramey DR et al. “The incidence of upper gastrointestinal adverse events in clinical trials of etoricoxib versus non-selective NSAIDs: an updated combined analysis” *Curr Med Res Opin* 2005; 21(5):715-722.
  27. European Medicines Agency “Public CHMP assessment report for medicinal products containing non-selective non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)” 7 November 2006: 22 pages.
  28. Cannon CP et al. “Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the multinational etoricoxib and diclofenac arthritis long-term (Medal) programme: a randomised comparison” *Lancet* 2006;368:1771-1781.
  29. Curtis SP et al. “Renal effects of etoricoxib and comparator nonsteroidal anti-inflammatory drugs in controlled clinical trials” *Clin Ther* 2004;26(I):70-83.
  30. New Zealand Medicines and medical devices safety authority “Data Sheet Arcoxia” 7 July 2006. Web site www.medsafe.govt.nz accessed 20 December 2006: 11 pages.
  31. Layton D et al. “Serious skin reaction and selective cox-2 inhibitors: a case series from prescription-event monitoring in England” *Drug Saf* 2006;29(8):687-696.
  32. Atzori L et al. “Adverse cutaneous reactions to selective cyclooxygenase 2 inhibitor: experience of an Italian drug-surveillance center” *J Cutan Med Surg* 2006;10(I):31-35.
  33. Prescrire Rédaction “AINS en début de grossesse et risque de fausse couche” *Rev Prescrire* 2007;27(281):192-193.
  34. Prescrire Rédaction “Gare aux AINS en deuxième partie de grossesse” *Rev Prescrire* 2006;26(270):188-191.
  35. “Arcoxia approval delayed by FDA” 29 October 2004. Website www.anhritis.about.com accessed 16 November 2004.
  36. “More data needed for Arcoxia in the US” *Scrip* 2004;(3001):23.
  37. “FDA advisory panel nixes new Cox-2” 12 April 2007. Web site www.gooznews.com/ archives accessed 13 April 2007: 2 pages.
  38. Spiegel BM et al. “Comparing rates of dyspepsia with cyclooxygenase-2 inhibitors versus nonsteroidal anti-inflammatory drug + proton pump inhibitor combination therapy: a systematic review and meta-analysis” *Am J Med* 2006;119:448-449.

### **Ginkgo y la enfermedad de Alzheimer. Poca o ninguna diferencia con placebo**

Traducido por Boletín Fármacos de: Ginkgo and Alzheimer’s disease. Little or no difference from placebo, *Rev. Prescrire* 2007;27(286):592-594.

### **Resumen**

- Los tratamientos farmacológicos para la enfermedad de Alzheimer apenas tienen una eficacia modesta y transitoria pero pueden producir efectos adversos significativos. Este hecho motiva el estudio de otros tratamientos como los extractos de plantas.
- ¿El Ginkgo biloba (árbol de los cabellos de Venus) es más efectivo que el placebo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer? Para responder a esta pregunta, llevamos a cabo una revisión de las evidencias disponibles de acuerdo con la metodología habitual de Prescrire.
- Durante muchos años se ha utilizado el Ginkgo biloba para el tratamiento de síntomas atribuidos a una “insuficiencia cerebrovascular”, a pesar de la falta de evidencias sobre los factores causales.
- Se han publicado unos treinta ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con varios tipos de demencia, con resultados altamente inconsistentes. Cuando alguno de estos estudios demostró algún efecto sobre la capacidad cognitiva, éste fue débil y no tuvo una duración superior a los 6 meses.
- Se notificaron casos de hemorragia, por lo que es

necesario tomar precauciones, especialmente en pacientes con alto riesgo de hemorragia, como pacientes bajo tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios.

- En la práctica, parece que el extracto de Ginkgo biloba tiene poca o ninguna diferencia con placebo en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Su uso a corto plazo es aceptable bajo determinadas circunstancias, pero debe tenerse en cuenta el riesgo potencial de hemorragia.

A menudo resulta difícil distinguir entre una demencia en fase inicial de una simple pérdida de memoria. Existen varios trastornos reversibles que pueden confundirse con la demencia, como intoxicación, hematoma subdural, tumores, trastornos metabólicos o endocrinos, infecciones, depresión y deficiencia en vitaminas [1].

La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia degenerativa. El comienzo es gradual, mientras que en el caso de la demencia de origen vascular el inicio suele producirse en una forma más abrupta como consecuencia de lesiones cerebrales isquémicas o hemorrágicas [1]. Aún no existe una cura para estas formas de demencia.

En la enfermedad de Alzheimer, la efectividad de los inhibidores de la colinesterasa y del fármaco memantina es limitada y su duración se reduce a unos pocos meses en aproximadamente el 10% de los pacientes, pero los efectos secundarios son frecuentes y, en ocasiones, graves [2-5].

Esta falta de tratamientos satisfactorios abre la puerta a otras opciones terapéuticas. Por ejemplo, el extracto de la hoja del Ginkgo biloba, que se ha comercializado durante décadas para el tratamiento de un trastorno impreciso conocido como “insuficiencia cardiovascular”, y también se promociona para el tratamiento sintomático de los déficits cognitivos crónicos en personas de edad avanzada (ver el resumen).

¿El Ginkgo biloba tiene más beneficios que el placebo para estos pacientes? ¿Cuáles son sus efectos adversos? ¿Y cuál es su papel en relación a los tratamientos sintomáticos disponibles?

Para responder a estas preguntas, llevamos a cabo una revisión de la evidencia de acuerdo con nuestra metodología habitual.

### **Ginkgo biloba y la “insuficiencia cerebrovascular”: Una evidencia débil**

Desde la década de los 70, docenas de estudios y ensayos clínicos han intentado demostrar que el Ginkgo biloba alivia los síntomas de la “insuficiencia cardiovascular” [6]. Este trastorno de definición imprecisa aglutina síntomas como dificultad de concentración, mala memoria, confusión, falta de atención y mareos, los cuales se atribuyen a una deficiencia circulatoria cerebral sin evidencias sólidas.

En 1992, se publicó una revisión de la literatura que indicó que sólo 8 de los 40 ensayos disponibles siguieron una metodología aceptable, y que sólo un ensayo incluyó pacientes con déficit cognitivo documentado [7].

Una revisión sistemática realizada por el grupo Cochrane Collaboration, actualizada en el año 2007, identificó 35 ensayos clínicos aleatorios, a doble ciego, controlados con placebo, de un extracto estandarizado de Ginkgo biloba en pacientes con demencia o con trastornos cognitivos relacionados con la edad [8]. La mayoría de estos ensayos clínicos tenían un tamaño muestral pequeño y no hicieron distinción entre las distintas causas de demencia y de deterioro cognitivo. Los autores de esta revisión no examinaron la posibilidad de sesgo de publicación.

Los resultados para la mayoría de las variables de resultados estudiadas fueron altamente inconsistentes, por lo que el metanálisis sólo llegó a conclusiones débiles. En términos de rendimiento cognitivo, después de 24 semanas de tratamiento, los resultados fueron bastante similares: el meta-análisis sugirió una mejora ligera pero estadísticamente significativa del rendimiento cognitivo con Ginkgo biloba, generalmente a una dosis inferior a 200 mg/día de extracto estandarizado [8].

### **Ginkgo y la demencia: Datos conflictivos**

Una revisión sistemática publicada en el año 2000 por la Oficina de Coordinación de Evaluación Tecnológica para la Salud (*Coordinating Office for Health Technology Assessment*) de Canadá examinó los datos procedentes de tres ensayos clínicos aleatorios, controlados con placebo, sobre el uso de Ginkgo biloba en pacientes con un deterioro cognitivo pronunciado o una probable demencia [a] [9]. Uno de estos ensayos sólo incluyó pacientes con enfermedad de Alzheimer probable. Los autores de esta revisión no consideraron la posibilidad de sesgo de publicación.

La duración del tratamiento en estos tres ensayos osciló entre 12 y 52 semanas con una dosis diaria de 120 ó 240 mg de extracto estandarizado [10-12]. Los resultados de eficacia fueron diferentes en los tres ensayos [b]. Según los autores de esta revisión, el Ginkgo biloba tenía un impacto leve, si lo tuviere, sobre la mejoría clínica global pero tenía un efecto modesto sobre el rendimiento cognitivo (inferior al de los inhibidores de la colinesterasa) en pacientes con enfermedad de Alzheimer probable [9].

Un ensayo clínico posterior, controlado con placebo, evaluó el extracto del Ginkgo biloba (120 ó 240 mg/día) en 513 pacientes con enfermedad de Alzheimer probable (puntuación MMSE de 10 a 24) [13]. Después de 26 semanas de tratamiento no había una diferencia estadísticamente significativa en la capacidad cognitiva entre los grupos, según las escalas ADAS-Cog [13].

**Ginkgo comparado con inhibidores de la colinesterasa: sin evidencias sólidas.** Nuestra búsqueda de la literatura sólo identificó un ensayo clínico controlado con placebo sobre el extracto del Ginkgo biloba (160 mg/día) en comparación con donepezil (5 mg/día), un inhibidor de la colinesterasa, durante 24 semanas en 76 pacientes con demencia leve a moderada [14]. No se mostraron diferencias en la eficacia de ambos tratamientos sobre la cognición, pero el pequeño tamaño muestral del ensayo, el uso de una dosis baja de donepezil y la alta tasa de abandonos (16-23%) indican que no se puede descartar una diferencia entre los grupos de

tratamiento.

**También debe tenerse en cuenta el riesgo de hemorragia**

En el meta-análisis y en los ensayos clínicos recientes no había una diferencia estadísticamente significativa entre el Ginkgo biloba y el placebo en términos de efectos adversos. No obstante, se notificaron varios casos de hemorragia (cerebral, ocular o postoperatoria). En al menos un tercio de estos casos, el Ginkgo biloba se tomó de forma concomitante con un anticoagulante o con un fármaco que inhiba la agregación de las plaquetas (como la aspirina, el ibuprofeno).

**En la práctica, poca o ninguna diferencia con placebo**

La inconsistencia en los resultados de los ensayos clínicos publicados arroja una serie de dudas. Si el extracto del Ginkgo biloba es más efectivo que el placebo y tiene un efecto transitorio sobre el retraso del deterioro cognitivo, entonces su acción es muy modesta.

Junto con el apoyo psicosocial y otras medidas no farmacológicas, la terapia farmacológica a corto plazo a veces es aceptable. Y, dado el balance riesgo-beneficio desfavorable de los inhibidores de la colinesterasa, el extracto estandarizado del Ginkgo biloba puede ser una alternativa más segura, al menos para pacientes sin factores de riesgo hemorrágico como tratamiento con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios, fallo renal o cirugía.

**Notas:**

1. En estos ensayos la desorientación cognitiva se midió mediante tests estandarizados como el SKT (*Syndrom Kurtz Test*), que consta de una serie de pruebas psicométricas, y el MMSE (*Mini Mental State Examination*). La probabilidad de demencia se basó en las clasificaciones de enfermedades más importantes: *Internacional Classification of Disease*, 10ª revisión; DSM (la clasificación de trastornos mentales de la *American Psychiatric Association*); o los criterios del *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke* y de la *Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*.
2. Las medidas de resultados fueron cambios en las puntuaciones que se emplearon para cuantificar las funciones cognitivas, según escalas como ADAS-COG (*Alzheimer's Disease Assesment Scale*), la impresión global clínica del médico (CGIC, *Clinical Global Impresión of Changes*) y el comportamiento social del paciente (GERRI, *Geriatric Assessment by Relative's Rating Instrument*) o el comportamiento y las actividades del paciente (NAB, *Nuremberg Geriatric Observation Scale*). Una descripción sencilla de algunas de estas escalas se encuentra disponible en la referencia 16.

**Referencias:**

1. Dementia. In: Martindale The Complete Drug Reference, The Pharmaceutical Press, London. Website <http://www.medicinescomplete.com> accessed 2 May 2007: 6 pages.

2. Prescrire Editorial Staff. Anticholinesterases in Alzheimer's diseases, *Prescrire Int* 2003;12(68):230-231.
3. Prescrire Editorial Staff. Galantamine: excess mortality, *Prescrire Int* 2005;14(77):103.
4. Prescrire Rédaction. Donepezil au long cours: pas d'interet dans la maladie d' Alzheimer, *Rev Prescrire* 2004;24(256):856.
5. Prescrire Editorial Staff. Memantine, *Prescrire Int* 2003;12(68):203-206.
6. Prescrire Rédaction. Vasodilatateurs cerebraux? Tout au plus de petits psychostimulants, *Rev Prescrire* 1988;8(71):21-25.
7. Kleijnen J and Knipschild P. Ginkgo biloba, *Lancet* 1992;340:1136-1139.
8. Birks J and Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia (Cochrane Review) (last revision: 2007). In: The Cochrane Library, John Wiley and Sons, Chichester 2007; issue 2: 69 pages.
9. Wolfson C et al. Drug treatments for Alzheimer's disease. I. A comparative analysis of clinical trials, Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment 2000, Ottawa: 124 pages.
10. Kanowski S et al. Proof of efficacy of the Ginkgo biloba special extract EGb 761 in outpatients suffering from mild to moderate primary degenerative dementia of the Alzheimer type or multi-infarct dementia, *Pharmacopsychiatry* 1996;29(2):47-56.
11. Le Bars PL et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia, *JAMA* 1997;278(16):1327-1332.
12. Maurer K et al. Clinical efficacy of Ginkgo biloba special extract EGb 761 in dementia of the Alzheimer type, *J.Psychiatr Res* 1997;31(6):645-655.
13. Sdmeider LS et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of two doses of Ginkgo biloba extract in dementia of the Alzheimer's type, *Curr Alzheimer Res* 2005;2(5):541-551.
14. Mazza M et al. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study, *Eur J Neurol* 2006;13(9):981-985.
15. Prescrire Rédaction. Methodologie des essais cliniques dans les démences, *Rev Prescrire* 1995;15(148):97.
16. Prescrire Editorial Staff. Psychometric scales in dementia, *Prescrire Int* 2003;12(68):205.

**Zonisamida. Sin ventajas en la epilepsia parcial refractaria**

Traducido por Boletín Fármacos de: Zonisamide (refractory partial epilepsy): No advantage, *Rev. Prescrire* 2007;27(280):96-1/96-4.

**Resumen**

- El tratamiento de primera línea para pacientes con epilepsia parcial es la monoterapia con carbamazepina. Las opciones de tratamiento de segunda línea incluyen la monoterapia con ácido valproico, gabapentina, lamotrigina u oxocarbazepina. También hay otros fármacos antiepilépticos que pueden utilizarse en la

- terapia combinada de la epilepsia parcial refractaria.
- Zonisamida es un derivado de sulfonamida que inhibe la anhidrasa carbónica; es semejante al topiramato, un fármaco que ya ha sido aprobado para esta misma indicación en la Unión Europea.
- El ensayo clínico principal, un estudio a doble ciego de 36 semanas, comparó la adición de zonisamida o placebo al tratamiento en curso en 351 pacientes con epilepsia parcial refractaria. La tasa de respuesta (la proporción de pacientes con al menos una reducción del 50% en la frecuencia de las crisis comiciales) fue significativamente más alta con zonisamida más el tratamiento previo que con el placebo más el tratamiento previo (46,6% frente a 17,6%). Una comparación indirecta sugiere que no es mejor que el tratamiento con un fármaco antiepiléptico de segunda línea.
- Los resultados de otros tres ensayos clínicos controlados con placebo de combinaciones de fármacos de tercera línea en un total de 499 pacientes tratados durante 12 semanas fueron similares.
- Los efectos adversos principales observados con zonisamida son semejantes a los de topiramato: trastornos neuropsicológicos y trastornos por la inhibición de la anhidrasa carbónica (cálculos renales, reducción de la transpiración e hipertermia). También presenta otros efectos adversos, incluyendo un riesgo de erupción cutánea grave.
- El perfil de interacciones es complejo. Existe un riesgo de interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros inhibidores de la anhidrasa carbónica.
- En Francia, el tratamiento con zonisamida tiene un coste aproximado casi 20 veces superior que el tratamiento con carbamazepina o ácido valproico.
- Zonisamida no posee ventajas terapéuticas sobre otros fármacos antiepilépticos disponibles para la terapia combinada de la epilepsia parcial.

El tratamiento de preferencia para pacientes con epilepsia parcial es la monoterapia con carbamazepina. Cuando este tratamiento es ineficaz o se tolera mal, las opciones de tratamiento de segunda línea incluyen la monoterapia con ácido valproico, fenitoína, gabapentina, lamotrigina, topiramato u oxcarbazepina. El tratamiento de tercera línea consiste en una combinación de dos de estos fármacos antiepilépticos más, si es necesario, tiagabina o levetiracetam.

Zonisamida (Zonegan, Eisai) es un derivado de sulfonamida que inhibe la anhidrasa carbónica [1,2]. Su historia industrial es larga, compleja e instructiva.

Su aprobación se solicitó por primera vez en Estados Unidos en el año 1982; zonisamida pareció efectiva en la epilepsia refractaria, pero cuando se notificaron casos de cálculos renales en el 2,5% de los pacientes, se retiró la solicitud de permiso de comercialización en Estados Unidos [3]. Su desarrollo continuó en Japón, donde se concedió su aprobación en 1989 [3]. A finales de la década de los 90, el fabricante presentó una nueva solicitud de comercialización en EE.UU., junto con una solicitud inicial en Europa, que se basó en 3 ensayos clínicos controlados con placebo [2-4]. El

fármaco se aprobó en el año 2000 en EE.UU. para el tratamiento de la epilepsia parcial refractaria. La aprobación se rechazó inicialmente en Europa porque la Agencia Europea consideró que las medidas de resultados empleadas en los 3 ensayos no se correspondían con las que la Agencia recomendaba para los ensayos clínicos con antiepilépticos [5]. La autorización de comercialización en Europa se concedió finalmente en 2005 tras la realización de un cuarto ensayo controlado con placebo, para utilizarlo como terapia combinada en “adultos con epilepsia parcial, con o sin generalización secundaria.”

A comienzos de 2007, ¿hay evidencias de que el balance riesgo-beneficio de zonisamida sea algo mejor que el de otros fármacos antiepilépticos disponibles?

### Sin ventajas de eficacia demostradas

La evaluación clínica de zonisamida proviene principalmente los 4 ensayos clínicos controlados con placebo mencionados anteriormente [2-4]. Estos ensayos incluyeron pacientes con epilepsia parcial que recibieron tratamiento con zonisamida además del tratamiento en curso que no estaba dando los resultados esperados. No se han realizado ensayos que comparen la monoterapia de primera línea ni ensayos comparativos frente a otras combinaciones antiepilépticas.

**Un ensayo de 36 semanas.** Este ensayo controlado con placebo, de asignación aleatoria, a doble ciego, incluyó 351 pacientes con edades comprendidas entre los 12 y 77 años que padecían epilepsia parcial, con o sin generalización secundaria, y que experimentaban crisis comiciales a pesar del tratamiento con uno, dos o tres fármacos antiepilépticos [2,6].

Los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a uno de los cuatro grupos de tratamiento posibles para la recepción de zonisamida 100 mg/día, zonisamida 300 mg/día, zonisamida 500 mg/día o placebo, además del tratamiento en curso que recibían. La dosis se ajustó de forma gradual durante 18 meses y posteriormente permaneció estable hasta la finalización del ensayo, para una total de 36 semanas de tratamiento.

El número de crisis comiciales mensuales en el momento de la inscripción osciló entre 0 y 459 para las crisis parciales simples, 0 y 153 para las crisis parciales complejas y 0 y 81 para las crisis con generalización secundaria [6]. En el análisis de los grupos por intención de tratar, la reducción del número medio de crisis comiciales a las 4 semanas fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento de 300 mg de zonisamida más tratamiento previo (38,5%) y en el grupo de 500 mg de zonisamida más tratamiento previo (46,1%) que en el grupo de placebo más tratamiento previo (17,4%) [6].

El porcentaje de pacientes con al menos una reducción del 50% en la frecuencia de crisis comiciales (pacientes con respuesta) fue significativamente mayor con zonisamida más tratamiento previo que con placebo más tratamiento previo, pero sólo en el grupo que recibió tratamiento con zonisamida 500 mg/día (46,6% frente a 17,6%).

No se han realizado comparaciones directas con otros fármacos antiepilépticos. Sin embargo, con el antiepiléptico pregabalina (examinado anteriormente por *Prescrire*) la tasa de respuesta fue de aproximadamente el 50% con 600 mg de pregabalina más tratamiento previo frente a menos del 10% con placebo más tratamiento previo [7]. No parece que zonisamida sea más efectiva que otros fármacos antiepilépticos que se comercializan en la actualidad.

Se han realizado varios análisis de subgrupos post hoc. Estos análisis sugirieron que zonisamida 500 mg/día, junto con el tratamiento en curso, también resultaría efectiva para las formas complejas de epilepsia parcial. Sin embargo, no se estratificó la población de estudio en el momento de iniciarse este estudio comparativo y los análisis post hoc de este tipo sólo pueden utilizarse para generar hipótesis que deben comprobarse en ensayos diseñados de forma específica.

**Un metanálisis de tres ensayos.** Tres ensayos clínicos controlados con placebo evaluaron la adición de zonisamida al tratamiento en curso. Los resultados se incluyeron en la solicitud inicial de comercialización en Europa y constituyeron la base del metanálisis que realizó el grupo Cochrane Collaboration. Los tres ensayos incluyeron 203, 152 y 144 pacientes, respectivamente, los cuales recibieron tratamiento durante un total de 12 semanas [9-11]. Según el análisis de los resultados más favorables, la tasa de respuesta fue significativamente mayor con zonisamida más tratamiento previo que con placebo más tratamiento previo (45,7% frente a 16,1%). En general, la dosis de zonisamida se situó entre 200 y 600 mg/día, pero estos ensayos no mostraron una relación dosis-efecto.

#### **Cálculos renales, hipertermia y reacciones de hipersensibilidad**

Zonisamida pertenece al grupo de las sulfonamidas y, por lo tanto, está contraindicada en pacientes alérgicos a la sulfonamida [1].

También es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, como acetazolamida, lo que supone un riesgo potencial de trastornos electrolíticos, hipertermia, trastornos renales (especialmente cálculos renales) y reacciones de hipersensibilidad [12].

Además, la mayoría de los fármacos antiepilépticos se asocian con trastornos neuropsicológicos.

Durante los ensayos clínicos, 1.207 pacientes de al menos 12 años recibieron tratamiento con zonisamida además del tratamiento en curso [2]. En los ensayos controlados con placebo, el 19,9% de los pacientes interrumpieron el tratamiento con zonisamida debido a los eventos adversos frente al 11,1% de los pacientes que tomaron placebo.

**Trastornos neuropsicológicos.** En el ensayo clínico de 36 semanas, el número de pacientes que experimentaron eventos adversos neuropsicológicos fue superior con el tratamiento con zonisamida más tratamiento previo que con placebo más tratamiento previo [6]. Entre estos eventos se incluyeron mareos (11,9% con zonisamida 500 mg/día

frente a 2,5% con placebo) y somnolencia (14,4% frente a 2,5%). Estos eventos adversos también se observaron en los tres ensayos controlados con placebo de 12 semanas [13].

Otros eventos adversos observados en estos ensayos incluyeron ataxia (16,7% frente a 5,7%), irritabilidad (11,5% frente a 5,2%), disartria (7,8% frente a 2,2%), depresión (7,4% frente a 3,0%), pérdida de memoria (7,1% frente a 2,2%), confusión (5,6% frente a 1,3%), y parestesias (4,8% frente a 1,3%).

**Cálculos renales.** Se diagnosticaron cálculos renales en 59 de los 1.207 pacientes tratados (6%) y 12 pacientes experimentaron manifestaciones clínicas (expulsión de los cálculos o síntomas). El tiempo medio de inicio de estos síntomas fue de 22 meses tras el comienzo del tratamiento [2]. En estos tres ensayos de 12 semanas, 20 de los 501 pacientes desarrollaron cálculos renales [13]. El riesgo de cálculos renales pareció ser 5 a 9 veces más alto con zonisamida que en la población general [1].

**Hipertermia y reducción de la transpiración.** Durante el monitoreo clínico se notificó una reducción de la transpiración en tres pacientes y un paciente padeció insolación [2]. La tasa de informes espontáneos de hipertermia durante los 11 primeros años de comercialización en Japón se estimó en un caso por cada 10.000 pacientes/año, y la tasa durante el primer año de comercialización en Estados Unidos fue de 12 casos por cada 10.000 pacientes/año. Es probable que estas tasas sean superiores debido a un número de notificaciones inferior al real [14].

Parece que la incidencia de hipertermia y de reducción de la transpiración es mayor en niños, con un caso por cada 285 pacientes/año en los ensayos clínicos japoneses [14].

**Erupciones cutáneas y reacciones de hipersensibilidad.** Treinta de los 1.207 pacientes que recibieron tratamiento con zonisamida desarrollaron reacciones de hipersensibilidad (principalmente urticaria) y 101 pacientes desarrollaron erupciones cutáneas de gravedad variable, incluyendo casos del síndrome Stevens Johnson [2].

**Interacciones complejas.** La isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450 metaboliza parcialmente zonisamida. Su efecto inhibitorio sobre este citocromo aparenta ser débil y no parece que tenga ninguna repercusión clínica en las dosis terapéuticas.

Los inductores enzimáticos, como carbamazepina, fenitoína y fenobarbital, aceleran el metabolismo de zonisamida, por lo que resulta necesario hacer un ajuste de la dosis, mientras que aparentemente los inhibidores enzimáticos tienen poco efecto.

En un estudio compuesto por 37 mujeres, zonisamida no afectó a la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados [15].

De acuerdo con el resumen de las características del producto, no hay datos suficientes que descarten la posibilidad de interacciones farmacodinámicas con

inhibidores de la anhidrasa carbónica como topiramato [16].

La combinación de zonisamida con otros fármacos que pueden inducir la aparición de litiasis incrementa el riesgo de cálculos renales [16].

### No representa un progreso claro

En pacientes con epilepsia parcial, el ensayo principal controlado con placebo mostró que la adición de este fármaco al tratamiento en curso reducía la frecuencia de crisis comiciales en un 50% en aproximadamente la mitad de los pacientes. Una comparación indirecta (poco fiable pero justificada dada la ausencia de ensayos comparativos) sugiere que zonisamida no es más efectivo que otros fármacos antiepilépticos empleados para el tratamiento de la epilepsia parcial refractaria.

El perfil de efectos adversos de zonisamida es similar al perfil típico de otros fármacos antiepilépticos: predominan los trastornos neuropsicológicos y existe un riesgo adicional de trastornos relacionados con la inhibición de la anhidrasa carbónica (reducción de la transpiración, insolación), así como un riesgo de reacciones de hipersensibilidad relacionado con la estructura química de los fármacos de la familia de las sulfonamidas.

En resumen, en la actualidad existen suficientes fármacos antiepilépticos disponibles para el tratamiento de la epilepsia parcial refractaria; zonisamida no posee ventajas terapéuticas probadas y no debería emplearse.

### Referencias:

1. Zonisamide. In: Martindale The Complete Drug Reference, 34th ed., *The Pharmaceutical Press*, London 2005: 384-385.
2. European Medicines Agency - CHPM “European public assessment report (Rev 4) - zonisamide. Scientific discussion”: 38 pages, published on the EMEA website on 19 December 2006.
3. U.S. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research “Application number 20-789. Medical review” 27 February 1998: 107 pages.
4. U.S. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research “Application number 20-789. Statistical review” 18 February 1998: 25 pages.
5. European Medicines Agency - CPMP “Note for the guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of epileptic disorders” London, 16 November 2000: 12 pages.
6. Brodie MJ et al. “Dose-dependent safety and efficacy of zonisamide: a randomized, double-blind, placebo-controlled study in patients with refractory partial seizures” *Epilepsia* 2005;46 (1):31-41.
7. Prescrire Editorial Staff “Pregabalin” *Prescrire Int* 2005;14(80):203-206.
8. Chadwick DW and Marson AG “Zonisamide add-on for drug resistant partial epilepsy” (Cochrane Review). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2005; issue 2: 15 pages.
9. Faught E et al. “Randomized controlled trial of zonisamide for the treatment of refractory partial-onset seizures” *Neurology* 2001; S(10):1774-1779.
10. Sackellares JC et al. “Randomized, controlled clinical trial of zonisamide as adjunctive treatment for refractory partial seizures” *Epilepsia* 2004;45(6):610-617.
11. Schmidt D et al. “Zonisamide for add-on treatment of refractory partial epilepsy: an European double-blind trial” *Epilepsy Res* 1993;IS:67-73.
12. “Acetazolamide”. In: Martindale The Complete Drug Reference 34 ed, *The Pharmaceutical Press*, London 2005: 849-851.
13. U.S. Food and Drug Administration. Center for drug evaluation and research “Application number 20-789. Safety review of the zonisamide” 24 February 1998: 48 pages.
14. Elan Pharmaceuticals “Important drug warning” June 2002: 2 pages.
15. Griffith SG et al. “Effect of zonisamide on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination ethinylestradiol-norethindrone oral contraceptive in healthy women” *Clin Ther* 2004;26(12):2056-2065.
16. Commission européenne “Résumé des caractéristiques du produit – Zonégran” 24 November 2006: 37 pages.

## Retiros del mercado

### Veraliprida (Agreal): Retiro del mercado. Uruguay y Argentina

Editado por Boletín Fármacos de: Patricia Madrid, Uruguay: MSP retiró píldora recetada para síntomas de menopausia, *El Observador* (Uruguay), 20 de enero de 2008; ANMAT suspende Veralipral, *Comunicado de prensa de ANMAT*, 6 de marzo de 2008.

Luego de que una paciente denunciara su caso ante el Ministerio de Salud Pública de Uruguay en septiembre de 2007, las autoridades sanitarias decidieron, un mes más tarde, sacar de circulación el medicamento veraliprida, un neuroléptico benzamídico indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. No hay información sobre cuántas mujeres llegaron a consumirlo en Uruguay.

Hasta junio de 2005, veraliprida estaba autorizada en España pero a raíz de notificaciones de efectos secundarios graves en el sistema nervioso, las autoridades decidieron retirar la autorización de comercialización. En julio de 2007, la Agencia Europea de Medicamentos recomendó la discontinuación gradual y el reemplazo de la medicación en las pacientes que estuvieran bajo tratamiento [a].

La que hizo la denuncia ante las autoridades uruguayas es una mujer que a los 50 años comenzó con los primeros síntomas de la menopausia. Era el año 2002 y fue a consultar con su ginecólogo en la mutualista donde se atendía, quien le dio a tomar Agreal (veraliprida), un medicamento que “compensaría” los cambios que estaba sufriendo su cuerpo. Lo tomó durante tres años hasta convertirse en una “adicta”, contó esta mujer al El

Observador. Reiterados intentos de suicidio, problemas de tiroides, depresión, pérdida de vista, colesterol, problemas estomacales; fueron varias las secuelas que le atribuye al consumo del fármaco, y dice que por ello “jamás volverá a ser la de antes”. La mujer estaría por iniciarle un juicio al laboratorio local que importaba Agreal, la píldora que a nivel mundial dejó miles de afectadas.

En el caso de Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), comunicó a la población que, mediante la Disposición 1208/08, ha dispuesto la cancelación de los certificados de las especialidades medicinales que contienen veraliprida, sola o en combinación. La ANMAT en el año 2005 ya había realizado advertencias en relación con posibles casos de depresión asociados a su uso.

Teniendo en cuenta los antecedentes y el seguimiento efectuado por el Departamento de Farmacovigilancia, en cuanto a la información de seguridad de este medicamento, y en consenso con el único laboratorio que comercializa el producto, la Dirección de Evaluación de Medicamentos recomendó la cancelación del certificado N° 35.838 correspondiente a la especialidad medicinal denominada

Veralipral (veraliprida) y Veralipral T (veraliprida, bromacepam), propiedad de la firma Finadiet.

La ANMAT recomienda a aquellas personas que se encuentran bajo tratamiento, no consumir este medicamento bajo cualquier modalidad, y consultar con su médico sobre la conducta a seguir.

*Nota de los editores:*

- a. Ver “Veraliprida: La EMEA recomienda la suspensión de productos medicinales que la contengan” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(4); y para más información, se recomienda consultar en el Boletín Fármacos (BF): “Veraliprida (Agreal): Suspensión de su comercialización en España” en la Sección Advierten del BF 2005;8(3); “Veraliprida (Agreal): Normas en síndromes de retirada. España” en la Sección Advierten del BF 2005;8(5); “España: Demandas contra Sanofi-Aventis por su fármaco Agreal” en la Sección Ética y Derecho del BF 2006;9(4); y “España: Un juez desestima la tercera demanda de 127 mujeres que tomaron Agreal (veraliprida)” en la Sección Ética y Derecho de este número del BF.

## Reacciones adversas e interacciones

### **Bevacizumab: Problemas neurológicos graves y perforaciones nasales**

Traducido por Boletín Fármacos de: Bevacizumab: serious neurological disorders and nasal perforations, *Rev Prescrire* 2006;26(278):827.

La lista de reacciones adversas al bevacizumab sigue creciendo, lo último que se ha añadido son: leucoencefalopatía posterior reversible y perforación del septum nasal.

En septiembre 2006 la FDA, a través de una circular enviada por Genentech, advirtió que se habían documentado casos de leucoencefalopatía posterior reversible durante la realización de ensayos clínicos con bevacizumab y en los informes de reacciones adversas tras su comercialización. Bevacizumab es un citotóxico que actúa sobre el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) [1,2].

*Serios trastornos del sistema nervioso central.* Estos problemas aparecieron entre las 16 horas y el año de haber iniciado el tratamiento con bevacizumab, e incluyeron los siguientes síntomas: dolor de cabeza, convulsiones, trastornos visuales (incluyendo ceguera) y alteraciones de la conciencia.

Generalmente los síntomas se resolvieron a los pocos días, pero algunos pacientes sufrieron secuelas neurológicas.

Se trata de un síndrome raro, en el que se asocian los derrames de capilares cerebrales con hipertensión arterial, retención de agua y los efectos citotóxicos del medicamento en el endotelio vascular [1,2].

*Perforación del septum nasal.* Desde que se comercializó el

bevacizumab se han documentado siete casos de perforación del septo nasal [1]. Son reminiscencias de los casos de perforación gastrointestinal y de atrasos en la cicatrización de las heridas quirúrgicas en pacientes tratados con bevacizumab [3].

Un estudio clínico (AVANT) se suspendió por haberse presentado un número elevado de muertes súbitas después de haber inscrito a 3450 pacientes con cáncer de colon [4]. El estudio se reinició pero con una vigilancia más estricta de la aparición de eventos cardíacos.

En la práctica. El riesgo de efectos adversos severos, no relacionados con el cáncer, tiene un impacto significativo en el balance riesgo-beneficio del bevacizumab.

*Referencias:*

1. US. Food and Drug Administration “Important drug warning regarding Avastin<sup>o</sup> (bevacizumab)” September 2006. Website <http://www.fda.gov> accessed 4 October 2006:2 pages.
2. Glusker P et al. “Reversible posterior leucoencephalopathy syndrome and bevacizumab” *N Engl J Med* 2006;354(9):980-981.
3. Prescrire Editorial Staff “Bevacizumab” *Prescrire Int* 2006; 15(83):94-97.
4. Genentech “Recruitment to resume in Avastin international phase III trial (Avant) in early-stage colon cancer” 22 May 2006: 3 pages.

*Nota de los editores:* Ver “Bevacizumab: Asociado a encefalopatía hipertensiva, perforación del septum nasal y síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible (SLPR) EE.UU. y Canadá” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2006;9(5).

**Corticoides inhalados: Efectos adversos en la piel**

Traducido por Boletín Fármacos de: Cutaneous adverse effects of inhaled steroids, *Rev Prescrire* 2007;27(279):25.

El consumo de esteroides por vía oral puede dañar la piel. También se han documentado casos de adelgazamiento de la piel y aparición de hematomas tras el consumo de esteroides inhalados.

Un ensayo clínico aleatorio, controlado y de doble ciego en el que se utilizó triamcinolone para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica provee información útil sobre la frecuencia con que ocurren este tipo de eventos.

El 11,2% de los pacientes tratados con triamcinolone experimentó hematomas con el esteroide y 3,7% con el placebo, mientras que el 2,4 y 0,5% respectivamente sufrieron atraso en el cierre de las heridas quirúrgicas. Estos efectos adversos de tipo cutáneo fueron dependientes de la dosis y empeoraron con la edad.

El uso de corticoesteroides por inhalación no impide que se produzcan efectos adversos en lugares distantes de las vías aéreas. Esta es una de las razones para utilizar la dosis mínima efectiva de corticoides por inhalación, especialmente en la población adulta mayor.

Los esteroides por vía oral pueden ocasionar problemas de la piel incluyendo acné, adelgazamiento, hematomas, hipertrichosis, atrasos de la cicatrización y estrías [1,2]. La administración de esteroides por vía inhalada no evita que aparezcan efectos adversos lejos de las vías aéreas, incluyendo efectos cutáneos [2]. Los resúmenes de las características de los esteroides inhalados que se comercializan en Francia mencionan el adelgazamiento de la piel y la aparición de hematomas [3]. Un ensayo clínico ha permitido cuantificar este riesgo.

*Un ensayo clínico controlado con placebo y de doble ciego que utilizó triamcinolone.* Este ensayo clínico se realizó en EE.UU. y comparó triamcinolone inhalado con placebo en 1116 pacientes de entre 40 y 69 años (media de 56) con enfermedad pulmonar obstructiva crónica entre leve y moderada (COPD). A estos pacientes se les dio seguimiento entre 3,5 y 4,5 años [a] [4].

Los pacientes fueron interrogados cada tres meses acerca de sus síntomas respiratorios y sobre la aparición de posibles reacciones adversas de tipo cutáneo. También se tuvieron en cuenta los niveles de seguimiento del tratamiento médico. Se animó a los pacientes para que informasen sobre la aparición de cambios en la piel, especialmente eritema, acné, hematomas, y atraso en el cierre de los cortes y heridas [4].

A los 18-24 meses de seguimiento, los pacientes respondieron un cuestionario cada seis meses sobre las reacciones cutáneas desde su última consulta (eritema, piel seca, hematomas etc.). También se tuvo en cuenta la exposición a la luz solar, la utilización de protector solar, el consumo de aspirina y de antiinflamatorios no esteroideos [b] [4].

*Problemas de salud que dependen de la dosis y son más frecuentes en los adultos mayores.* Se obtuvieron resultados de 1.086 pacientes que mostraron efectos adversos de tipo cutáneo como hematomas y atrasos en la cicatrización en cualquier parte del cuerpo, y se documentó que fueron más frecuentes en pacientes tratados con triamcinolone a una dosis superior a 600 µg diarios y especialmente cuando se utilizaba la dosis recomendada en este estudio de 1200 µg diarios.

Entre los pacientes que cumplieron con el tratamiento [c] (54,7% del grupo tratado con triamcinolone y 59,6% del grupo placebo) el 11,2% de los tratados con triamcinolone presentaron hematomas comparado con 3,7% de los pacientes en el grupo placebo ( $p < 0,0001$ ); y 2,4% de los pacientes en el grupo tratado con triamcinolone experimentó atraso en la curación de las heridas comparado con 0,5% en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ) [4]. El riesgo de atraso en la cicatrización fue más de cuatro veces superior entre los pacientes de 56 años y mayores [d].

No hubo diferencia estadísticamente significativa para otros efectos adversos de tipo cutáneo, incluyendo eritema y acné.

En resumen. Los resultados de triamcinolone se pueden aplicar a todos los corticoides inhalados. Confirman los efectos adversos de tipo cutáneo de los esteroides inhalados, especialmente cuando se utilizan en dosis elevadas. Esta es la razón por la que se deben utilizar las dosis mínimas efectivas de esteroides inhalados, especialmente en pacientes mayores.

**Notas:**

- Según el libro de texto de farmacología clínica Martindale, las dosis elevadas de triamcinolone acarrearán un mayor riesgo de miopatía proximal que otros esteroides, y la retención de sodio es menor que cuando se utiliza prednisolona. No se menciona ningún riesgo cutáneo. Por vía inhalada (como en el caso del asma), la dosis usual es de 600 a 800 µg al día [ref 5].
- En este ensayo, la exposición a la luz no aumentó el riesgo de hematoma. El 87,7% de los pacientes que experimentaron efectos adversos de tipo cutáneo y el 78,8% del resto de los pacientes habían consumido aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) ( $p = 0,001$ ). Los pacientes incluidos en el grupo placebo tenían más posibilidades que los pacientes en el grupo tratado con triamcinolone de consumir aspirina o un AINE (11,4% y 9,6% respectivamente) [ref 4].
- Los pacientes que siguieron el tratamiento fueron aquellos que consumieron al menos la mitad de la dosis de triamcinolone durante el periodo del estudio, y para ello se pesaron los inhaladores al principio y al final del ensayo clínico [ref 4].
- En este ensayo se estudiaron otros aspectos en subgrupos de pacientes (el eje hipotálamo-pituitario en 221 pacientes y la densidad ósea en 412 pacientes) al terminar el ensayo clínico, y al año y tres años de haberse terminado el estudio. Los resultados demostraron que no había relación entre la aparición de hematomas y el grado de alteración del eje hipotálamo-pituitario o el grado de desmineralización del hueso [ref 4].

*Referencias:*

1. Prescrire Rédaction, 18-1-5 Patients sous corticoïde, *Rev Prescrire* 2006;26(278, Drug Interactions supplement):143-146.
2. Adverse effects of corticosteroids and their treatment - Effects on the skin. In: Martindale The complete drug referente, The Phamaceutical Press, London. Website <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current> accessed 15 November 2006:1 page.
3. French datasheet compendium, Dictionnaire Vidal, Vidal, Issy-les-Moulineaux 2006.
4. Tashkin DP et al. Skin manifestations of inhaled corticosteroids in COPD patients. Results from Lung Health Study II, *Chest* 2004;126(4):1123-1133.
5. Triamcinolone. In: Martindale The complete drug referente, The Pharmaceutical Press, London. Website <http://www.medicinescomplete.com/mc/martindale/current> accessed 15 November 2006: 9 pages.

**Esteroides, tratamiento inmediato de neonatos prematuros: Secuelas neurológicas**

Traducido por Boletín Fármacos de: Early treatment of premature infants with steroids: neurological sequelae, *Rev Prescrire* 2007;27(280):109-110.

- Durante más de 30 años se ha prescrito de forma rutinaria la administración de un esteroide a los neonatos prematuros durante sus primeros días de vida.
- Se ha descrito un número de efectos adversos inmediatos y los estudios de seguimiento de los prematuros hasta los 3 años de edad han aumentado las sospechas de secuelas neurológicas.
- Se realizó seguimiento hasta los 8 años de 146 niños que participaron en un ensayo aleatorio, controlado con placebo, sobre la terapia con esteroides sistémicos en el periodo postnatal inmediato.
- La altura media fue inferior en el grupo tratado con dexametasona que en el grupo control con placebo (121-122cm, según el sexo, frente a 124-126cm) y la circunferencia craneal media también fue inferior (49,8cm frente a 50,6cm).
- Las puntuaciones en varios tests motores y cognitivos, así como algunos exámenes escolares, fueron inferiores en los niños expuestos a dexametasona.
- La presencia de discapacidades fue más frecuente en el grupo expuesto a dexametasona (28 de 72 niños frente a 16 de 74 del grupo control;  $p < 0,05$ ).
- Estos datos confirman los efectos adversos neurológicos del tratamiento prolongado con esteroides sistémicos en el periodo postnatal inmediato de los neonatos prematuros. Dicho régimen de esteroides no debería utilizarse más en este contexto.

El tratamiento con esteroides, tanto antes como después del nacimiento del neonato prematuro, sigue siendo habitual. Poco a poco el balance riesgo-beneficio está más claro y parece que varía en situaciones diferentes.

La administración de esteroides a la madre algunos días antes del parto reduce la morbilidad y la mortalidad de los

neonatos antes de la semana 34 de embarazo con la presencia de efectos adversos conocidos y aparentemente aceptables [1].

Durante más de 30 años, la administración de esteroides a los neonatos prematuros con trastornos respiratorios graves ha sido una práctica protocolizada [2-4]. Unos 20 ensayos clínicos de metodología sólida, que incluyen un total aproximado de 3.000 neonatos prematuros, aportan datos sobre la administración de esteroides durante los 4 primeros días de vida [2]. Un meta-análisis de estos ensayos concluyó que los esteroides eran beneficiosos a corto plazo al reducir la incidencia de displasia broncopulmonar y facilitar la extubación [2].

Sin embargo, se determinó que este tratamiento tenía un balance riesgo-beneficio negativo debido a los efectos adversos a corto plazo observados durante estos ensayos. Ahora el seguimiento a largo plazo también ha revelado un impacto negativo sobre el desarrollo neurológico de estos niños.

*A corto plazo: muchos efectos adversos*

El análisis de los ensayos clínicos a corto plazo ha demostrado que los neonatos prematuros que han recibido tratamiento con esteroides son más propensos que los pertenecientes al grupo control a desarrollar trastornos gastrointestinales graves (hemorragia gastrointestinal, perforación intestinal), así como hipertensión arterial y trastornos metabólicos glucémicos. También se ha notificado un crecimiento en altura y de circunferencia craneal más lento, como así también hipertrofia cardiomiopática [2,5-7].

Los ensayos aleatorios, controlados con placebo, a menudo con un número reducido de neonatos participantes, reflejaron la posibilidad de trastornos neurológicos en los niños, a los cuales se realizó seguimiento hasta la edad de 1 a 4 años [2,8-12].

Los nuevos datos a largo plazo confirman estos riesgos [a,b].

*Ocho años de seguimiento de una población de estudio controlada con placebo*

Entre 1992 y 1995 se llevó a cabo un ensayo aleatorio en 6 hospitales asiáticos [13]. El ensayo inicial a doble ciego incluyó 262 neonatos prematuros con un peso al nacer entre 500g y 1.999g (media aproximada de 1.400g). Todos los neonatos recibieron ventilación mecánica en las 6 primeras horas tras el nacimiento [13,14]. Dentro de las 12 primeras horas tras el nacimiento se les administró un placebo o 0,25 mg de dexametasona por kilogramo de peso dos veces al día durante siete días. La dosis de dexametasona se redujo en forma gradual durante 28 días.

La tasa de mortalidad fue alta y similar en ambos grupos (aproximadamente 30%); sólo 159 niños alcanzaron la edad escolar [c] [14].

Se realizó seguimiento de 146 niños (72 en el grupo dexametasona y 74 en el grupo placebo), lo que representa un 92% de los sobrevivientes, hasta una edad media de 8

años [13]. Las evaluaciones incluyeron: examen funcional por un fisioterapeuta, evaluación del rendimiento escolar por un profesor “especialmente formado”, examen físico y neurológico por un neurólogo pediatra y una entrevista con la madre [d]. Los evaluadores no conocían la asignación del tratamiento.

*Crecimiento más lento.* La altura media de los niños en el grupo dexametasona fue significativamente inferior: 122,8cm en niños (frente a 126,4cm) y 121,3cm en niñas (frente a 124,7cm) ( $p<0,05$ ). La circunferencia craneal media también fue significativamente inferior (49,8cm frente a 50,6cm;  $p<0,05$ ).

*Resultados inferiores en los tests de habilidades motoras.* Los niños expuestos a dexametasona mostraron habilidades motoras inferiores: el doble de niños tuvieron puntuaciones inferiores a un quinto percentil para su edad (40% en el grupo dexametasona, 20% en el grupo control) ( $p=0,01$ ) (13). La coordinación motora también fue peor, así como la percepción visual y la coordinación mano-ojo.

No hubo diferencias en la incidencia de trastornos visuales y auditivos en ambos grupos.

*Puntuaciones inferiores para las habilidades cognitivas.* Las puntuaciones del coeficiente de inteligencia (IQ), tanto global como en los subanálisis verbales y no verbales, fueron inferiores en el grupo dexametasona que en el grupo placebo (78 puntos frente a 84 puntos) [13]. Las puntuaciones de velocidad, concentración y organización (evaluadas en la misma escala) también fueron inferiores en el grupo expuesto al esteroide.

El mismo número de niños en cada grupo asistió a una escuela de educación especial. Los niños en el grupo dexametasona presentaron puntuaciones inferiores en aritmética, transcripción fonética y gramática. Por el contrario, no había diferencias en los resultados de comprensión verbal, comprensión auditiva, comprensión escrita, discriminación semántica, análisis verbal o capacidad de adaptación.

*Discapacidad general mayor.* Los autores definieron la discapacidad como la presencia de parálisis cerebral, el estado cognitivo inferior al quinto percentil para la edad, la necesidad de audifonos y/o una agudeza visual inferior a 20/60 [13]. En el grupo dexametasona más niños tuvieron una o más de estas discapacidades, con 28 niños afectados (39%) frente a 16 niños en el grupo placebo (22%) ( $p<0,05$ ) [e].

El número de niños con parálisis cerebral fue mayor en el grupo dexametasona pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (17/72 frente a 9/74) [13].

*Dejar de utilizar el tratamiento prolongado con esteroides sistémicos en el periodo postnatal inmediato*  
Resulta inusual que se realice un seguimiento prolongado en un ensayo aleatorio, controlado con placebo, de un tratamiento en neonatos prematuros. Los resultados son importantes y aportan un nivel de evidencia fuerte. Confirman los riesgos neurológicos a largo plazo de la

administración de esteroides sistémicos en neonatos prematuros en el periodo postnatal inmediato. Dicho régimen de esteroides no debería utilizarse más en este contexto.

*Notas:*

- Hay datos de seguimiento de niños de 13 a 17 años quienes cuando eran neonatos participaron en un estudio controlado con placebo de tratamiento sistémico tardío (a partir de la segunda semana de vida) con dexametasona durante una semana. A muchos de estos niños no se les pudo dar seguimiento (solo a 142 de un total de 287 participantes), y se administraron esteroides al 39% de los niños en el grupo placebo, con lo que disminuyó la validez de los resultados [ref 15, 16]
- Los esteroides se seguían utilizando a principios del 2000 [ref 17, 18] a pesar de que las guías que se habían publicado no lo recomendaban.
- El seguimiento de estos niños hasta los dos años de edad mostró que el grupo tratado con dexametasona tenía un crecimiento más lento y trastornos del desarrollo del sistema nervioso, pero las diferencias no eran significativas [ref 21]
- El estatus socioeconómico de los padres de los niños era parecido en los dos grupos, al igual que la educación de la madre y la frecuencia de infecciones neonatales [ref 13]
- Siete niños en el grupo control recibieron un esteroide durante 3 a 5 días para problemas respiratorios. A pesar de ello fueron incluidos en el análisis. Si fueran excluidos, la tasa de discapacidad sería superior en el grupo de la dexametasona. No se conocen los detalles de otros parámetros analizados en este estudio [ref 13]

*Referencias:*

- Prescrire Rédaction “Menace de prématurité: une cure de corticoïde” *Rev Prescrire* 2002; 22 (227): 297- 298.
- Halliday HL et al. “Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants” (Cochrane Review). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2003, Issue 1:56 pages.
- Halliday HL et al. “Delayed (> 3 weeks) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants” (Cochrane Review). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2003, Issue 1: 36 pages.
- Halliday HL et al. “Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants” (Cochrane Review). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2003, Issue 1: 29 pages.
- Stark AR et al. “Adverse effects of early dexamethasone treatment in extremely-low-birth-weight infants” *N Engl J Med* 2001; 344 (2):95-101.
- Gordon PV “Postnatal dexamethasone for lung disease of prematurity” *N Engl J Med* 2004;350(26):2715-2718.
- Zecca E et al. “Cardiac adverse effects of early dexamethasone treatment in preterm infants: a randomized clinical trial” *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1075-1081.

8. Vermont Oxford Network Steroid Study Group “Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease” *Pediatrics* 2001;108 (3):741-748.
9. Barrington KJ “The adverse neurodevelopmental effects of postnatal steroids in the preterm infant: a systematic review of RCTs” *BMC Pediatr* 2001;1:1. Website <http://www.biomedcentral.com>: 9 pages.
10. O’Shea TM et al. “Randomized placebo-controlled trial of a 42-day tapering course of dexamethasone to reduce the duration of ventilator dependency in very low birth weight infants: Outcome of study participants at 1-year adjusted age” *Pediatrics* 1999;104(1):15-21.
11. Shinwell ES et al. “Early postnatal dexamethasone treatment and increased incidence of cerebral palsy” *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F177- F181.
12. Romagnoli C et al. “Controlled trial of early dexamethasone treatment for the prevention of chronic lung disease in preterm infants: a 3-year follow-up” *Pediatrics* 2002;109(6):e85. Website <http://www.pediatrics.org>: 5 pages.
13. Yeh TF et al. “Outcomes at school age after post-natal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity” *N Engl J Med* 2004;350:1304-1313.
14. Yeh TF et al. “Early postnatal dexamethasone therapy for the prevention of chronic lung disease in preterm infants with respiratory distress syndrome: a multicenter clinical trial” *Pediatrics* 1997;100: e3.
15. Jones RA et al. “Randomized controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: II. Respiratory status, growth, and blood pressure” *Pediatrics* 2005;116(2):379-384.
16. Jones RA et al. “Randomized controlled trial of dexamethasone in neonatal chronic lung disease: 13- to 17-year follow-up study: I. Neurologic, psychological, and educational outcomes” *Pediatrics* 2005;116(2):370-378.
17. Truffert P et al. “Treatment strategies for bronchopulmonary dysplasia with postnatal corticosteroids in Europe: the EURAIL survey” *Acta Paediatr* 2003;92(8):948-951.
18. Jobe AH “Postnatal corticosteroids for preterm infants: do what we say, not what we do” *N Engl J Med* 2004; 350 (13): 1349-1351.
19. Halliday HL. “Guidelines on neonatal steroids” *Prenat Neonatal Med* 2001;6(6):371-373.
20. Committee on fetus and newborn “Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants” *Pediatrics* 2002;109:330- 338.
21. Yeh TF et al. “Early dexamethasone therapy in preterm infants: a follow-up study” *Pediatrics* 1998; 101: e7.

**Estimulantes de la eritropoyesis: Riesgo de tromboembolismo y nuevas restricciones. EE.UU.**

Editado por Martín Cañás para Boletín Fármacos

Los análogos de la eritropoyetina humana son uno de los tratamientos más utilizados en los servicios de oncología. Muchos enfermos de cáncer presentan anemia (ya sea por el tratamiento o por el propio tumor), así que la administración de fármacos como epoetina o darbepoetina (que estimulan la producción de glóbulos rojos y, en consecuencia, los niveles

de hemoglobina) pronto se convirtió en una opción idónea para estos pacientes, desplazando a las clásicas transfusiones sanguíneas.

La FDA estableció el año pasado una serie de recomendaciones sobre el tema (por ejemplo, que los fabricantes advirtiesen en el prospecto de los posibles riesgos) a la espera de nuevas evidencias [1].

En febrero se publicó una revisión sistemática de ensayos clínicos a fin de evaluar la mortalidad y el riesgo de acontecimientos tromboembólicos asociados a la administración de epoyetinas en pacientes con anemia asociada a un proceso canceroso no hematológico [2]. El estudio incluyó 51 ensayos clínicos con 13.611 pacientes donde se evaluaron las tasas de mortalidad, y 38 ensayos con más de 8.000 pacientes donde se evaluaron los acontecimientos tromboembólicos.

La revisión encontró que los pacientes con cáncer que reciben epoyetinas tienen un mayor riesgo de acontecimientos tromboembólicos (334 entre 4.610 pacientes tratados frente a 173 entre 3.562 pacientes control; 7,5% frente a 4,9%; RR=1,57; IC95% 1,31-1,87) y un mayor riesgo de muerte (RR=1,10; IC95% 1,01-1,20).

Los autores concluyeron que los resultados sugerían que la administración de fármacos estimulantes de la eritropoyesis en pacientes con cáncer y anemia se asocia a un aumento de acontecimientos tromboembólicos (1,57 veces mayor) y de la mortalidad (1,10 veces mayor). Consecuentemente plantearon la necesidad de valorar la seguridad del uso de epoyetinas en estos pacientes [2].

Para los autores, la mayor incidencia de trombos no explica ese aumento del 10% de la mortalidad. Por el contrario, señaló que hay pruebas de que los fármacos, que son formas sintéticas de una hormona natural llamada eritropoyetina, estimulan directamente el crecimiento y la propagación de tumores. Aunque el plantel científico de Amgen no concuerda con esa explicación [3].

*Nuevas advertencias en el etiquetado*

A sólo unos días de que los expertos de la FDA se reunieran para evaluar el tema, los reguladores pidieron a los productores que añadieran nuevas advertencias indicando el riesgo de muerte y de aceleración del crecimiento del tumor en pacientes con diversos tipos de cáncer, incluyendo el de mama y el cervical. Estos riesgos se producen al utilizar dosis para alcanzar niveles de hemoglobina superiores o iguales a 12 g/dL, que es el umbral que habitualmente se utiliza en la práctica clínica. El año pasado, la agencia había recomendado que se añadieran advertencias similares al utilizar estos productos en el tratamiento de otros tipos de cáncer (cabeza y cuello, pulmonar de células no pequeñas, linfomas y tumores de mama avanzados). La medida afectó a tres antianémicos, Aranesp (darbepoyetina alfa), Epogen (epoyetina alfa), y Procrit (epoetina alfa), fabricados por Amgen y Johnson & Johnson [4,5].

*Restricciones en pacientes con cáncer*

Tras la reunión de expertos de la FDA, y por tercera vez desde 2004, la FDA ha vuelto a aconsejar que se restrinja

seriamente su uso en pacientes con cáncer [5]. El comité concluyó, por 13 votos a uno, que los productos podían seguir en el mercado para su utilización en pacientes oncológicos; sin embargo, por nueve votos contra cinco recomendaron que no se utilizasen en personas con tumores de cabeza, cuello y mama, en los que se ha demostrado que su uso puede ser más peligroso.

Asimismo, por once votos a dos, los asesores de la FDA pidieron que se limitase el uso de antianémicos únicamente a los casos de cáncer más avanzado y no se administrasen a las personas que tienen más probabilidades de sobrevivir (tumores en fases muy iniciales, o en personas que están recibiendo quimioterapia después de la cirugía para reducir el riesgo de recaídas, por ejemplo).

En abril de 2007 la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) elaboró un documento de consenso con algunas recomendaciones sobre el empleo de antianémicos [6]:

- Nunca deben utilizarse como profilaxis (si el paciente no tiene anemia) porque aumentaría el riesgo de tromboembolismo.
- No se deben usar para la anemia asociada al cáncer que no es secundaria a la quimioterapia.
- No hay que administrarlos cuando la anemia se ha producido debido a la radioterapia.
- Sólo habría que darlos en pacientes con anemia inducida por la quimioterapia, cuyas cifras de hemoglobina sean inferiores a 11 g/dl, y cuando la anemia no se pueda corregir de otra forma (hierro, vitamina B12, etc.)
- Se administrarán hasta que el enfermo alcance un nivel de 12 g/dl de hemoglobina, y a partir de esa cifra se suspenderá este tratamiento.

#### *Repercusiones de la medida*

Como temían los principales fabricantes de estos fármacos antianémicos (Amgen y Johnson & Johnson), el comité de expertos de la FDA no ha recomendado que se prohíba totalmente su uso en pacientes oncológicos, algo que les habría hecho perder a cada empresa más de mil millones de dólares anuales (unos €640 millones) [6]; y aunque la FDA no está obligada a obedecer este tipo de dictámenes consultivos, la realidad es que sí suele hacerlo.

Los que defienden a los pacientes estadounidenses se han mostrado preocupados por esta situación desde que comenzaron a apuntarse las primeras dudas sobre la seguridad del tratamiento con antianémicos. “Llevan años en el mercado, las aseguradoras se han gastado miles de millones de dólares, millones de pacientes han sido tratados y quedan sin responder las mismas preguntas de siempre”, ha asegurado Carlea Bauman, presidenta de la Coalición Cáncer de Colon [6].

El propio director de la FDA para nuevos fármacos, John Jenkins, expresa sentimientos semejantes y señala que “de la discusión se extrae claramente que ellos están preocupados por los riesgos de estos medicamentos, pero su alcance no está claro. En este momento no disponemos de los datos perfectos” [6].

#### *Referencias:*

1. Espiño I, Más dudas sobre los riesgos de la EPO en pacientes de cáncer, *El Mundo* (España), 26 de febrero de 2008.
2. Bennett CL et al., Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia, *JAMA* 2008;299:914-2.
3. Pollack A. Death Risk Found From Anemia Drugs. *NYT*, February 26, 2008
4. Amgen. Additional Trials Showing Increased Mortality and/or Tumor Progression with Epogen®/Procrit® and Aranesp. March 7, 2008, en: [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/epo\\_DHCP\\_03102008.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/epo_DHCP_03102008.pdf)
5. Los antianémicos, de nuevo a examen, *El Mundo* (España), 11 de marzo de 2008.
6. Valerio M, López A, Los antianémicos, sólo en tumores avanzados, *El Mundo* (España), 18 de marzo de 2008.

#### **Insulina inhalada (Exubera): Aumento de riesgo de cáncer de pulmón**

Editado por Boletín Fármacos

Pfizer y Nektar Therapeutics Inc anunciaron que los ensayos clínicos con insulina inhalada Exubera detectaron un aumento de casos de cáncer de pulmón, lo cual llevó a Nektar a poner fin a sus planes de comercializar el producto [1]. En octubre de 2007 Pfizer había anunciado que suspendía la comercialización de Exubera por razones comerciales [2].

En una carta a los profesionales de la salud de EE.UU., para anunciar cambios en el etiquetado, Pfizer señaló que en los ensayos clínicos se produjeron seis nuevos casos de cáncer primario de pulmón entre los 4.740 pacientes tratados con insulina inhalada (Exubera) y un nuevo caso entre los 4.292 pacientes tratados en el grupo control. También ha habido una notificación postcomercialización de neoplasia primaria de pulmón en un paciente tratado con Exubera [3].

Agregan que fueron muy pocos casos para determinar si la aparición de estos eventos está relacionada con el uso de insulina inhalada Exubera y que todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón tenían un historial de tabaquismo [3,4].

La información nueva que originó la inclusión de esta advertencia en el etiquetado se basa en la revisión permanente de los datos del programa de ensayos clínicos de Exubera, y en la evaluación de la experiencia post-comercialización realizada por Pfizer y la FDA.

Debido a que algunas personas siguen utilizando Exubera, incluyendo aquellas incorporados al Programa de Transición Extendida [5], es decir el abastecimiento del fármaco en pacientes en quienes la rotación es dificultosa, o a ensayos clínicos, y debido a la disponibilidad limitada de Exubera, Pfizer está trabajando en estrecha colaboración con los pacientes y sus médicos para asegurar una transición ordenada y para darles continuidad con tratamientos alternativos [1]. El Programa de Transición Extendida

comprende al período entre el 16 de enero de 2008 hasta el 30 de septiembre de 2008 [6].

En marzo de este año, Eli Lilly dio por terminado su programa de insulina inhalada Fase III AIR para la diabetes tipo 1 y tipo 2, y Novo Nordisk también anunció recientemente que estaba suspendiendo el desarrollo de su producto de insulina inhalada, AERx. MannKind Corp en EE.UU. continúa con el desarrollo de su programa Technosphere Insulin, que se encuentra en ensayos clínicos de fase III [1].

#### Referencias:

1. Kevin Grogan, Lung cancer warning points to the end for inhaled insulin. *PharmaTimes*, 10 April, 2008
2. Insulina inhalada (Exubera): Pfizer decide su retiro del mercado” en la Sección Advierten del *Boletín Fármacos* 2007;10(5).
3. FDA MedWatch-Exubera (insulin human rDNA origin) Inhalation Powder-Prescribing Information Updated To Include Information About Primary Lung Malignancies In Patients In Clinical Trials. April 9, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwAtch/safety/2008/safety08.htm#exubera>
4. Pfizer. Dear Healthcare Professional Letter - April 9, 2008. Disponible en [http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Exubera\\_D\\_HCP.pdf](http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Exubera_D_HCP.pdf)
5. Pfizer for Professionals – EXUBERA. Disponible en: <https://www.pfizerpro.com/brands/exubera.jsp>
6. Pfizer. EXUBERA Extended Transition Program (ETP). Bases disponibles en: [https://www.pfizerpro.com/patient\\_education/exubera\\_etp\\_direction.pdf](https://www.pfizerpro.com/patient_education/exubera_etp_direction.pdf)

#### Montelukast: FDA emite una comunicación adelantada sobre una revisión de seguridad

Resumido por Boletín Fármacos de: FDA. Early Communication about an Ongoing Safety Review of Montelukast (Singulair) March 27, 2008, en: [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/montelukast.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/montelukast.htm)

La FDA, a través de su página web, ha dicho que está realizando un estudio para determinar si hay una asociación entre montelukast y la aparición de cambios de comportamiento, de humor, ideaciones suicidas y suicidio entre los pacientes que lo consumen. El montelukast es un antagonista del receptor de leucotrienos y se utiliza para tratar el asma, los síntomas de la rinitis alérgica y para prevenir el asma inducido por el ejercicio físico.

La FDA ha aclarado que la divulgación de esta información no significa que la FDA haya concluido que hay una asociación causal entre este medicamento y los síntomas que se están estudiando. Tampoco significa que los profesionales deban dejar de recetar este producto. La FDA está considerando pero no ha decidido si, dada la información disponible, debe que tomar alguna decisión reguladora.

Durante el último año, Merck & Co ha actualizado la información de la ficha técnica y del prospecto de montelukast para incluir los siguientes acontecimientos adversos post-comercialización: temblor (marzo 2007), depresión (abril 2007), riesgo de suicidio (ideación y comportamiento suicida) (octubre 2007) y ansiedad (febrero 2008).

En respuesta a las preguntas que ha recibido la FDA, La FDA y Merck están estudiando la asociación entre la utilización de montelukast y los cambios de comportamiento, humor y riesgo de suicidio. La FDA ha solicitado a Merck que evalúe los datos del estudio de montelukast para obtener mayor información sobre la aparición de ideación suicida y suicidio asociada a su uso. La FDA está revisando los estudios de postcomercialización y los informes de reacciones adversas en pacientes tratados con montelukast.

La FDA ha anticipado que, debido a la complejidad del análisis de las revisiones con respecto a la seguridad de esta droga, puede tomar hasta nueve meses completar dicha revisión. Tan pronto como la revisión esté completa, comunicará sus conclusiones y recomendaciones.

La FDA aconseja a los pacientes no interrumpir el medicamento sin consultar con su médico. Los profesionales sanitarios, por su parte, deberán supervisar a los pacientes que estén en tratamiento con este medicamento por si apareciera alguno de los efectos adversos mencionados. Además la FDA solicita que tanto los profesionales como los pacientes informen sobre la aparición de reacciones adversas atribuibles al consumo de Singulair, Accolate, Zflo y Zflo CR.

#### Moxifloxacino (Actira, Proflox, Octegra): Riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves. España

Nota informativa AEMPS (España), Ref: 2008/04, 21 de febrero de 2008.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre datos importantes de seguridad relativos al riesgo de alteraciones hepáticas y reacciones cutáneas graves (síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET)), asociadas al uso de moxifloxacino (Actira, Proflox, Octegra).

Moxifloxacino está autorizado en España desde 1999 para el tratamiento de infecciones bacterianas tales como exacerbación aguda de la bronquitis crónica, neumonía adquirida en la comunidad (excepto casos graves) y sinusitis bacteriana aguda (adecuadamente diagnosticada).

Recientemente, a requerimiento de las agencias europeas de medicamentos, se ha realizado una revisión de los casos graves notificados a nivel mundial para moxifloxacino. La información procedente de esta revisión indica lo siguiente:

- Se han notificado casos de lesiones hepáticas graves que se consideraron relacionadas con el tratamiento con moxifloxacino, ocho de las cuales fueron mortales. Algunos casos tuvieron una reexposición positiva, lo que refuerza la relación causal. La mayoría de los pacientes con lesiones hepáticas graves y desenlace conocido mostraron mejoría o recuperación. Los síntomas aparecieron, por lo general a los 3-10 días de tratamiento. Así mismo hubo casos aislados de efectos hepatotóxicos tardíos, que ocurrieron casi siempre entre los 5 y los 30 días después de finalizar el tratamiento con moxifloxacino.
- También se han notificado casos de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Jonson. De estos, dos casos de NET y tres de SSJ tuvieron un desenlace mortal, otros 7 casos de SSJ tuvieron alteraciones que pusieron en peligro la vida del paciente.

En consecuencia, partiendo de las conclusiones de esta revisión, la AEMPS considera necesario que los profesionales sanitarios tengan en cuenta lo siguiente:

- Aunque no se conoce su frecuencia con precisión, el tratamiento con moxifloxacino se puede asociar con la aparición de hepatitis fulminante que puede dar lugar a

insuficiencia hepática y de reacciones cutáneas ampollosas de tipo síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica, que pueden poner en peligro la vida del paciente.

- Moxifloxacino está contraindicado en pacientes con alteración de la función hepática y en aquellos con un aumento de las transaminasas cinco veces por encima del límite superior de la normalidad.
- Se debe recomendar a los pacientes y/o familiares que consulten con su médico antes de continuar con el tratamiento, si aparecen signos o síntomas de daño hepático como una rápida aparición de astenia asociada con ictericia, orina oscura o tendencia al sangrado. En tal caso, deben realizarse pruebas/investigaciones de la función hepática.
- Cuando se prescriba moxifloxacino se deben considerar las recomendaciones de las guías clínicas sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos.
- Se han actualizado la ficha técnica y el prospecto de los medicamentos que contienen moxifloxacino (Actira, Proflox, Octegra), los cuales pueden consultarse en la página web de la AEMPS: <http://www.agemed.es>.
- Finalmente se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

## Precauciones

### **Pioglitazona + glimpiride: Una combinación que se debería evitar**

Traducido por Boletín Fármacos de Pioglitazone + glimpiride: a combination product to avoid, *Rev Prescrire* 2007;27(283):332-333.

Otra combinación innecesaria de glitazonas.

Para el tratamiento de la diabetes tipo 2 existe una combinación a dosis fijas de pioglitazona con glimpiride, una sulfonilurea hipoglucemiante de segunda elección (Tandemact, Takeda) [1].

Tal como dice el resumen de las características del producto (SPC), no se ha evaluado el Tandemact en ensayos clínicos, lo único que se ha evaluado es la bioequivalencia del producto combinado al consumo de los dos productos por separado [2].

Sin embargo, cada día surge más información preocupante sobre la seguridad de la pioglitazona.

Lo mejor es no utilizar pioglitazona.

#### *Referencias:*

1. Prescrire Rédaction, Glimépiride-Amarelo. Un sulfamide hypoglycémiant sans originalité, *Rev Prescrire* 1998;18(182):176-178.
2. European Medicines Agency – CHMP, European public assessment report (EPAR) - Scientific discussion-Tandemact: 30 pages; posted on EMEA website 06/02/07.

### **Pioglitazona + merftomin: Una combinación que se debe evitar**

Traducido por Boletín Fármacos de: Pioglitazone + metformin: a combination product to avoid, *Rev Prescrire* 2007;27(283):332-333.

Los efectos adversos son más graves y no hay evidencia de que sea eficaz.

En la Unión Europea se ha aprobado una combinación a dosis fijas de pioglitazona y metformin para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Competact, Takeda) [1]. Este producto imita a la combinación de rosiglitazona con metformin.

Desafortunadamente el lanzamiento de este producto no se ha acompañado de mayor información sobre su impacto en indicadores clínicos como mortalidad o complicaciones de la diabetes. El productor se limitó a demostrar que la combinación es bioequivalente al uso combinado de estos dos productos por separado [2].

Por otra parte, hay nueva información sobre los efectos adversos de la pioglitazona, incluyendo informes de edema macular asociado a una disminución de la agudeza visual, y fracturas en la mujer (sobre todo de las extremidades inferiores), además de los riesgos conocidos de insuficiencia cardíaca por retención de agua y sodio, e informes de daño hepático severo. También hay información inquietante sobre un posible aumento en el riesgo de cáncer de vejiga [2].

Los efectos adversos superan los beneficios de la pioglitazona sola o combinada. Lo mejor es simplemente evitar su uso.

*Referencias:*

1. Prescrire Editorial Staff, Pioglitazone, rosiglitazone and rosiglitazone+metformin, *Prescrire Int* 2005;14(78):133-139.
2. European Medicines Agency – CHMP, European public assessment report (EPAR) – Scientific discussion – Competact: 27 pages; posted on EMEA website 25/08/06.

**Pregabalina: Para la ansiedad generalizada, es mejor utilizar una benzodiazepina**

Traducido por Boletín Fármacos de: Pregabalin: Generalized anxiety: better to use a benzodiazepine, *Rev Prescrire* 2007; 27(279):5-6.

Siete ensayos controlados con placebo han demostrado que pregabalina tiene, a corto plazo, un efecto modesto sobre la ansiedad generalizada. No se ha demostrado que pregabalina sea tan efectiva como una benzodiazepina o que se tolere mejor.

Tras la aprobación de varios antidepresivos para el tratamiento de la ansiedad generalizada, el antiepiléptico pregabalina (un análogo GABA relacionado con la gabapentina) acaba de recibir la aprobación para esta misma indicación (Lyrica, Pfizer) [1,2].

*Ansiedad generalizada: el 50% “no responde”.* Según el resumen de las características del producto (RCP), la pregabalina se ha evaluado en siete ensayos aleatorios, controlados con placebo, con una duración entre cuatro y ocho semanas. En general, el 52% de los pacientes que recibieron tratamiento con pregabalina experimentaron una reducción de la ansiedad de al menos el 50% en la escala de ansiedad de Hamilton, en comparación con un 38% en los pacientes tratados con placebo [2]. Este 14% de diferencia indica que pregabalina sólo tiene, en el mejor de los casos, una eficacia modesta. Además, la mitad de los pacientes apenas experimentan una mejoría. Se desconoce la proporción de pacientes que dejaron de experimentar síntomas.

Dos ensayos compararon pregabalina con una benzodiazepina, lorazepam en un caso y alprazolam en otro. No hubo diferencias significativas en la eficacia entre pregabalina y estas benzodiazepinas [a]. Sin embargo, el tamaño muestral de estos ensayos (271 pacientes divididos en cuatro grupos y 454 pacientes divididos en cinco grupos) descarta cualquier conclusión significativa sobre la efectividad de pregabalina en comparación con una benzodiazepina [b] [3-5].

*Resultados dudosos en la fobia social.* También se ha estudiado la pregabalina en un ensayo controlado con placebo en pacientes con fobia social, otro trastorno de la ansiedad. Únicamente la dosis de 600 mg/día de pregabalina fue significativamente más efectiva que el placebo tras 11 semanas de tratamiento. No obstante, la diferencia entre pregabalina y placebo en la escala de ansiedad social de Liebowitz fue sólo de 10 puntos. Al hacer el cálculo del tamaño muestral los autores habían identificado como

significativa una diferencia de 20 puntos (rango posible de puntuaciones de 0 a 144) [6,7]. Por lo tanto, la eficacia de pregabalina en el tratamiento de la fobia social es dudosa y, como mucho, mínima.

*La gabapentina tampoco es muy efectiva.* No identificamos ensayos publicados que evaluaran a la gabapentina en el tratamiento de la ansiedad generalizada. El resultado de un ensayo controlado con placebo que involucró a 103 pacientes con trastornos del pánico no corroboró el uso de gabapentina [8,9]. Otro ensayo controlado con placebo con 69 pacientes con fobia social mostró a las 14 semanas de tratamiento una diferencia media de 15 puntos en la escala Liebowitz [10].

*Trastornos neurológicos, edema, etc.* Los ensayos de pregabalina en la ansiedad generalizada confirman que sus efectos adversos consisten principalmente en trastornos neuropsicológicos, mareos y somnolencia. Pregabalina también puede provocar un aumento del peso y edema periférico [1,2].

En ensayos clínicos que evaluaban otras indicaciones, se produjeron casos de limitación del campo visual en pacientes bajo tratamiento con pregabalina [1].

Según el RCP, la interrupción de pregabalina puede asociarse con síntomas de retirada de fármacos [2]. En 2004, la FDA no concedió el permiso de comercialización para el tratamiento de la ansiedad generalizada. En EE. UU. la pregabalina se clasifica como una sustancia de la que se puede abusar [c] [11,12].

*Continúe el tratamiento con benzodiazepinas en ausencia de mejores alternativas.* En determinadas circunstancias cuando un paciente con ansiedad generalizada necesita algo más que apoyo psicológico, puede resultar útil el tratamiento a corto plazo con una benzodiazepina. Pregabalina no es mejor, entonces ¿por qué usarla?

*Notas:*

- a. Estos ensayos compararon pregabalina con placebo; la inclusión de un grupo tratado con benzodiazepinas pretendía comprobar que la benzodiazepina era más efectiva que el placebo, lo que indica la ausencia de sesgo importante.
- b. Dos publicaciones [ref. 5,6] describen un estudio de diseño similar que incluyeron 271 y 276 pacientes.
- c. Probablemente se trate del mismo estudio, pues además el estudio se publicó el mismo año (2003), los cuatro autores fueron los mismos en ambos artículos y las referencias no mencionaban el otro artículo. No identificamos ningún registro que incluyera “estos” ensayos.
- d. En cuanto al peligro de abuso, la pregabalina se clasifica en el nivel más bajo de riesgo (programa V: bajo potencial, cada estado puede determinar las condiciones de su prescripción) [ref. 13].

*Referencias:*

1. Prescrire Editorial Staff, Pregabalin, *Prescrire Int* 2005;14(80):203-206.

2. Commission des Communautés européennes ,Résumé des caractéristiques du produit Lyrica, 30 October 2006: 11 pages.
3. Feltner DE et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter study of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder, *J Clin Psychopharmacol* 2003;23(3):240-249.
4. Pande AC et al. Pregabalin in generalized anxiety disorder: a placebo-controlled trial, *Am J Psychiatry* 2003;160:533-540.
5. Rickels K et al. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder, *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:1022-1030.
6. Pande AC et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder, *J Clin Psychopharmacol* 2004;24(2):141-149.
7. Phobie sociale et competence sociale. In: Bouvard M and Cottraux J, *Protocoles et échelles d'évaluation en psychiatrie biologique*, 3<sup>o</sup> edition, Masson, Paris 2002:106-123. i
8. Van Ameringen M et al. Antiepileptic drugs in the treatment of anxiety disorders, *Drugs* 2004;64(19):2199-2220.
9. Pande AC et al. Placebo-controlled study of gabapentin treatment of panic disorder, *J Clin Psychopharmacol* 2000;20(4):467-471.
10. Pande AC et al. Treatment of social phobia with gabapentin: a placebo-controlled study, *J Clin Psychopharmacol* 1999;19(4):341-348.
11. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-446 statistical review, 15 September 2004:36 pages.
12. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research. Application number 21-446 medical review memorandum, 21 December 2004:65 pages.
13. Key to controlled substances categories. In: "Physicians' Desk Reference 60th ed", Thomson- PDR, Montvale 2006:217.

**Rosiglitazona + glimepiride: Una combinación de productos a evitar**

Traducido por Boletín Fármacos de: Rosiglitazone + glimepiride: a combination product to avoid, *Rev Prescrire* 2007;27(283):332-333.

Peligros claros, sin que se hayan probado beneficios clínicos.

La rosiglitazona se comercializó para el tratamiento de la diabetes tipo 2 primero sola, luego como parte de una combinación a dosis fija con metformina, a pesar de que el balance riesgo-beneficio no era favorable. No se ha probado que ofrezca beneficios importantes en términos de su impacto en la salud como mortalidad o complicaciones clínicas de la diabetes, y demasiados efectos adversos, incluyendo el riesgo de insuficiencia cardiaca [1].

Glimepiride, el otro producto que forma parte de esta combinación, no es una de las sulfonilureas hipoglucemiantes de elección (Avaglim, GlaxoSmithKline)

[2]. La combinación a dosis fijas se ha evaluado principalmente en un ensayo clínico aleatorio, controlado; en ese ensayo, la hemoglobina glicosilada se redujo más con la combinación en dosis fijas que al utilizar cualquiera de estos medicamentos solos.

Este ensayo no respondió a las preguntas que se hacen la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 o sus cuidadores, como por ejemplo si el tomar los dos antidiabéticos orales en forma combinada ofrece alguna ventaja desde el punto de vista clínico. En la práctica es mejor evitar la utilización de rosiglitazona, ya sea sola o combinada.

**Referencias:**

1. Prescrire Editorial Staff, Pioglitazone, rosiglitazone and rosiglitazone + metformin, *Prescrire Int* 2005;14(78):133-139.
2. Prescrire Editorial Staff, Glimepiride, *Prescrire Int* 1998;7(36):106-107.
3. European Medicines Agency – CHMP. European public assessment report (EPAR) - Scientific discussion – Avaglim: 36 pages; posted on EMEA website 27/06/06.

**Sunitinib: Mayor incidencia de insuficiencia cardiaca**

Editado por Martín Cañas para el Boletín Fármacos

El sunitinib es un inhibidor de la tirosín-quinasa, autorizado en EE.UU. y Europa, para el tratamiento del carcinoma renal metastásico y de tumores del estroma gastrointestinal [1]. Inhibe muchos receptores de la quinasa, entre ellos receptores del factor de crecimiento endotelial (VEGFR), receptores de células madre (KIT), receptores del factor de crecimiento derivado de las plaquetas, el receptor del factor estimulante de colonias 1, FLT3 y RET [2].

El sunitinib se ha asociado a menudo a efectos indeseados como fatiga, diarrea, náusea, síndrome mano-pie, mucositis, erupción y alteración de la coloración de la piel y alteraciones de laboratorio. A pesar de que son frecuentes las alteraciones de hormona tiroidea, el hipotiroidismo clínico es muy raro. Sin embargo, en un estudio se registraron concentraciones anormales de THS en un 62% de los que recibieron el fármaco, en el tratamiento de tumores de estroma gastrointestinal resistentes a imatinib, y un 36% presentaron hipotiroidismo primario persistente con un tiempo medio hasta la aparición de hipotiroidismo de 50 semanas. En otra serie en la que los pacientes recibieron sunitinib para el tratamiento de carcinoma renal metastásico, un 85% presentaron una o más alteraciones de las pruebas de función tiroidea, consistente con hipotiroidismo. El hipotiroidismo podría explicar la fatiga asociada a sunitinib, aunque probablemente no sea la única causa [2].

Desde su comercialización han surgido dudas sobre su toxicidad cardiaca. En un estudio publicado en diciembre en la revista *The Lancet*, Chu y sus colaboradores revisaron de manera retrospectiva todos los acontecimientos cardiovasculares ocurridos en 75 pacientes con tumor del estroma que habían desarrollado resistencia a imatinib y que fueron incluidos en un ensayo de fase I/II con sunitinib para

evaluar la eficacia de este fármaco. Como variable de impacto cardiovascular se utilizó una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). También se analizaron los efectos de sunitinib sobre la fracción de eyección y la presión arterial; y los posibles mecanismos de acción a partir de la información proveniente de cardiomiocitos de ratas y ratones.

Encontraron que ocho de los 75 pacientes (11%) incluidos en el ensayo fase I/II con sunitinib que habían recibido varios ciclos del fármaco presentaron un acontecimiento cardiovascular, incluyendo seis casos (8%) de ICC. Diez de los 36 pacientes (28%) tratados con la dosis autorizada de sunitinib presentaron una reducción de la fracción de eyección de por lo menos un 10%, y siete de estos pacientes presentaron reducciones de por lo menos un 15%. Sunitinib produjo un aumento de presión arterial diastólica, y 35 de los 75 pacientes (47%) desarrollaron hipertensión arterial. En general, la ICC y la disfunción ventricular izquierda por sunitinib mejoraron con la suspensión del fármaco y con el tratamiento estándar. Los resultados de los estudios de los cardiomiocitos en ratones y ratas mostraron daño mitocondrial y apoptosis como posibles mecanismos etiopatogénicos.

Los autores concluyen que la disfunción ventricular izquierda puede atribuirse, en parte, a la toxicidad miocárdica directa, exacerbada por la hipertensión arterial. Los pacientes tratados con sunitinib, sobre todo los que tienen antecedente de cardiopatía isquémica o factores de riesgo cardiovascular, deben someterse a un seguimiento riguroso de su presión arterial y también debe controlarse si aparece una disminución de la fracción de eyección [1].

En febrero de 2008 en el marco del Genitourinary Cancers Symposium, en San Francisco, California, se presentaron los datos de un estudio que analizó el riesgo cardiovascular asociado a sunitinib (Sutent), en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal [3].

El estudio, financiado por Pfizer, analizó los datos de 48 pacientes que estaban tomando el medicamento para el cáncer de riñón avanzado o para el tumor estromal gastrointestinal (TEGI), un escenario que refleja las condiciones reales en las que se utiliza este tipo de medicamentos. El 15% de los pacientes tuvo afecciones cardíacas, tales como disfunción ventricular izquierda sintomática o insuficiencia cardíaca. Los efectos se observaron entre los 22 y 435 días después de comenzar el tratamiento, aunque la mayoría comenzó a manifestarse durante los tres primeros meses de tratamiento.

La incidencia de problemas cardíacos observada en este escenario “real” fue 15%, casi el doble de la encontrada en los ensayos clínicos, en los que hasta un 8% de los pacientes presentó insuficiencia cardíaca.

La edad promedio de aquellos individuos que experimentaron cardiotoxicidad fue de 65 años. Los pacientes que tenían antecedentes de insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria o un bajo índice de masa corporal tuvieron mayor riesgo de desarrollar ICC. Tres de

los cinco pacientes a los que se les dio seguimiento a largo plazo siguieron teniendo problemas cardíacos aún tras suspender el medicamento [3,4].

Una de las autoras del trabajo, Melinda Telli, señaló que “nuestros datos respaldan el papel de la monitorización cardíaca rutinaria en pacientes que reciben sunitinib y el estudio cuidadoso de eventos cardíacos adversos en investigaciones futuras”. “Este hallazgo es particularmente importante, porque se están llevando a cabo estudios sobre sunitinib para tratar más de treinta tipos de tumores diferentes de cáncer inicial o avanzado. Conocer qué factores intervienen en incrementar el riesgo de los pacientes nos permitirá administrar este medicamento de un modo más seguro en pacientes en los que los beneficios superan claramente los riesgos”, agregó [4].

Una carta publicada en la edición de enero de *New England Journal of Medicine* enfatizaba que el uso de sunitinib podía aumentar la presión arterial de los pacientes, y que en el escenario real este riesgo podría ser superior a la incidencia de 15 a 25% que se ha identificado en los ensayos clínicos [5].

En diciembre, al momento de la publicación del trabajo en *The Lancet*, Pfizer emitió un comunicado en el que reconocía la existencia de esos riesgos cardíacos. Sin embargo, la compañía agregó que los eventos cardiovasculares “eran médicamente manejables en la mayoría de pacientes y subrayaron la importancia de tener un equipo de profesionales de atención de salud que trabajaban mano a mano para gestionar de manera apropiada los casos de pacientes con opciones disponibles limitadas para el tratamiento del cáncer” [4].

#### Referencias:

1. Chu TF et al., Cardiotoxicity associated with tyrosine kinase inhibitor sunitinib, *The Lancet* 2007;370:2011-9.
2. Joensuu H, Cardiac toxicity of sunitinib, *The Lancet* 2007;370:1978-80.
3. Gandey A, Sunitinib Linked to More Heart Failure Than Previously Known, *Medscape*, February 15, 2008.
4. Asocian medicamento del cáncer de riñón con mayor tasa de problemas cardíacos, *HealthDay News*, 13 de febrero de 2008.
5. Azizi M et al., Home blood-pressure monitoring in patients receiving sunitinib, *N Engl J Med* 2008;358(1):95-7.

#### Toxina Botulínica (Botox, Myobloc): Reacciones adversas graves

Editado por Martín Cañas para Boletín Fármacos

A fines de enero, la ONG Public Citizen remitió una carta a la FDA donde solicitaba que se añadieran advertencias a Botox de Allergan y Myobloc de Solstice Neurosciences, debido a la ocurrencia de eventos adversos graves asociados al uso de la toxina botulínica. En la carta a la agencia, la ONG remarcó que entre noviembre de 1997 y diciembre de 2006 se notificaron 658 casos de efectos adversos tras la inyección de la toxina botulínica, de ellos 180 se

relacionaron con aspiración, disfagia y/o neumonía, y 87 requirieron hospitalización. Dieciséis de los casos notificados fueron fatales, incluyendo cuatro que involucraron a niños menores de 18 años, declaró Public Citizen [1].

La empresa Allergan le respondió a Public Citizen a través de un comunicado en el que afirma que “desde su aprobación, no ha habido una sola muerte reportada que haya tenido un vínculo causal con Botox”. El comunicado agrega que el actual prospecto de Botox que reciben los médicos de EE.UU. provee información detallada que alerta sobre sus posibles efectos colaterales [2] y que la petición de Public Citizen no contiene ningún aspecto sobre la seguridad del Botox que no estuviera ya declarado en el prospecto [3].

Pocos días después, la FDA notificó al público que los productos Botox y Botox Cosmetic (toxina botulínica Tipo A) y Myobloc (toxina botulínica Tipo B) se habían asociado a reacciones adversas graves, incluyendo insuficiencia respiratoria y muerte, tras haberse utilizado para el tratamiento de diversas afecciones y en un amplio rango de dosis [4].

En una comunicación preliminar basada en un proceso de revisión que está llevando adelante la FDA, la agencia señaló que las reacciones podrían estar relacionadas con sobredosis y que no existen evidencias de que estén relacionadas con productos defectuosos.

Los efectos adversos ocurrieron al utilizarse estos productos para indicaciones aprobadas y no aprobadas (off-label). Los efectos adversos más graves se produjeron en niños tratados por espasticidad en los miembros asociada a parálisis cerebral. La FDA no ha aprobado el uso de la toxina botulínica para el tratamiento de la espasticidad, ya sea en niños o en adultos.

Las reacciones adversas parecen relacionarse con la difusión de la toxina a áreas lejanas del lugar de inyección y que son semejantes a los síntomas del botulismo, que pueden incluir dificultad en la deglución, debilidad y problemas respiratorios.

La FDA no recomienda a los profesionales que dejen de usar el producto. La agencia está evaluando los datos de seguridad provenientes de ensayos clínicos suministrados por los laboratorios fabricantes, las notificaciones de eventos adversos post comercialización y la literatura médica. Al completar la revisión de los datos, la FDA comunicará los resultados al público.

Los efectos adversos pediátricos se produjeron en pacientes menores de 16 años que presentaron distintos síntomas, desde disfagia hasta insuficiencia respiratoria, que requirió intubación gastrointestinal y ventilación artificial. Entre los casos en adultos, se presentaron síntomas diferentes; a algunos pacientes les costaba mantener derecha la cabeza, otros presentaron disfagia o ptosis, pero no se detectó ninguna muerte [4].

La agencia recomienda que los especialistas tengan en cuenta que [4]:

- las denominaciones que indican la potencia de los productos, expresados como “Unidades” o “U” pueden no ser equivalentes entre los diferentes productos;
- las dosis clínicas expresadas en unidades no son comparables entre los distintos productos;
- deben estar alerta a los posibles efectos adversos de tipo sistémico ya descritos y que pueden aparecer inmediatamente o días después de la inyección;
- es necesario aconsejar a los pacientes que en caso de sufrir algún tipo de efecto secundario, reciban atención médica rápidamente.

Con 18 años en el mercado, Botox cuenta con la aprobación de las agencias reguladoras de más de 75 países; sólo para uso estético, ha sido aplicado a más de un millón de personas [3].

El día de la noticia, el pasado 8 de febrero, las acciones de Allergan cayeron un 6% hasta los US\$63,30. El Botox es un producto clave para la compañía americana, con ganancias de US\$1.360 millones previstas para este año. Solstice Neuroscience elabora el Myobloc. Los nuevos datos sobre la seguridad agregan dudas sobre la toxina botulínica tipo A de la farmacéutica francesa Ipsen para indicaciones cosméticas. La FDA recientemente rechazó una solicitud para su aprobación debido a cuestiones administrativas, declarando que el formulario estaba “incompleto” [5].

Luego de la publicación de la carta de la FDA, Public Citizen difundió una nota donde señalaba que no es suficiente que la FDA reconozca públicamente los riesgos de la utilización de la toxina botulínica, ya que de hecho, la agencia lo hizo mucho cuando se publicó un artículo hace tres años. En opinión de la ONG, la FDA debería obligar de inmediato a los fabricantes a enviar cartas de advertencia a los médicos y también debería agregar una advertencia de caja negra en el etiquetado. La FDA tiene que actuar rápidamente para educar a los médicos y pacientes. Nobody should be dying from injected botulinum toxin. Nadie debería morir a causa de la toxina botulínica inyectable, culmina el comunicado [6].

#### Referencias:

1. Public Citizen, Stricter Warnings Needed for Botox, Myobloc Injections, January 24, 2008. Disponible en: [http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op\\_id=80](http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=80)
2. Advertencia oficial en los EE.UU. por el riesgo en el uso del Botox, *Página 12* (Argentina), 9 de febrero de 2008.
3. Ríos S, En los Estados Unidos cuestionan la seguridad del Botox, *La Nación* (Argentina), 4 de febrero de 2008.
4. FDA News - FDA Notifies Public of Adverse Reactions Linked to Botox Use February 8, 2008. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/drug/early\\_comm/botulinium\\_toxins.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/botulinium_toxins.htm)
5. La FDA abre una revisión de seguridad sobre Botox. *PM Farma* (España), 14 de febrero de 2008.
6. Public Citizen, FDA's Botox warning falls short, Feb. 8, 2008. Disponible en: [http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op\\_id=81](http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=81)

**Las pastillas para dormir son más populares que efectivas**

Editado por Boletín Fármacos de: Stephanie Saul, Sleep Drugs Found Only Mildly Effective, but Wildly Popular, *New York Times* para *El País* (España), 6 de noviembre de 2007.

Un reciente metanálisis constató que los modernos somníferos funcionaban mejor que las pastillas inocuas. Pero los resultados no fueron abrumadores, según este metanálisis, publicado en 2007 y financiado por los National Institutes of Health. Las pastillas reducían 12,8 minutos el tiempo medio que una persona tardaba en dormirse en comparación con un placebo, y aumentaban el tiempo de sueño en 11,4 minutos.

En cambio, las personas que tomaron somníferos más antiguos (benzodicepinas) se durmieron 10 minutos antes y descansaron 32 minutos más que el grupo de placebo. Paradójicamente, cuando se preguntó a los sujetos cómo habían dormido, ofrecieron mejores resultados: 52 minutos más de sueño con los somníferos más antiguos y 32 minutos con los más nuevos.

“A la gente parece aliviarla mucho los somníferos, ¿pero dormir 25 minutos realmente te alivia tanto?”, pregunta Wallace B. Mendelson, ex director de un centro de alteraciones del sueño en la Universidad de Chicago. “Un aspecto más importante de esto es que alteran la percepción de una persona sobre su estado de conciencia”. Karl Doghramji, un especialista del sueño en la Universidad Thomas Jefferson de Filadelfia, coincide. “Los somníferos no aumentan el tiempo de reposo de manera drástica, ni disminuyen enormemente el tiempo de vigilia”, afirma. “Pese a ello, encontramos pacientes que, al tomarlos, muestran un alto grado de satisfacción”.

La mayoría de los somníferos actúan sobre los mismos receptores cerebrales que los medicamentos para tratar la ansiedad. Al reducir la ansiedad, las pastillas pueden

conseguir que la persona se preocupe menos por el hecho de no dormir, y de ese modo se siente mejor.

Otra teoría sobre la discrepancia entre el sueño calculado y percibido invoca una afección denominada amnesia anterógrada. Mientras se encuentran bajo los efectos de la mayoría de los somníferos, las personas tienen problemas para formar recuerdos. Al despertar, puede que simplemente olviden que han tenido problemas para dormir. “Si olvidas cuánto tiempo has pasado en la cama dando vueltas, en cierta manera es igual de bueno que dormir”, asegura Gary S. Richardson, especialista en alteraciones del sueño del hospital Henry Ford, en Detroit.

El sueño, al fin y al cabo, origina un estado natural similar a la amnesia, motivo por el cual los niños, a menudo, olvidan sus pesadillas violentas a la mañana siguiente. Si permanecemos en la cama, como hace la mayoría de la gente que toma somníferos, la amnesia no es algo malo.

Los informes sobre gente que ha comido o conducido bajo los efectos de zolpidem recuerdan a los problemas que ocasionó el somnífero triazolam (Halcion) hace casi 20 años. Algunas personas que tomaron ese medicamento para dormir en los aviones desarrollaron amnesia del viajero. Aterrizaban en su destino y luego se perdían u olvidaban dónde estaban, lo que llevó a las autoridades de varios países a retirarlo del mercado. Algunos estudios muestran que zolpidem y otros nuevos somníferos, anunciados como más seguros que las benzodicepinas, pueden causar problemas similares.

Pese a esos problemas, la mayoría de los especialistas en medicina del sueño dicen que los somníferos por lo general son seguros. Mark W. Mahowald, director del Centro de Trastornos del Sueño de Minnesota, que ha documentado casos de gente que ha comido mientras dormía bajo los efectos de un somnífero, dice que los efectos secundarios graves son infrecuentes y que no deberían disuadir el uso de las pastillas.

**Generales**

**EE.UU.: Confusiones con nombres de fármacos perjudican a pacientes**

Resumida por Boletín Fármacos de: Maggie Fox, *Reuters* (América Latina), editada en español por Ana Laura Mitidieri, 30 de enero de 2008.

La tasa de confusiones con los nombres de los fármacos ha aumentado más de dos veces desde el 2004, indicó un informe de Pharmacoepia.

El grupo, que regula los nombres genéricos de los medicamentos y aconseja a las compañías farmacéuticas, revisó más de 26.000 registros e identificó 1.470 fármacos involucrados en errores debido a la similitud entre sus marcas o denominaciones genéricas.

“De acuerdo con los resultados de este informe, el 1,4% de los errores provocó daño a los pacientes, incluidos siete que habrían causado o contribuido con la muerte de los

enfermos,” señaló la organización estadounidense en un comunicado.

Los 10 medicamentos más vendidos en EE.UU. en el 2006 integran la lista de fármacos que generan confusiones, entre ellos la medicación para el colesterol Lipitor, Toprol y Norvasc para el corazón, el antidepresivo Lexapro, la píldora para la acidez Nexium y el fármaco contra el asma Singulair.

Algunos errores podrían evitarse fácilmente si las farmacias separaran o diferenciaran de alguna manera sencilla los medicamentos que suelen confundirse, señaló la especialista en seguridad farmacológica Diane Cousins.

Además, las recetas deberían incluir palabras o frases simples, como “para el corazón” o “para la hipertensión,” por ejemplo.

El sondeo reveló que un niño recibió el medicamento para la esquizofrenia Zyprexa en lugar del fármaco contra la alergia Zyrtec después de una consulta a la sala de emergencias. “El paciente volvió a la sala de emergencia luego de desmayarse, momento en el que se descubrió el error farmacológico,” indicó el reporte.

En tanto, a un paciente se le administró incorrectamente la medicación para el desorden bipolar Lamictal, en vez del medicamento para la presión Labetalol. Días después, fue hospitalizado con hipertensión, náuseas y vómitos.

Una enfermera confundió Levophed, medicamento para aumentar la presión, con el antibiótico Levaquin.

### **España: El 6% de las muertes en hospitales se debe a una reacción adversa a fármacos**

Resumido por Boletín Fármacos de: *EFE*, 9 de abril de 2008

Una investigación desarrollada en el Departamento de Medicina de la Universidad de Granada advierte de que seis de cada cien pacientes que fallecen en un hospital mueren como consecuencia de una reacción adversa a los medicamentos que se les administran. El estudio ha sido realizado en colaboración con el Hospital Clínico San Cecilio de Granada, por Alfredo José Pardo y dirigido por los profesores Emilio Puche y Francisco Javier Gómez.

Para la elaboración del trabajo se analizaron los historiales clínicos (HC) de 289 pacientes mayores de 18 años que fallecieron en el hospital en 2004, revisando sus antecedentes, los fármacos que se les habían administrado, así como otros datos del tratamiento y de sus respectivos certificados de defunción.

Su análisis concluyó que las reacciones adversas a los medicamentos más habituales son las hemorragias digestivas, seguidas de las intracraneales y las arritmias cardíacas. Además, la investigación ha puesto de manifiesto que los fármacos que provocaron una reacción adversa más frecuentemente fueron los AINEs (medicamentos con efecto antiinflamatorio, analgésico y antipirético) y los antiagregantes plaquetarios, como el ácido acetilsalicílico, dos tipos de fármacos muy empleados en la práctica médica habitual.

Pardo ha demostrado además que es conveniente evitar la mezcla de fármacos gastrolesivos como los AINEs, antiagregantes y corticoides, puesto que el 53% de los fallecidos por reacciones adversas analizados en este estudio habían recibido una asociación de dichos fármacos.

El autor de este trabajo destaca que, a la luz de los resultados obtenidos, es necesario crear una mayor conciencia entre el personal sanitario en torno a las reacciones adversas medicamentosas y estar alerta ante cualquier síntoma mínimo que pueda aparecer en los pacientes tratados.

La investigación realizada en la Universidad de Granada es pionera en España, y los resultados que se han obtenido

coinciden con otros estudios similares realizados en EE.UU. y Finlandia, según ha informado la universidad.

### **Colombia: Un estudio revela que el 6% de los fallecimientos en hospitales es por reacciones adversas**

Editado por Boletín Fármacos de: El 6% de muertes en hospitales se da por esta causa, *Agencia de Noticias UN* (Colombia), 22 de abril de 2008.

El profesor del Instituto de Investigaciones Clínicas de la UN Hernando Gaitán, con el Grupo de Evaluación de Tecnologías y Políticas en Salud, realizó en algunas instituciones de salud de Bogotá un estudio sobre eventos adversos en hospitales.

El objetivo fue conocer la importancia del problema en Colombia en términos de la frecuencia con que se presentan, su evitabilidad, los factores que los producen y sus consecuencias, así como las áreas de esfuerzo de las instituciones para la prevención futura de los mismos. Según el estudio, financiado por la Universidad Nacional y Colciencias, en nuestro medio, la mortalidad asociada a los eventos adversos es cercana al 6%.

No toda complicación es un evento adverso. “Por ejemplo, un paciente que presenta un cuadro de dolor abdominal secundario a apendicitis complicada con peritonitis, debido a que acudió tardíamente al hospital y tomó analgésicos autoformulados, es considerado una complicación de la enfermedad de base y no un evento adverso”, explicó Gaitán.

Una infección intrahospitalaria, una reacción alérgica a un medicamento o una caída son otros ejemplos de eventos adversos. Sin embargo, un importante porcentaje de éstos no son prevenibles o evitables. El proceso de estudio en esta investigación participaron los servicios quirúrgicos, los obstétricos y los médicos de cuatro instituciones de salud del país.

El primer paso consistió en la traducción y estandarización de dos tipos de formularios, usados previamente en un estudio en Canadá. Éstos fueron aplicados a cerca de 8.400 pacientes evaluados. El diagnóstico de ingreso, las enfermedades concomitantes que tenía el paciente al ingreso a la institución, los datos de los procedimientos llevados a cabo o los tratamientos a los cuales fue sometida la persona fueron evaluados. Además, se llevó a cabo una revisión cuidadosa de la historia clínica de cada una de ellas.

Las situaciones sospechosas eran presentadas a un comité de especialistas de la institución que atendió el caso o de la Universidad Nacional, que evaluaba si realmente había ocurrido un daño, si éste estaba asociado al cuidado proveído o si era una complicación esperada de la enfermedad de base. Una vez se calificaba la situación como evento adverso, se estudiaba la evitabilidad del mismo, la discapacidad resultante y la deficiencia que habría originado el evento.

#### Fallas del sistema

La investigación mostró que la incidencia de eventos adversos en los hospitales estudiados fue del 4,6%. Fue mayor en las especialidades quirúrgicas, con un 6,2%; seguida por medicina interna con cerca de 3,5%. Aproximadamente el 60% de los eventos detectados eran prevenibles.

La investigación encontró que los eventos adversos en hospitales se dan más por fallas del sistema que por negligencia o falta de idoneidad del profesional de la salud. Sólo cuatro casos se presentaron por problemas de desempeño profesional. Las causas estuvieron relacionadas con deficiencias de los procesos de provisión de servicios, problemas de racionalidad técnica científica, problemas de comunicación entre los servicios hospitalarios, suficiencia administrativa y oportunidad.

Por ejemplo, cuando se va a operar a una persona se le deben poner antibióticos antes de iniciar el procedimiento, con el fin de prevenir las infecciones. Al revisar las posibles causas por las que se presentan infecciones postoperatorias, se encuentra que no se está aplicando el antibiótico de manera oportuna.

Las instituciones participantes están desarrollando sus propios programas de seguridad del paciente. Asimismo, varios hospitales que no participaron en la investigación están trabajando en el tema. Algunos de ellos participan en un estudio internacional llevado a cabo con la participación de la OPS y el Ministerio de la Protección Social en Colombia.

#### **Infliximab, artritis psoriásica: Solo otro medicamento “me-too”**

Traducido por Boletín Fármacos de: Infliximab. Psoriatic arthritis: just another intravenous me-too drug, *Rev Prescrire* 2007;27(283):338.

Se ha evaluado muy poco, solo en un estudio de cohortes prospectivo no comparado en donde se utilizó como monoterapia.

Infliximab (Remicade de Shering-Plough, comercializado en Francia por Centocor) se promueve como monoterapia para la artritis psoriásica en pacientes que no toleran o tienen contraindicado el metotrexate [1].

La evaluación clínica se basa solamente en las 54 semanas de seguimiento a los participantes en el ensayo IMPACT 2, que no consta de un grupo para comparar. Prescrire ya ha informado sobre los resultados de este ensayo que se habían obtenido a las 24 semanas [1,2].

Utilizando los criterios ARC para la medir la intensidad de la artritis psoriásica y la escala de medición de la calidad de vida, la discreta mejoría que se observó a las 24 semanas se mantuvo en los pacientes tratados hasta las 54 semanas [2]. Sin embargo es difícil afirmar si los cambios son atribuibles al tratamiento o a la evolución natural de la enfermedad. Los efectos adversos más importantes del infliximab fueron las reacciones en el lugar de la infusión, las infecciones, y el aumento de la actividad de los enzimas hepáticos, lo que ocasionó que el 20% de los pacientes abandonaran el tratamiento [2]. Como ocurre con los agonistas alfa de TNF, se sabe poco sobre los riesgos a largo plazo (insuficiencia cardíaca, infecciones oportunistas, etc.)

Infliximab se administra como infusión endovenosa, en el hospital, mientras que los otros agonistas alfa de TNF se inyectan de forma subcutánea en el hogar.

La monoterapia con infliximab no presenta ventajas sobre otros tratamientos.

#### Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Psoriatic rheumatism: several new immunosuppressants, few comparative trials” *Prescrire Int* 2005;14(78):125.
2. European Medicines Agency - CHMP “European Public Assessment Report-Remicade (rev. 14) - Scientific discussion” 1 June 2006: 8 pages.

## Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

#### **JAMA Patient Page**

[http://jama.ama-assn.org/cgi/collection/patient\\_page](http://jama.ama-assn.org/cgi/collection/patient_page)

Sección para pacientes del Journal of the American Medical Association.

#### **24th International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management**

(24ava Conferencia Internacional, sobre farmacoepidemiología y gestión terapéutica del riesgo)

Fecha: 17 a 20 de agosto del 2008

Lugar: Copenhagen, Dinamarca

Organiza: Asociación Internacional de Farmacoepidemiología

Para más información:

<http://www.pharmacoepi.org/meetings/24thconf/index.cfm>

## Revista de revistas

### Medicamentos contra la obesidad y el sobrepeso:

#### Resultados de un metanálisis

Editado por Boletín Fármacos en base al reporte de *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(1):68-72 sobre el siguiente artículo: Rucker D et al., Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis, *Br Med J* 2007;335:1194-9

La obesidad y el sobrepeso son trastornos crónicos de alta prevalencia que afectan en la actualidad a más de mil millones de personas en todo el mundo y están asociados con la mortalidad prematura, diversas enfermedades crónicas y un mayor uso de los servicios de salud. Aunque según directivas publicadas recientemente, el tratamiento inicial contra la obesidad se debe basar en modificaciones del estilo de vida, se recomienda aplicar tratamientos con medicamentos en pacientes con índice de masa corporal (IMC) 30 o con valores del IMC entre 27 y 29,9 si se observan complicaciones debido a la obesidad. Entre los medicamentos aprobados para el tratamiento prolongado contra la obesidad (un año o más) se encuentran el orlistat, un inhibidor de la lipasa gastrointestinal; la sibutramina, un inhibidor de la recaptura de monoaminas de acción centralizada; y el rimonabant, un antagonista de los receptores de endocannabinoides.

En este trabajo se presentan los resultados de una revisión sistemática y un metanálisis dirigidos a cuantificar la eficacia de los medicamentos más frecuentemente empleados contra la obesidad, así como a caracterizar sus efectos secundarios. La revisión sistemática actualizada recientemente por Cochrane Collaboration se basó en la información publicada entre diciembre de 2002 y diciembre de 2006 e indexada por Medline, Embase, el registro de ensayos controlados de Cochrane y el registro de ensayos controlados de Current Science y en las referencias de los artículos identificados. Se encontraron 30 ensayos que tenían una duración de 1 a 4 años: 16 emplearon orlistat (n = 10 631 participantes), 10 utilizaron sibutramina (n = 2 623) y 4 usaron rimonabant (n = 6 365). De ellos, 14 ensayos eran nuevos y 16 se habían identificados previamente.

Se observó que todos los medicamentos dieron como resultado una pérdida promedio de peso de menos de 5 kg en comparación con el placebo. No se encontraron datos sobre el efecto de estos medicamentos en la mortalidad o la morbilidad cardiovascular. Los estudios sobre el mantenimiento del peso corporal con cada uno de los medicamentos analizados demostraron que la recuperación del peso fue similar en el grupo tratado y en el de placebo, de manera que se mantuvieron las diferencias originales en el peso de ambos grupos. No se encontraron efectos diferenciadores en cuanto a las reacciones secundarias. Estos resultados confirman hallazgos anteriores, pero definen con mayor precisión los efectos a largo plazo de estos medicamentos con respecto a la pérdida de peso y sus efectos secundarios.

A pesar de algunas limitaciones del trabajo, se observó que en los estudios en los que participaron pacientes diabéticos, la pérdida de peso con orlistat y rimonabant fue ligeramente

menor que con sibutramina. No obstante, tanto el orlistat como el rimonabant redujeron los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos, mientras que la sibutramina no mejoró este parámetro. Aunque no se conocen las causas de este importante hallazgo, un factor que puede influir en esta reducción de los niveles de glucemia con el rimonabant es el aumento en los niveles de adiponectina. Se requieren investigaciones adicionales, preferentemente mediante ensayos clínicos con los tres medicamentos, para establecer las conclusiones definitivas.

A pesar de que los pacientes se seleccionaron por su adhesión y su tolerancia a los tratamientos, las tasas de abandono fueron elevadas, lo que comprometió la validez interna de muchos de los estudios analizados. La falta de adhesión al tratamiento parece constituir el principal factor que limita la eficacia y la efectividad de los medicamentos contra la obesidad.

Con relación a la sibutramina, es preocupante el aumento observado en la tensión arterial de los pacientes, por lo que se debe monitorear este signo vital durante el tratamiento. También se debe vigilar el estado emocional de los pacientes que emplean rimonabant, especialmente en personas con trastornos psiquiátricos.

La decisión de prescribir un medicamento para bajar de peso debe basarse en un cuidadoso balance entre los riesgos y los beneficios del tratamiento específico que se propone. Los medicamentos empleados actualmente para este fin son costosos y tienen diversos efectos secundarios. A falta de datos definitivos que demuestren que un medicamento en particular es más efectivo que los otros, se debe establecer el tratamiento inicial de acuerdo con las preferencias del paciente, los costos locales del medicamento, su disponibilidad y cobertura por las compañías aseguradoras de servicios de salud, los efectos colaterales del medicamento y su relación con otras enfermedades que pueda presentar el paciente. La importancia clínica de la reducción observada en la incidencia de la diabetes al emplear orlistat no está clara y se requieren investigaciones adicionales para determinar su verdadero efecto preventivo.

#### Notas de los editores:

- Según lo ha anunciado su fabricante, GlaxoSmithKline (GSK), en tan sólo cuatro meses en el mercado, la versión sin receta del famoso orlistat se ha convertido en todo un éxito en EE.UU. “Alli” (por su nombre comercial) ha vendido US\$69 millones, casi 50 millones de euros. Un kit Alli incluye unas 90 píldoras (hay que tomar tres diariamente) y cuesta entre US\$50 y 60 (35-42 euros). Se trata del único fármaco para adelgazar que puede adquirirse sin receta. No está previsto su lanzamiento en Europa, donde los derechos de orlistat obran en manos de Roche. La píldora fue autorizada en febrero por la FDA y su aprobación no estuvo exenta de polémica y, de hecho, se produjo tras un aplazamiento durante el cual la compañía tuvo que recavar más datos. Algunos expertos ponían en duda que los usuarios empleasen adecuadamente este fármaco sin la supervisión médica que garantiza una

receta. Por eso, GSK lanzó su producto acompañado de consejos para perder peso mediante dieta y ejercicio. Según la farmacéutica, Alli es un “aliado” de estas estrategias, de ahí su nombre. También se cuestionó si realmente los consumidores tomarían un fármaco con molestos efectos secundarios, como diarreas y gases. Precisamente, estos efectos son una de las causas de que la versión con receta de orlistat no haya colmado las expectativas que despertó en su día. Pero en el caso de Alli, la estrategia de marketing de la compañía ha conseguido salvar estos problemas. Esta estrategia incluye un programa de asesoramiento on line y un blog en el que los primeros usuarios de Alli cuentan su experiencia. Sus estudios de mercado sugerían que a las personas que están a dieta les gusta obtener consejos y

ánimos de otros compañeros de fatigas, de ahí que la compañía británica haga hincapié en la web. Su ambiciosa campaña para promocionar el producto también incluye iniciativas televisivas y en prensa (*Resumido de:* EE.UU.: Arrasa la píldora de la obesidad sin receta, *El Mundo* (España), 25 de octubre de 2007).

- En el Boletín Fármacos ya hemos publicado las advertencias efectuadas sobre orlistat, por ejemplo: “EE.UU.: Por ahora, no habrá “píldora antiobesidad” sin receta” en BF 2006;9(3); “Orlistat (Xenical): La organización Public Citizen solicita a la FDA que lo retire del mercado de forma inmediata” en BF 2006;9(5).

# Ética y Derecho

## Investigaciones

### El Consentimiento Informado en Pacientes Vulnerables [a]

Emma Verástegui

Instituto Nacional de Cancerología, México.

#### Resumen

*Antecedentes:* Un tema de gran preocupación en la bioética, es la investigación médica patrocinada por países industrializados y que se efectúa en países menos desarrollados. En estos países con frecuencia, las condiciones económicas de los pacientes impiden que puedan acceder a los tratamientos para algunas enfermedades, y para estos pacientes la única opción de tratamiento es a través de la participación en un protocolo de investigación.

Los países Latinoamericanos tienen características que resultan atractivas para que las compañías farmacéuticas lleven a cabo ensayos clínicos. La región combina una gran población, instalaciones médicas modernas, y un ingreso per cápita bajo.

El promover la toma de decisiones informadas mediante el proceso del consentimiento informado es un mecanismo esencial para asegurar los derechos de los pacientes. Sin embargo, para que este procedimiento sea válido es indispensable que, después de ser informado, un individuo independiente y capaz acepte la participar en un estudio después de conocer los riesgos y beneficios del procedimiento.

*Métodos:* Con el propósito de conocer las experiencias entorno al proceso del consentimiento informado, realizamos un estudio cualitativo en el Instituto Nacional de Cancerología e invitamos a un grupo de individuos que habían participado en protocolos de investigación. El diseño del estudio incluyó la evaluación de diez formatos distintos de consentimiento informado que habían sido empleados en diez ensayos clínicos distintos patrocinados por compañías farmacéuticas transnacionales. También se evaluó la comprensión de los pacientes del consentimiento y la percepción de los médicos sobre el procedimiento.

*Resultados:* El Instituto Nacional de Cancerología es un importante centro de investigación básica y clínica en México. La población que es atendida en esta institución tiene características similares a las de otros pacientes atendidos en otras instituciones públicas del país, en donde se lleva a cabo la mayor parte de la investigación en salud.

Los ingresos del ochenta y tres por ciento (83%) de los pacientes los clasificaba como pacientes en condiciones de

pobreza económica y alimenticia, con seis o menos años de educación, y el 31% eran analfabetos. La longitud promedio de los formatos de consentimiento analizados era de 14 páginas, y se requería un promedio de 8 años de educación formal para asegurar su comprensión al leerlas.

Por las características sociodemográficas de este grupo de enfermos, quienes adicionalmente cursan con un padecimiento grave que requiere tratamientos costosos, estos pacientes deben ser considerados como población vulnerable y se cuestiona la autonomía de los mismos para realizar una decisión autónoma libre de coerción, requisitos indispensables para considerar un consentimiento informado válido.

*Conclusiones.* Es importante contar con procedimientos uniformes a nivel mundial para garantizar la conducción ética y la protección de participantes en investigaciones biomédicas; sin embargo, esta meta es difícil de alcanzar. Los formatos de consentimiento informado utilizados en investigaciones multicéntricas están diseñados para garantizar que la información que reciben los todos los participantes sea la misma y cumplir con los requisitos regulatorios a nivel nacional e internacional. Sin embargo, este procedimiento no garantiza que los individuos de países menos desarrollados tomen decisiones informadas al participar o no en ensayos clínicos.

#### Introducción

Gran parte de los avances y conocimientos de la medicina se han originado a partir de la investigación. Muchos de los avances que hoy benefician a muchos pacientes se originaron en investigaciones que se llevaron a cabo de acuerdo a los estándares y teorías del momento [1]. Aun cuando se han emitido diferentes lineamientos, pautas y reglas, las circunstancias que rodean a los procesos de investigación se encuentran en constante cambio y a veces tanto el optar por llevar a cabo la investigación como el decidir no hacerlo pueden cuestionarse desde el punto de vista ético [2-6].

Un tema de gran preocupación en la ética médica es la investigación biomédica patrocinada por países desarrollados y que se lleva a cabo en países menos desarrollados. La inequidad en el acceso a recursos entre los países patrocinadores y el tipo de instalaciones de salud de

los países en vías de desarrollo pudieran incrementar los riesgos de explotación de estos últimos [7].

Como se ha reportado recientemente, particularmente en relación a los estudios de VIH/Sida en África, los países en vías de desarrollo pueden tener diferentes razones para aceptar participar ensayos clínicos, incluyendo las pocas o nulas alternativas que tienen los pacientes prospectivos para recibir tratamiento si no se inscriben en estudios de investigación. En consecuencia, impulsar el desarrollo de los estudios clínicos apegados a la ética es una de las metas más importantes que debe tenerse en cuenta al realizar investigación que involucra seres humanos [7-13].

El procedimiento del consentimiento informado se asocia con los orígenes de la bioética y se considera un mecanismo necesario, pero no suficiente, para que las investigaciones se realicen de forma éticamente apropiada [4-18].

La necesidad del consentimiento informado está basada en el derecho legal y ético que tienen los pacientes de estar bien informados antes tomar una decisión sobre su cuerpo, y en el deber ético de los médicos de involucrar al paciente en la toma de decisiones sobre su tratamiento. Sin embargo, de acuerdo a algunos autores, el consentimiento informado es resultado de cambios en la relación de confianza entre el paciente y su médico [18].

La validez del consentimiento informado requiere que el individuo que firma el documento sea independiente y competente [19] y que, después de haber recibido suficiente información en torno a un procedimiento, ese individuo apruebe de manera libre y razonada que se lleve a cabo el procedimiento. [20-22] El derecho del paciente de estar completamente informado se ha convertido en la panacea ética para evitar el daño potencial de prácticas autocráticas paternalistas [15].

El concepto de autonomía tiene distintos significados y su importancia en la ética varía. En los países desarrollados, la autonomía del individuo se considera el principio moral más importante, es el principio que otorga a los pacientes el derecho a decidir y tiende a hacer a un lado los demás principios. [18-21] En contraste, en los países “del Sur” los principios éticos tienden a ser menos dialécticos, menos analíticos y más sensibles a los consensos familiares y de la comunidad que a la autonomía individual [22-25].

Un aspecto central en ambas circunstancias es la necesidad de comprender la información recibida, antes de “consentir”. En consecuencia, asegurar la comprensión del procedimiento es un reto importante del proceso de obtención del consentimiento informado.

Los tratamientos experimentales contra el cáncer requieren que se tengan en cuenta aspectos adicionales y se analicen desde distintas perspectivas; muchos de estos tratamientos son muy caros y con frecuencia deben ser administrados por un tiempo más o menos largo (a diferencia de los antibióticos que se dan durante siete a diez días generalmente). Además, a lo largo de la enfermedad, los

tratamientos estándares se agotan, lo que hace que muchos de los pacientes acaben participando en estudios clínicos experimentales [26,27].

Para los pacientes que viven en la mayoría de los países en vías de desarrollo, la falta de cobertura universal en salud, genera dificultades para acceder a tratamientos médicos costosos; en consecuencia, las terapias más novedosas no están al alcance de la mayor parte de la población, excepto a través de la participación en proyectos de investigación [12, 28, 29].

Actualmente, la mayor parte de los estudios clínicos en cáncer están financiados por compañías farmacéuticas [30,31]. En el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) los estudios clínicos financiados por la industria farmacéutica representan el 50% de las actividades de investigación. Esta actividad permite que gran parte de los pacientes que acuden al INCan tengan acceso a tratamientos a los que en otras circunstancias no podrían acceder [32]. Las características económicas, sociales, de educación, además de las características de la enfermedad, la desesperación por recibir algún tratamiento, son paradigmáticas de las poblaciones vulnerables [33].

El valor y la importancia de contar con un consentimiento informado válido (en cualquier investigación que involucra a seres humanos y a este tipo de pacientes en particular) son incuestionables [18]. La legislación mexicana estipula la necesidad de contar con un consentimiento informado en todas las investigaciones con riesgo mayor al mínimo; adicionalmente, en aquellas investigaciones patrocinadas por las compañías farmacéuticas, la organizaciones que se dedican a la investigación clínica (CROs) vigilan cuidadosamente el procedimiento por el cual se obtiene el consentimiento informado, asegurándose que se cumplen los requisitos internacionales y los exigidos por las autoridades del país en donde se encuentra la sede de la compañía farmacéutica que patrocina el estudio [34,35].

Las formas para solicitar el consentimiento de los pacientes que participan en estudios son documentos uniformes que facilita el patrocinador del estudio. Con frecuencia se trata de estudios multicéntricos, o estudios que se han llevado a cabo previamente en países desarrollados y consecuentemente las formas de consentimiento informado suelen ser traducciones de documentos escritos lenguas extranjeras, de varias páginas y con criterios uniformes para todos los centros en donde se realiza el estudio. Mediante este procedimiento, acompañado de un complejo paquete de documentación, se cumple con los requisitos legales y éticos ante las autoridades mexicanas e internacionales. Cuando se trata de investigación clínica financiada por entidades extranjeras las CROs tienen que asegurarse de que el consentimiento informado se obtiene de acuerdo con los lineamientos establecidos en las “Buenas Prácticas de Investigación”. Sin embargo, hay reportes que sugieren que la información que se proporciona a los participantes es difícil de comprender y, aunque se han hecho esfuerzos para mejorar la manera en la que se presenta la información y se

obtiene el consentimiento, se necesita profundizar más en este campo [36-38].

El propósito de este trabajo fue evaluar, desde distintas perspectivas, algunos aspectos del procedimiento de obtención del consentimiento informado (CI) para poder sugerir mejoras. Los aspectos estudiados incluyeron: 1) conocer las experiencias de un grupo de pacientes que participaron ensayos clínicos de investigación, 2) evaluar el conocimiento de los médicos de la institución en torno al consentimiento informado, y 3) revisar algunos aspectos de formas de consentimiento.

## Pacientes y métodos

**Métodos.** Con el propósito de evaluar la experiencia de los pacientes durante el proceso de obtención del consentimiento informado, realizamos un análisis prospectivo. El estudio incluyó una evaluación de diez formas diferentes de consentimiento informado que se habían utilizado en estudios patrocinados por entidades extranjeras, y se usaron cuestionarios para evaluar la opinión de los pacientes y de los médicos que participaron en esos estudios. El estudio fue aprobado por el comité de ética de la institución y se solicitó consentimiento verbal a los participantes.

**Pacientes.** En un lapso de tres semanas, se invitó a participar a pacientes que acudían a la institución para consulta y que habían participado en algún estudio de investigación. Después de informarles del propósito del estudio, se solicitó el consentimiento verbal, y aquellos que accedieron a participar recibieron una pequeña carta (Apéndice 1), la cual fue leída con los entrevistados a quienes se les aplicó un cuestionario escrito con diez preguntas. Posteriormente, los pacientes tuvieron suficiente tiempo solos o con sus familiares para contestar el cuestionario (Apéndice 2).

El cuestionario contenía preguntas dicotómicas para contestar “sí o no”, y algunas preguntas de opción múltiple. Los participantes podían seleccionar más de una respuesta y añadir comentarios si así lo deseaban.

El nivel socioeconómico de los pacientes se obtuvo de su expediente clínico, al igual que las características demográficas y algunos datos de la historia clínica. La evaluación socioeconómica la realiza habitualmente el departamento de Trabajo Social de la institución aplicando un programa de evaluación de seis puntos (ingreso familiar, ocupación, nutrición, condiciones de vivienda, lugar de residencia y número de personas enfermas en el domicilio). Los resultados se expresan de manera numérica, en porcentaje y cuando fue necesario se utilizó información cualitativa para describir las características principales de los participantes.

**Médicos.** Los médicos de la institución fueron invitados a participar a través de una comunicación personal. Al invitarlos, se realizó una descripción verbal del propósito del

estudio y se envió la descripción del estudio por correo electrónico. En una segunda entrevista, quienes aceptaron participar recibieron una versión impresa o por vía electrónica del cuestionario. Se solicitó así mismo consentimiento verbal para utilizar los datos de manera anónima, y después de un periodo máximo de tres semanas se recolectaron los cuestionarios completos (Apéndice 3).

**Formas de Consentimiento Informado.** Se evaluaron diez cartas de consentimiento informado que habían sido enviadas para su aprobación al Comité de Bioética de la institución, estas fueron leídas en sus versiones en inglés y castellano de manera cuidadosa. Se analizaron diferentes aspectos: 1) número de páginas, 2) la presencia de la información requerida (propósito de la investigación, duración de la investigación, riesgos, beneficios, opciones de tratamiento, confidencialidad, compensación, persona a contactar, y la declaración de participación voluntaria), 3) el idioma original de la forma de consentimiento. Los siguientes aspectos fueron analizados por un mismo evaluador utilizando una escala visual numérica: 4) exactitud de la traducción, 5) frecuencia en el uso de términos médicos o científicos, 6) uso de lenguaje técnico, 7) uso lenguaje médico de difícil comprensión teniendo en cuenta el tipo de pacientes que se atienden en la institución. Los resultados descritos representan el promedio que se obtuvo en cada pregunta (Los valores asignados a las respuestas para la pregunta 4 fueron 1 = pobre y el 10 = buena; para las preguntas 5, 6, 7, el número 1 = pocas, y el 10 = muchas), y 8) la legibilidad del documento se analizó utilizando el método desarrollado por Fry, es decir los párrafos muestra publicados por Paasche-Orlow basados en la escala de la legibilidad de Flesch-Kincaid [39,40] (Apéndice 4-a).

La comprensibilidad de la forma del consentimiento también fue analizada cualitativamente con la ayuda de diez individuos: dos enfermeras, dos secretarías, tres chóferes de ambulancia, dos trabajadoras y un residente médico. Las formas de consentimiento seleccionadas fueron leídas por estos individuos después de eliminar el nombre del patrocinador y las drogas del estudio. Las respuestas de la mayor parte de los individuos se describen en el Apéndice 4b.

## Resultados

### Pacientes

Cincuenta pacientes fueron invitados a participar mediante una carta previamente aprobada por el Comité de Ética (Apéndice 1). Sólo 35 pacientes aceptaron participar en la encuesta. La mayoría de los pacientes incluidos en este trabajo tenían de 2 a 5 años en tratamiento en el hospital en el momento de recibir la invitación, todos tenían enfermedad avanzada (datos no mostrados), y no habían respondido a la terapia estándar o habían recurrido. Los pacientes se encontraban o habían participado en ensayos Fase II o III, multicéntricos, financiados por la industria farmacéutica, que incluían: quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia,

tratamiento con terapias blanco, o la combinación de estos. Los estudios cumplían con los requisitos regulatorios

internacionales y nacionales.

**Cuadro 1. Características de los pacientes**

Características	Número	Promedio
<b>Número de Pacientes</b>	35	
<b>Edad (años)</b>		
Mediana (rango)	59 (27-92)	
Media	57,9	
<b>Género</b>		
Femenino	20	
Masculino	15	
<b>Escolaridad</b>		
Ninguna	11	31
Primaria incompleta	10	29
Primaria completa	7	20
Secundaria incompleta	4	11
Secundaria completa	3	9
Preparatoria/Profesional	0	0
<b>Lugar de Residencia</b>		
Urbana	11	31
Rural	24	69
<b>Ingreso familiar promedio (*)</b>		
Menos de un salario mínimo	12	34
De 2-5 salarios mínimos	15	43
Más de 5 salarios mínimos	8	23
<b>Sitio del tumor (**)</b>		
Cabeza y cuello	8	23
Próstata	4	11
Melanoma	6	17
Cáncer de mama	8	23
Cáncer de cérvix	9	26

(\*) Los salarios mínimos son ligeramente diferentes en zonas urbanas y rurales; aproximadamente 4 dólares por día. Se considera pobreza extrema el ingreso menor a un salario mínimo, de 2 a 5 salarios mínimos son indicadores de pobreza. La mayoría de las pacientes con cáncer de cérvix viven en pobreza extrema.

(\*\*) Todos los pacientes tenían cáncer avanzado.

**Factores socioeconómicos.** Las características socioeconómicas de los pacientes se obtuvieron de los expedientes clínicos, la mayor parte de los pacientes estudiados habitaban en áreas rurales o en zonas urbanas marginadas. Ochenta y tres por ciento de los pacientes vivían en condiciones de pobreza de acuerdo a la evaluación de seis puntos hecha por las trabajadoras sociales (Cuadro 1). El ingreso de la mayor parte de los pacientes era de uno (\$4.00 dólares al día) o dos salarios mínimos y siete de los participantes vivían con menos de \$1.00 dólar al día. El nivel de educación también era bajo, 31% de los pacientes eran analfabetos, 29% no habían terminado la educación primaria y podían considerarse analfabetas funcionales. Sólo el 20% habían concluido la educación primaria (en México de 6 años), y siete pacientes (20%) habían estudiado más de 6 años.

**Ingreso al estudio clínico y proceso de obtención del consentimiento informado.** Todos los pacientes habían estado en tratamiento en el instituto por más de dos años, la

mayor parte de estos habían tenido varios médicos asignados a su manejo. El 86% de los pacientes ingresaron al estudio en respuesta a una invitación de su médico tratante. En todos los casos la explicación del procedimiento la realizó el médico, quien también les solicitó que leyeran y firmaran la carta de consentimiento informado. El médico en todos los casos estuvo dispuesto a responder a preguntas. Después de firmar el consentimiento informado, solamente dos pacientes (6%) sabían que el documento explicaba los riesgos y beneficios del tratamiento. Al contestar a la pregunta específica de por qué se les había pedido firmar el consentimiento, 16 de 35 pacientes dijeron que el documento tenía el propósito de poderles ofrecer tratamiento gratuito; 29% respondieron que para liberar al hospital y al médico de toda responsabilidad. Llama la atención que ninguno de los pacientes respondió que el objetivo del documento era proteger sus derechos como paciente, aún cuando esta respuesta estaba incluida en el cuestionario (Cuadro 2).

Cuadro 2: Respuestas de los pacientes

Preguntas	Número	Porcentaje
<b>¿Quién los invitó a participar en el estudio?</b>		
Mi médico	30	86
Un médico nuevo	4	11
Un residente	1	3
<b>¿Le pidieron que firmara una carta de consentimiento informado?</b>		
Si	35	100
No	0	0
<b>¿Sabe usted qué es un consentimiento informado?</b>		
Un documento parte del protocolo	23	65
Un documento que debo firmar antes de entrar al estudio	10	29
Una explicación del tratamiento que me van a dar	2	6
<b>¿Sabe por qué le pidieron que firmara el documento?</b>		
Para proteger mis derechos como pacientes	0	0
Porque es un tratamiento nuevo y puede tener efectos adversos	8	23
Para liberar al hospital y al médico de cualquier responsabilidad en caso de que algo malo me pase	10	29
Para recibir tratamiento	16	46
<b>¿Leyó el documento?</b>		
Si	20	57
No	15	43
<b>Si no lo leyó, ¿por qué?</b>		
No se leer	11	31
La explicación del médico fue suficiente	9	26
<b>Si lo leyó, ¿cuántas veces los hizo antes de entenderlo?</b>		
Una vez	8	23
Más de una vez	7	20
En casa	7	20
En el hospital	8	23
Yo solo	2	6
Con mi familia	11	31
<b>Después de leer el documento, ¿comprendió mejor de qué se trataba el estudio?</b>		
Si	9	26
No	6	17
<b>¿Tiene algún comentario sobre el documento?</b>		
Es muy largo	23	66
Es difícil de entender	17	49
No lo entendí	17	49
Me aburrí y no lo leí completo	10	29
Ya me había explicado el doctor y no lo leí	11	31
Es una pérdida de tiempo	12	34
Si no “entro” al protocolo, no recibo tratamiento	16	46
No entendí muchas palabras	17	47
<b>¿Por qué aceptó participar en el estudio?</b>		
Para ayudar a otros	0	0
Porque el tratamiento me puede ayudar	30	86
Para curarme	30	86
Para que los doctores sepan más sobre mi enfermedad	0	0
Porque no tengo dinero para otro tratamiento	21	60
Porque me dijo mi médico y él sabe lo que me conviene	25	71
Porque alguien de mi familia me dijo	5	14
Porque el tratamiento era gratis	21	60
No lo se	3	8

El cuadro describe las respuestas de los pacientes a preguntas seleccionadas (el cuestionario completo y las respuestas se muestra en la sección de Apéndices). Los cuestionarios se entregaron a pacientes y sus familiares para ser leídos y contestados en un sitio apropiado, aun cuando el entrevistador no estuvo presente mientras lo respondían, en todo momento se encontró disponible para resolver dudas. Cuando fue necesario, el cuestionario se leyó a los pacientes analfabetos (si su familiar tampoco podía leer el cuestionario). Algunas de las respuestas proporcionadas no estaban escritas en el cuestionario.

El 57% de los pacientes leyó el documento solamente en una ocasión. La razón principal para no leer el documento fue el no saber leer (31%), pero tres pacientes (8%) no leyeron el documento porque consideraron que la explicación de su médico era suficiente, por lo que decidieron firmar sin leerlo.

La mayoría de los pacientes leyeron el consentimiento en el consultorio y decidieron participar en el estudio en menos de una hora (datos no mostrados, la pregunta se hizo directamente a los pacientes). Treinta y tres pacientes decidieron participar con la ayuda de sus familiares y solamente dos pacientes leyeron y firmaron el documento sin consultar con otros. Solo ocho de los pacientes interrogados pensaron que su comprensión del estudio mejoró después de leer el documento (Cuadro 2).

Todos los pacientes que leyeron el documento dijeron que el documento era demasiado largo. Muchos pacientes opinaron que era difícil de entender y que no conocían el significado de “muchas palabras”. La mitad de los pacientes pensaron que la firma del documento era obligatoria antes de recibir el tratamiento (un requisito y no un derecho a saber). Muchos pensaron que la explicación de su médico fue mucho más clara y fácil de entender que la forma de consentimiento.

Las principales razones para participar incluyeron: mejorar su salud, tener acceso a tratamientos caros, y porque su médico pensaba que era la mejor opción (Cuadro 2).

### **Médicos**

**Participación y conocimiento sobre el consentimiento informado.** Únicamente 20 médicos que participaban en ensayos clínicos aceptaron responder el cuestionario (se enviaron invitaciones a 50 médicos). Todos ellos conocían el requisito de informar a sus pacientes sobre el tratamiento. En todos los casos respondieron que el consentimiento informado era un requisito para realizar ensayos de investigación clínica (para el hospital, las organizaciones de investigación clínica [CROs], los patrocinadores internacionales, el comité de ética o para realizar investigación). Ninguno de ellos sabía con certeza si este requisito estaba presente en la legislación de salud mexicana. Ninguno de los médicos había participado en el diseño del consentimiento informado en ninguno de los ensayos que había o estaba realizando, y tampoco habían sugerido cambios al consentimiento. Todos ellos indicaron que la Declaración de Helsinki era el documento en el que se abordaban aspectos éticos de la investigación en humanos (Cuadro 3). Cuando preguntamos sobre qué poblaciones podían considerarse “vulnerables”, todos consideraron que niños, mujeres embarazadas, prisioneros e individuos sin

acceso a servicios de salud podían considerarse como poblaciones vulnerables. Las características económicas, de educación y estado de salud, o falta de acceso a medicamentos, no se consideraron aspectos que confirieran vulnerabilidad al individuo. Solamente 3/20 médicos consideraron que la población que vemos en el hospital es vulnerable.

**Conflictos de Interés.** Todos los investigadores participantes en los ensayos clínicos eran los médicos tratantes de los pacientes incluidos en los estudios; sin embargo ninguno de ellos lo consideró como conflicto de interés y no consideraron que pudiera interferir en el proceso del consentimiento informado (Cuadro 3). Todos los investigadores recibían de manera habitual regalos de los patrocinadores (comidas, viajes, congresos, etc.) y en el 85% de los casos compensación económica. Ninguna de estas circunstancias se consideró que pudiera influir en el comportamiento ético del médico, o ser causa de conflictos de interés. Finalmente, la mayor parte de los médicos pensaban que la mayoría de los pacientes no comprendían las formas de consentimiento informado (Cuadro 3). Aún cuando ninguna de las preguntas del cuestionario se relacionaba a comportamientos éticos o principios morales, todos los médicos pensaron que esta encuesta cuestionaba su integridad como médicos-investigadores (estas quejas se realizaron verbalmente, en ninguno de los casos se pusieron por escrito).

**Formas de Consentimiento.** Ninguna de las diez formas de consentimiento revisadas tuvieron un formato o estructura uniforme; sin embargo todas tenían en el encabezado el nombre del estudio, los datos del patrocinador y el nombre del investigador. La mayor parte de los estudios internacionales eran estudios con propósitos de obtener el permiso de comercialización, el 10% eran estudios Fase I, 30% Fase II y 60% fase III/IV (datos no mostrados). Todas las formas de consentimiento cumplían con los requisitos descritos en las guías y normas éticas internacionales. Las cartas de consentimiento informado tenían un promedio de 14 páginas (rango de 9 a 27), y todas ellas eran traducciones del inglés (Cuadro 4).

La traducción de las formas del inglés fue adecuada pero el uso de palabras científicas y/o abreviaturas era frecuente, las drogas en estudio se mencionaban por el nombre comercial. Los documentos tenían términos médicos y lenguaje no utilizado por las personas que acuden a la institución (Cuadro 4). Para personas cuya lengua materna es el español era evidente que las cartas estaban traducidas de manera literal y el significado de algunas oraciones era confuso. La legibilidad promedio del documento correspondió a documentos entendibles para individuos con 8 años de educación (4 a 12 años de educación) (Cuadro 4).

Cuadro 3: Respuestas de los Médicos

Preguntas	Número	Porcentaje
<b>¿Cuál es el objetivo de la carta de consentimiento informado?</b>		
Informar al paciente sobre el tratamiento	20	100
Un requisito de las autoridades del hospital	20	100
Un requisito de las autoridades mexicanas	0	0
Un requisito de los patrocinadores internacionales	20	100
Un requisito de las autoridades de las organizaciones de investigación clínica	20	100
<b>¿Ha participado en la elaboración de cartas de consentimiento informado para estudios clínicos nacionales o internacionales?</b>		
Si	0	0
No	20	100
<b>¿Está familiarizado con las regulaciones internacionales para elaborar una carta de consentimiento informado?</b>		
Si	0	0
No	20	100
<b>El requisito de contar con una carta de consentimiento informado esta presentes en <sup>(*)</sup></b>		
La Ley General de Salud de México	20	100
En el reglamento de Investigación mexicano	0	0
En reglamentos internacionales	20	100
En todos estos	0	0
<b>¿Cuál de los siguientes enunciados describe mejor el propósito del consentimiento informado?</b>		
Es un documento necesario en las investigaciones clínicas	15	75
Un documento que protegerá al médico/investigador en caso de que exista una demanda	15	75
Un documento que enfatiza la responsabilidad compartida entre el médico y el paciente	17	85
No estoy seguro	5	25
<b>¿Sabe usted en qué situaciones puede considerarse a un paciente vulnerable?</b>		
Ser un prisionero	20	100
Ser pobre	0	0
Estar enfermo	0	0
No tener acceso a atención médica	20	100
<b>¿Cree usted que los pacientes que vemos en este hospital son vulnerables?</b>		
Si	3	15
No	17	85
<b>A su juicio ¿Cuál de las siguientes situaciones pudieran influir en el procedimiento del consentimiento informado?</b>		
Ser el médico tratante	0	0
Si el paciente es vulnerable	0	0
Si el médico tiene conflictos de interés	20	100
<b>¿Participa en la atención médica del paciente cuando lleva a cabo un ensayo clínico?</b>		
Nunca	0	0
Algunas veces	1	5
Siempre	19	95
<b>¿Recibe usted alguna compensación de parte de las compañías farmacéuticas con las que lleva a cabo ensayos clínicos (salario, viajes, congresos)?</b>		
Si	17	85
No	3	15
<b>¿Considera que esta situación pudiera significar un conflicto de interés para usted?</b>		
Si	0	0
No	20	100
<b>¿Piensa que el paciente entiende las palabras en el documento del consentimiento informado?</b>		
Si	7	35
No	13	65

Los cuestionarios se enviaron a los médicos por correo electrónico o en un sobre sellado. Las respuestas fueron anónimas.

Tres semanas después de haber enviado el cuestionario, si no habíamos obtenido respuesta, se contactaba a los médicos para saber si habían enviado sus respuestas. Se invitaron a 50 médicos y se enviaron 70 cuestionarios, sólo 20 respondieron.

(\*) El reglamento mexicano de investigación es un documento que describe las características que debe contener el consentimiento informado. El propósito de esta pregunta fue evaluar el conocimiento que médicos involucrados en investigaciones clínicas tienen sobre la regulación mexicana y si alguna vez lo habían leído.

**Cuadro 4. Evaluación Cualitativa de las formas de consentimiento informado**

Documentos	Calificación (Rango)
Número de formas de consentimiento informados	10
Cumplimiento de requisitos internacionales	10/10
Número de hojas promedio	14,7 (9-27)
Fidelidad de la traducción (*)	8(6-9)
Uso de términos médico-científicos (**)	4,7 (2-7)
Lenguaje poco familiar para no médicos (**)	5 (2-5)
Lenguaje no utilizado por el promedio de pacientes que acuden al INCAN (**)	5,9
Puntuación de legibilidad	8 (4-12)

Las formas de consentimiento fueron leídas y evaluadas por una sola persona; un valor numérico se asignó para algunos de los aspectos, utilizando una escala visual. (\*) 1 = pobremente traducidos. 10 = bien traducidos. (\*\*) 1 = pocos términos o palabras. 10 = gran cantidad de términos o palabras.

Los resultados representan los valores, los promedios y el rango de estos cuando es pertinente.

No existió un lenguaje uniforme en las formas de consentimiento. Cada forma de consentimiento tuvo diferentes valores de legibilidad.

Los procedimientos de los ensayos eran cuidadosamente descritos en las formas de consentimiento. Con frecuencia se solicitaba de manera adicional muestras biológicas (tejidos, sangre, suero) y la autorización para obtener estas se incluía en la misma forma en la que se describía el tratamiento. En dos de las cartas, la inclusión en el ensayo estaba condicionada a la obtención de muestras biológicas, en una de estas se describía el procedimiento para el análisis de ADN y el hecho de que los resultados no estarían disponibles para los pacientes (información no mostrada). La comprensión del significado de aceptar el análisis genético no fue evaluada en este estudio.

Dos formas de consentimiento informado se seleccionaron para ser leídas por 10 individuos y evaluar su comprensibilidad. Únicamente uno de los participantes (el médico residente) pensó que el documento era claro, el resto de los participantes consideraron que los documentos eran extensos, aburridos y difíciles de entender. La mayor parte de los voluntarios leyeron los documentos al menos dos veces. Al preguntar sobre el propósito del estudio, solo cuatro participantes habían entendido el contenido (Cuadro 5).

**Cuadro 5. Comprensibilidad de los documentos por voluntarios-no pacientes**

Preguntas	Respuestas
¿Entendió el propósito de las cartas?	Si (10/10)
¿En qué consistió el estudio?	6/10 no fueron capaces de describir el propósito
¿Hubo palabras que no entendió?	Si (7/10)
¿Fue claro para usted el documento?	No (9/10)
¿Encontró términos médicos en el documento?	Si 10/10
¿Cuántas veces leyó el documento para poder entenderlo?	2 veces (2/10)
¿Cómo considera el tamaño del documento?	Muy largo (9/10)

Se evaluó la comprensibilidad de formas de consentimiento con la ayuda de 10 individuos que habían accedido a participar en la encuesta. Dos enfermeras (E); dos secretarías (S); tres chóferes de ambulancias (Ch); dos trabajadoras sociales (TS); un médico residente. Una forma de consentimiento informado seleccionada al azar fue entregada a para ser leída a cada individuo después de que el nombre del patrocinador y el nombre de la droga en estudio fue borrada. Posteriormente, se les solicitó que contestaran un cuestionario con las preguntas arriba descritas.

## Discusión

Los hospitales públicos son los sitios de los que se lleva a cabo la mayor parte de los ensayos clínicos patrocinados por organismos o empresas internacionales. En estas instituciones se da atención médica a un sector de la población en México que no tiene acceso a seguridad social o a la medicina privada. Este trabajo ejemplifica las características de los pacientes y médicos en estas instituciones. El personal médico que labora en estos hospitales es altamente calificado, frecuentemente con

especializaciones y postgrados en el extranjero (datos no mostrados). En contraste, los pacientes que acuden a estos representan la población de más bajos recursos y menos educada del país.

Gran parte de los pacientes que participaron en este trabajo (al igual que la mayoría de los pacientes que acuden al hospital) eran pobres, incluso viviendo en condiciones de pobreza extrema y el nivel de educación era también mínimo (solamente el 20% han cursado secundaria). En estas condiciones estos pacientes deben considerarse como

población vulnerable y es indispensable establecer mecanismos para evitar abusos [42,43].

Particularmente preocupantes son las circunstancias en las cuales ingresan los pacientes a los ensayos clínicos, en la mayor parte de los casos la invitación a participar se hace por el médico tratante. En este contexto, la invitación a participar en la investigación, puede ser vista por los pacientes como una recomendación que respalda su médico [44].

Las consecuencias éticas de esta figura dual, médico/investigador, que impera en el ámbito de la investigación clínica en estos sitios han sido estudiadas por varios estudiosos de la bioética. La obligación del médico de tratar a sus pacientes de la mejor manera puede cuestionar los motivos de algunas investigaciones [46-50]. El hecho de que el investigador pueda o no ser considerado al mismo tiempo el médico del paciente; y si el médico y el investigador tienen las mismas obligaciones para con el paciente/participante, son motivo de debate. Algunos autores consideran que las obligaciones son las mismas, y por el contrario, otros consideran que la investigación clínica y la atención médica son actividades completamente diferentes y por tanto están regidas por reglas y principios específicos a cada una de ellas [51,52].

Un aspecto importante que causa de preocupación desde la perspectiva bioética a nivel mundial, se revisa en este trabajo: la presencia de relaciones financieras entre las compañías farmacéuticas transnacionales y los oncólogos mexicanos (y posiblemente con oncólogos en otros países). El ingreso económico adicional, invitaciones a comidas, cenas, viajes y congresos, son parte importante del tipo de relaciones que se establecen entre los investigadores y las compañías farmacéuticas. Aunque claramente en estas circunstancias la posibilidad de que existan conflictos de interés es grande, ninguno de los médicos participantes en este trabajo consideró que estas pudieran poner en peligro el bienestar del paciente a favor del éxito de la investigación [32].

Debe reconocerse la influencia económica que las farmacéuticas ejercen sobre los médicos, aunque es claro que estos no consideran que los regalos, viajes y salarios que reciben pongan en tela de juicio la ética con la que ejercen su profesión, sin embargo cuando esto se convierte en la práctica diaria esta relación puede cuestionarse [32].

El proceso del consentimiento informado es considerado el principal mecanismo para asegurar que la investigación clínica se realiza de acuerdo a los principios bioéticos; sin embargo, se trata de un procedimiento complejo y posiblemente este idealizado [53]. Para que un consentimiento informado sea considerado válido, las regulaciones federales de los Estados Unidos de América especifican ocho puntos que deben comunicarse a los posibles participantes en investigaciones; sin embargo, un consentimiento informado éticamente válido requiere algo más que proveer información [54]. Los participantes deben comprender la información que se les da, incluso de acuerdo

a O'Neill, el consentimiento es *una actitud, un ritual, que no puede ser otorgado por una población vulnerable* [18,55].

El requisito de tomar una decisión independiente y autónoma al otorgar el consentimiento informado es irreal en este escenario. La mayor parte de los pacientes que acuden a la institución no son *independientes*, en particular cuando se obtiene en un momento en que desesperadamente requieren atención médica; por tanto, consideramos que es importante ajustar la perspectiva bioética en torno al consentimiento, de manera que se consideren los aspectos sociales, culturales, económicos y médicos, que son parte indivisible del hecho de estar enfermo [11-17,56]. Adicionalmente, la ansiedad, el estrés y la complejidad de la información que se da a los pacientes oncológicos participantes en ensayos clínicos, requiere un nivel mayor de entendimiento, y en muchos casos los pacientes en estas circunstancias no distinguen la diferencia entre tratamiento e investigación [26,27].

Si se pretende favorecer que la decisión sea independiente, las formas de consentimiento deben adaptarse a la población a la que están dirigidas [45, 57-59]. De acuerdo a la información obtenida en este trabajo, la manera en la que la información se da a los pacientes con las características descritas impide que puedan tomar una decisión informada e independiente. La necesidad de considerar la procedencia social y cultural cuando se impulsa una relación independiente y en circunstancias de igualdad entre el médico y el paciente es muy importante; en algunas poblaciones, como en el caso de los pacientes descritas en este trabajo, puede percibirse por los pacientes como un acto de abandono de parte de su médico, tal como ha argumentado Hedegecoe [60].

El presente trabajo también muestra que ni la redacción ni el número de páginas de las formas de consentimiento actuales son útiles para asegurar la comprensión sobre las características del estudio, ni tampoco aseguran que los pacientes tomen una decisión informada al respecto [61].

En una propuesta recientemente presentada por la *American Society of Clinical Oncology* se ha sugerido la creación de un organismo centralizado que monitoree los ensayos clínicos y las formas de consentimiento informado [62]. Si esta propuesta se acepta, los investigadores de los diferentes países deben considerar que el propósito del consentimiento informado no puede describirse en abstracto.

El obtener un consentimiento informado esta siendo impulsado por dos tipos de agendas diferentes, una legal y otra de índole moral [53]. En nuestra experiencia, las compañías patrocinadoras visualizan estos documentos como un requisito regulatorio y legal obligatorio. Sin embargo, pensamos que los investigadores y los Comités de Ética en Investigación deben tener un papel más activo al sugerir los cambios que consideren apropiados para que estos documentos se adapten a las características de la población a la que van dirigidos, y así asegurar el cumplimiento no solo de los aspectos legales sino aún más

importante de los aspectos éticos que se pretenden salvaguardar con este procedimiento [54,55].

Varios autores han sugerido diferentes mecanismos para mejorar la comprensión que tienen los pacientes de los tratamientos experimentales, y defienden que el tiempo que se dedica para obtener el consentimiento es la mejor manera de asegurar la comprensión de los pacientes [55,58,59,63]. También es importante reconocer que estos pacientes deben ser considerados como población vulnerable e implementar las medidas necesarias para protegerlos, sin privarlos de los beneficios de participar en investigaciones. Es importante dar a conocer a organismos internacionales que aún si el procedimiento se realiza de acuerdo a Buenas Prácticas Clínicas, esto no garantiza la protección de poblaciones de pacientes no autónomos y vulnerables.

Estamos conscientes de las limitaciones del estudio, estos hallazgos pueden no reflejar la situación en la que se llevan a cabo estudios en otros lugares del país, o en instituciones en donde los pacientes tienen una mejor educación y un mayor nivel socioeconómico. Sin embargo, la mayor parte de los ensayos clínicos se llevan a cabo en hospitales públicos en los cuales las características promedio de los pacientes son similares a las descritas en este trabajo.

### Recomendaciones

Es necesario que las cartas de consentimiento informado se adapten a las necesidades de los individuos para quienes están dirigidas, de manera que este proceso sea simple, se concentre en salvaguardar los derechos de los pacientes y asegure su comprensión [55]. Posiblemente el uso de videos que expliquen los derechos de los pacientes, las características de los ensayos clínicos y los procedimientos de consentimiento informado pudieran proyectarse en diferentes áreas de hospitales similares al Instituto. El lenguaje debe ser simple y respetuoso, adaptándose a las características sociales y culturales de los individuos a los que va dirigido. El acceso a esta información, incluso desde el ingreso a las instituciones de salud, pudiera permitir a los individuos reconocer cuando están siendo invitados a un estudio que no forma parte de su tratamiento estándar, aún antes de que las condiciones del individuo se deterioren y lo coloquen en una situación de mayor vulnerabilidad. Es importante enfatizar que los investigadores deben ser conscientes de que el consentimiento informado es un proceso diseñado para mantener una relación ética y respetuosa entre el médico y el paciente.

### Conclusiones

No existe una respuesta sencilla a la pregunta de ¿qué tan válido es el consentimiento informado en estos pacientes? Sin embargo, deben implementarse algunos cambios de acuerdo a las características de las poblaciones a las que van dirigidas.

### Conflictos de interés

La autora no tuvo ningún conflicto de interés durante la realización de este trabajo.

### Contribución del autor al manuscrito

La Dra. Emma Verástegui diseñó, realizó el trabajo y escribió el manuscrito. Este trabajo formó parte de los trabajos presentados durante la Maestría en Biopolítica realizada por la Dra. Verástegui en La Escuela de Economía y Ciencias Políticas de Londres (The London School of Economics and Political Sciences), Houghton Street, London WC2A2AE. UK.

### Reconocimientos

El postgrado fue financiado por el Instituto Nacional de Cancerología de México, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Referencia, 187908), y la Fundación Mexicana para la Salud (FUNSALUD). La autora agradece a los Profesores Sarah Franklin y Nikolas Rose del programa de Maestría BIOS en LSE, y el apoyo recibido por los Dres. Alejandro Mohar, Adolfo Martínez Palomo, y Manuel Ruiz de Chávez en México.

**Correspondencia a:** [el.verastegui@salud.gob.mx](mailto:el.verastegui@salud.gob.mx)

### Nota

- a. Este artículo ha sido publicado previamente en inglés en: Verástegui EL, Consenting of the vulnerable: the informed consent procedure in advanced cancer patients in Mexico, *BMC Medical Ethics* 2006;7(13).

### Referencias

1. Porter R: The Greatest Benefits to Mankind. Harper Collins.London, Chapter VII, cited in: British Medical Association. In *The Medical Profession and Human Rights: Handbook for a Changing Agenda. Research and Experimentation in Humans Volume 206*. Zed Books Ltd. New York, NY, US; 1997.
2. The Nuremberg Code. *JAMA* 1996, 276:1691.
3. World Medical Association: Declaration of Helsinki. *JAMA* 1997, 277: 925-926.
4. The Belmont Report. In *National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioural Research* Washington,DC: US Government Printing Office; 1979.
5. Council for International Organizations of Medical Sciences: International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. Geneva, Switzerland: CIOMS; 1993.
6. Hawkins JS, Emanuel EJ: Clarifying confusions about coercion. *Hasting Center Report* 2005, 35:16-19.
7. Levine RJ: The impact of HIV infection on society's perception of clinical trials. *Kennedy Institute J Ethics* 1994, 4:93-98.
8. Angell M: Ethics of clinical research in third world. *N Engl J Med* 1997, 337:847-92.

9. Cleaton-Jones PE: An ethical dilemma: availability of antiretroviral therapy after clinical trials with HIV infected patients re ended. *BMJ* 1997, 314:887-91.
10. Barry M: Ethical considerations of human investigation in developing countries: the AIDS dilemma. *N Engl J Med* 1988,319:1083.
11. Angell M: Ethical imperialism-ethics in international collaborative clinical research. *N Engl J Med* 1988, 319:1081-83.
12. Annas GJ, Grodin MA: Human rights and maternal-fetal HIV transmission prevention trials in Africa. *Am J Public Health* 1988,88:560-3.
13. Palca J: African AIDS: Whose research rules? *Science* 1990,250:199-201.
14. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C: What makes clinical research ethical? *JAMA* 2000, 283:2701-2711.
15. Corrigan O: Empty Ethics: The problem with informed consent. *Sociology & Health Illness* 2003, 25:768-792.
16. Warren Reich T, editor: *Encyclopaedia of Bioethics*, [New York: Simon Schuster Macmillan, 1995, 1XXI, cited by Jon-Edited by: Jonsen AR, Veatch RM, Malter LR. Georgetown University Press, Washington DC; 1998.
17. Jonsen AR: The ethics of research with human subjects: A short history. In *Source book in Bioethics. A documentary History* Edited by: Jonsen AR, Veatch RM, Malter LR. Georgetown University Press, Washington DC; 1998.
18. O'Neill: Some limits of informed consent. *J Med Ethics* 2003, 29:4-7. doi:10.1136/jme.29.1.4. Downloaded Oct 11,2006.
19. Dworkin G: *The Theory and Practice of Autonomy*. New York, NY: Cambridge University Press; 1988.
20. Wolpe P: The Triumph of Autonomy in American Medical Ethics. In *Bioethics and Society: Sociological Investigations of the Enterprise of Bioethics* Edited by: DeVries R, Subedi H. New York: Prentice-Hall; 1998:38-59.
21. Beauchamp TL, Childress J: *The Principles of Biomedical Ethics*. New York, NY: Oxford University Press; 1996.
22. Farmer P: Can transnational research be ethical in developing world? *Lancet* 2000, 360:1266.
23. Pellegrino E: 2005 [http://clinicalbioethics.georgetown.edu/faculty/edp.html].
24. Goodyear-Smith F, Lobb B, Davies : International variation in ethics committee requirements: comparisons across five Westernised nations. *BMC Med Ethics* 2002, 3:2.
25. Kottow M: The battering of informed consent. *J Med Ethics* 2004, 30:565-569.
26. Daugherty C, Ratain MJ, Grochowski E, Stocking C, Kodish E, Mick R: Perceptions of cancer patients and their physicians involved in phase I trials. *J Clin Oncol* 1995, 13:1062-72.
27. Joffe S, Cook EF, Cleary PD, Clark JW, Weeks JC: Quality of informed consent in cancer clinical trials: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001, 358:1772-1777.
28. Secretaria de Salud: *Seguro Popular Fondo de Gastos Catastróficos* 2006[http://www.salud.gob.mx/].
29. B Bhutta ZA: Beyond Informed Consent. *Bulletin of the WorldHealth Organization* 2004 [http://www.who.int/bulletin/volumes/82/10/]. Downloaded April 2005
30. De Young K, Nelson D: Latin America Is Ripe for Trials, andFraud. Frantic Pace Could Overwhelm Controls. [http://www.washingtonpost.com]. Thursday, December 21, 2000. Page A01
31. Impact of the Pharmaceutical Industry on Medical Research: House of Commons Health Committee August 2004 2005 [http://info.cancerresearchuk.org/publicpolicy/consultations/pharmaceuticals/].
32. Verástegui E: Are we working for the pharmaceutical industry? *Dissertation Paper. The London School of Economics. MSc BIOS* 2005 inpress.
33. Any circumstances in which individuals are in a position ofdependency (research subjects, elderly, indigenous, poorpeople, dying patients) makes them potentially vulnerable.Research Involving Vulnerable Participants. In *Manual forResearch Ethics Committees* Edited by: Eckstein S. Centre of MedicalLaw and Ethics, Kings College, London. Cambridge University Press;2003:105.
34. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título Segundo: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. *Artículo 14 Fracción -V* [http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html].
35. International Conference for Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use: ICH Good Clinical Practices. In *Manual for Research Ethics Committees* Edited by: Eckstein S. Centre of Medical Law and Ethics, Kings College,London. Cambridge University Press; 2003:133-149.
36. Contract regulated by the *Mexican civil code* Artículo 1794 (Libro Cuarto “De las Obligaciones”, el Título Décimo, CapítuloII “De la prestación de servicios profesionales”).
37. Trejo GG: Código Civil para el Distrito Federal en MateriaComún, y para toda la República en Materia Federal. *EditorialSista, S.A. de C.V. México* 1995.
38. Sepúlveda B: Los derechos del paciente. *Gac Méd Méx* 1984,120:271-272.
39. Paasche-Orlow MK, Taylor HA, Brancati FL: Readability Standardsfor Informed-Consent Forms as Compared with ActualReadability. *N Eng J Med* 2003, 348:721-726.
40. Kincaid JP, Fishburne RP, Rogers RL, Chissom BS: Derivation ofnew readability formulas (Automated Readability Index, FogCount, and Flesch Reading Ease Formula) for Navy enlistedpersonnel. *Research Branch report 8-75. Memphis: Naval Air Station,Doak CC* 1975.
41. Daugherty CK: Impact of Therapeutic Research on Informed Consent and the Ethics of Clinical Trials: A Medical OncologyPerspective. *J Clin Oncol* 2003, 17:1601-1617.

42. Rueda Mancini, Roberto : Normas Éticas para la Investigación Clínica. *Disponible en* [<http://www.uchile.cl/bioetica/doc/normas.htm>].
43. La Rocca S, Martinez G, Rascio A, et al.: Biomedical Investigation and Informed Consent in Vulnerable Populations and Individuals. *Acta Bioeth. [Online]* 2005, 11(2169-181) [[http://scielotest.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-69X2005000200007&lng=en&nrm=iso](http://scielotest.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-69X2005000200007&lng=en&nrm=iso)]. [cited 31 October 2006], ISSN 1726-569X
44. Skinner MW, Lillicrap DP, McMillan J: What is cure and how do we get there? *Haemophilia* 2003, 10:115-188.
45. Miller F, Brody H: A critique of clinical equipoise. Therapeutic misconception in the ethics of clinical trials. *Hasting Center Report* 2003, 33:19-28.
46. Miller F, Rosenstein D: The therapeutic orientation of clinical trials. *New Eng J Med* 2003, 348:1383-1386.
47. Miller F, Silverman H: The ethical relevance of the standard of care in the design of clinical trials. *AM J Respir Crit Care Med* 2004, 169:562-564.
48. Katz J: Experimentation with human beings: the authority of the investigator, subject, professions, and state in the human experimentation process. New York: Russell Sage Foundation; 1972:9-65.
49. Preminger BA: The case of Chester M. Southam. Research ethics and the limits of professional responsibility. *Pharos Alpha Omega Alpha Honor Med Soc* 2002, 65:4-9.
50. Drazen JM, Koski G: To protect those who serve. *N Engl J Med* 2000, 343:1643-1645.
51. Habiba M, Evans M: The Inter-role Confidentiality Conflict in Recruitment for Clinical Research. *The Journal of Medicine and Philosophy* 2002, 27:565-587.
52. Lewens T: Distinguishing treatment from research : a functional approach. *J Med Ethics* 2006, 32:424-429.
53. Lindegger G, Richter LM: HIV vaccine trials: Critical issues in informed consent. *South African J of Sci* 2000, 313:317.
54. Emanuel EJ, Wood A, Fleischman A, Bowen A: Oversight of Human Participants Research: Identifying Problems To Evaluate Reform Proposals. *Ann Intern Med* 2004, 141:282-291.
55. Flory J, Emanuel E: Interventions to Improve Research Participants' Understanding in Informed Consent for Research A Systematic Review. *JAMA* 2004, 292:1593-1601 [<http://www.jama.com>]. INS National, on October 5, 2006
56. Cerdán A, González A, Ruesga C, and Verástegui E. ¿Quién decide? Manuscrito en preparación
57. Meade CD, Howser DM: Consent forms: how to determine and improve their readability. *Oncol Nurs Forum* 1992, 19:1523-1528.
58. Barbour GL, Blumenkrantz MJ: Videotape aids informed consent decision. *JAMA* 1978, 240:2741-2742.
59. Communicating with patients who have limited literacy skills: Report of the National Work Group on Literacy and Health. *J Fam Pract* 1998, 46:168-176.
60. Hedegecoe A: Beyond the social science critique of applied ethics. *Bioethics* 2004, 18:1467-8519. (on line)
61. Sugarman J, McCrory DC, Powell D: Empirical research on informed consent: an annotated bibliography. *Hastings Cent Rep* 1999, 29:S1-S42.
62. American Society of Clinical Oncology Policy Statement. Oversight of Clinical Research. *Journal of Clinical Oncology* 2003, 21:2377-2386.
63. Gilman RH, Garcia HH: Ethics review procedures for research in developing countries: a basic presumption of guilt. *Can Med Assoc J* 2004, 171:248-249.

## Apéndice 1

### INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA

#### CARTA INVITACION A LA ENCUESTA SOBRE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimado Paciente:

Queremos invitarlo a participar en una encuesta que estamos llevando a cabo.

La encuesta esta hecha para aquellos pacientes que han participado en protocolos de investigación, y queremos saber cómo lo invitaron a participar en el protocolo. También queremos preguntarle

- ¿Cómo lo invitaron a participar?
- ¿Quién lo invitó?
- ¿Le dieron algún material por escrito?
- ¿Por qué aceptó participar?
- Preguntas sobre los documentos que le dieron.

La información que se obtenga en estas encuestas, nos permitirá saber si hay algo que podamos hacer para mejorar

la manera en la que se invita a participar en protocolos a los pacientes.

Si usted acepta a responder el cuestionario, por favor conteste con la verdad, no se necesita que de su nombre. Si usted no sabe o no puede leer o escribir, nosotros le podemos ayudar.

Los resultados de esta encuesta pueden ser publicados, pero su nombre nunca aparecerá, su participación es voluntaria y si decide no contestar al cuestionario, no habrá ningún cambio en la calidad de su atención.

Este cuestionario lo revisaron miembros del comité de bioética del hospital y decidieron que solo necesitamos que nos exprese su voluntad para participar verbalmente, no necesita firmar ningún documento. Sin embargo, es posible que quiera platicar con algún miembro de su familia antes de que acepte participar.

El cuestionario tiene 10 preguntas, puede escoger más de una respuesta o escribir lo que usted considere. No hay preguntas correctas o incorrectas, y aunque no estaremos con usted cuando conteste el cuestionario, si necesita ayuda estamos en el consultorio de al lado.

Gracias por su participación  
Atentamente  
Dra. Emma Verástegui  
56280400-ext 383

## Apéndice 2

### Cuestionario para Pacientes

**1. ¿Desde hace cuando viene a este hospital?**

Menos de un año	6	17%
2-5 años	21	60%
Más de 5 años	8	23%

**2. ¿Sabe leer y escribir?**

Si	24	69%	No	11	31%
----	----	-----	----	----	-----

**¿Cuántos años fue a la escuela?**

Nunca fui	11	31%
No terminé primaria	10	29%
Terminé primaria	7	20%
No terminé secundaria	4	11%
Terminé secundaria	3	9%
No terminé la prepa	0	0
Terminé prepa	0	0
Fui a la Universidad	0	0

**3. ¿Quién le invitó a participar en el protocolo?**

Mi médico tratante	30	86%
Un medico que no conocía	4	11%
Un residente	1	3%
Una enfermera	0	0
Una trabajadora social	0	0
Otro	0	0

**4. ¿Se le pidió que firmara una carta de consentimiento informado?**

Si	35	100%	No	0	0
----	----	------	----	---	---

**5. ¿Sabe qué es un consentimiento informado?**

Un documento del protocolo	23	65%
Un documento que tengo que firmar para entrar al protocolo	10	29%
La explicación del tratamiento	2	6%
Un documento que me explica que están viendo si esta nueva forma de tratar mi tumor es mejor, y me permite escoger si quiero participar o no.	0	0

**6. ¿Sabe por qué le pidieron que firmara el consentimiento informado?**

Para proteger los derechos del paciente	0	0
Para asegurar que usted sabe que es un tratamiento experimental	5	14%
Porque es un tratamiento nuevo y puede producir efectos secundarios	8	23%
Es un requisito del estudio	3	9%
Para compartir la responsabilidad con la institución	4	11%
Para liberar al hospital de cualquier responsabilidad se algo sale mal	10	29%
Para tener tratamiento gratis de medicinas muy caras	16	46%

**7. ¿Leyó el documento?**

Si	20	57%	No	15	43%
----	----	-----	----	----	-----

**Si no lo leyó ¿por qué no lo hizo?**

No se leer	11	31%
La explicación de mi médico fue suficiente	3	8%

**Si usted no sabe leer**

¿Cómo firmó el documento?		
Puse mi huella digital	1	2
Escribí mi nombre	10	29
¿Alguien de su familia leyó el documento con usted?		
Si	8	23
No	3	8

**Si contesté que si leyó el documento**

Lo hice una vez	11	31%
Más de una vez	9	26%
Lo leí en mi casa	9	26%
Lo leí en el hospital	11	31%
Lo leí yo solo	2	6%
Lo leí con alguien de mi familia	16	46%
Lo leí con mi médico	0	0
Con personal del hospital	2	6%

**8. ¿Después de leer el documento, entendió mejor de qué se trata el estudio?**

Si	8	23%	No	12	34%
----	---	-----	----	----	-----

**9. ¿Tiene comentarios sobre el documento?**

El documento está muy largo	20	57%
Cuesta trabajo entenderlo	17	49%
No lo entendí	17	49%
Me aburrí y no lo terminé de leer	10	29%
El doctor me lo explicó y no lo leí	11	31%
Me parece que pierdo el tiempo	12	34%
Si no entro al protocolo no recibo tratamiento	16	46%
No entendí muchas palabras	18	51%

**10. ¿Por qué aceptó participar?**

Para ayuda a otros	0	0
Porque este tratamiento me podía ayudar	30	86%
Para mejorar	30	86%
Para contribuir al conocimiento sobre mi enfermedad	0	0
Porque no tengo dinero para otro tratamiento	21	60%
Porque mi doctor me preguntó si quería y él sabe lo que es bueno para mi	25	71%
Porque alguien en mi familia me dijo	5	14%
Porque el tratamiento es gratis	21	60%
No se	3	8%

**Apéndice 3**

**Cuestionario de doctores**

**1. ¿Cuál es el propósito del consentimiento informado?**

Para informar al paciente sobre el tratamiento	20	100%
Un requisito del patrocinador del estudio	20	100%
Un requisito de las autoridades del instituto	20	100%

Un requisito de las autoridades mexicanas de salud	0	0
Un requisito de los patrocinadores internacionales	20	100%
Un requisito de las agencias de monitoreo (CRO)	20	100%

2. ¿Ha participado en la elaboración de una carta de consentimiento informado?

Si	0	0	No	20	100%
----	---	---	----	----	------

3. ¿Esta familiarizado con las regulaciones internacionales concernientes al consentimiento informado?

Si	20	100%	No	0	0
----	----	------	----	---	---

4. ¿Podría mencionar un documento internacional relacionado con los aspectos éticos de las investigaciones en seres humanos?

Declaración de Helsinki	20	100%
-------------------------	----	------

5. ¿Conoce la legislación mexicana en materia de investigación?

Si	20	100%	No	0	0
----	----	------	----	---	---

6. ¿Es el consentimiento informado un requisito legalmente obligatorio en México?

Si	15	75%	No	5	25%
----	----	-----	----	---	-----

7. ¿Ha leído los lineamientos que establece la legislación mexicana sobre el consentimiento informado?

Si	15	75%	No	5	25%
----	----	-----	----	---	-----

8. ¿Cuál de las siguientes aseveraciones mejor describe lo contenido en la legislación mexicana sobre el consentimiento informado?

Un documento requerido para realizar investigación biomédica	15	75%
Guías para elaborar el consentimiento informado	13	65%
Un documento que protege al médico/investigador en caso de que exista alguna procedimiento legal	15	75%
Un documento que enfatiza la responsabilidad compartida entre el médico y el paciente	17	85%
No estoy seguro	5	25%

9. ¿Conoce algún otro documento en México que hable sobre el consentimiento informado?

Si	0	0	No	20	100%
----	---	---	----	----	------

10. ¿Sabe cuál de las siguientes condiciones hace a un paciente vulnerable?

Ser prisionero	20	100%
Ser pobre	0	0
Estar enfermo	0	0
No tener acceso a atención médica	20	100%

11. ¿Cree que en este hospital se ven pacientes vulnerables?

Si	3	15%	No	17	85%
----	---	-----	----	----	-----

12. ¿Cuál de las siguientes circunstancias pudieran influenciar el procedimiento del consentimiento informado?

Ser el médico tratante	0	0
Si el paciente es vulnerable	0	0
Posibles conflictos de interés del médico	20	100%

13. ¿Cuándo ha realizado ensayos clínicos ha estado usted involucrado en la atención antes de invitarlo a participar en el ensayo?

Nunca	0	0
Algunas veces	1	5%
Siempre	19	95%

14. ¿Por qué debe pedir un consentimiento informado?

Para trabajar en el hospital	20	100%
Para tener buenos principios éticos	20	100%
Para seguir las buenas prácticas clínica	20	100%
Para estar libre de conflictos de interés	20	100%

15. ¿Recibe algún pago de parte de las compañías patrocinadoras para las que realiza o ha realizado estudios?

Si	17	85%	No	3	15%
----	----	-----	----	---	-----

16. En caso positivo, qué tipo de compensación

Ingreso adicional	17	85%
Invitaciones a comidas	17	85%
Invitaciones a conferencias	20	100%
Invitaciones a la reunión de ASCO	20	100%

17. ¿Piensa que tiene conflictos de interés por esto?

Si	0	0	No	20	100%
----	---	---	----	----	------

18. ¿Piensa que los pacientes comprenden el contenido de los consentimientos informados?

Si	7	35%	No	13	65%
----	---	-----	----	----	-----

Apéndice 4 a

Análisis de las formas de consentimiento informado

	001	002	003	0004	005	006	007	008	009	010	Promedio
Cumple el CI con los requisitos normativos	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si		
Número de páginas de las formas de CI	15	27	15	10	17	9	13	20	11	10	14,7 páginas
Lenguaje original	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	
Precisión de la traducción	8	8	9	8	9	7	6	9	9	7	8
Uso de términos médicos**	3	7	5	5	4	2	6	5	5	3	4,7
Uso de lenguaje no utilizado por no médicos**	5	6	6	6	6	2	5	6	6	2	5
Lenguaje habitualmente no utilizado por pacientes del INCan (**)	6	6	6	6	6	6	5	6	6	6	5,9
Escala de legibilidad	2 <sup>do</sup> de Secundaria	3 <sup>ro</sup> de preparatoria	3 <sup>ro</sup> de preparatoria	2 <sup>do</sup> de Secundaria	2 <sup>do</sup> de Secundaria	4 <sup>to</sup> Primaria	2 <sup>do</sup> de Secundaria	2 <sup>do</sup> de Secundaria	2 <sup>do</sup> de Secundaria	6 <sup>to</sup> Primaria	2 <sup>do</sup> de Secundaria

(\*\*) 1 = pocos términos o palabras. 10 = gran cantidad de términos o palabras.

Escala visual análoga utilizada para dar un valor numérico a las respuestas (\*)

POBRE 1	2	3	4	5	6	7	8	9	BUENA 10

\*\*

POCAS 1	2	3	4	5	6	7	8	9	MUCHAS 10
------------	---	---	---	---	---	---	---	---	--------------

### Apéndice 4b

#### Legibilidad

	CH	S	E	TS	CH	E	TS	CH	S	R
¿Entendió el propósito de la carta?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
¿De qué se trata el estudio?	?	?	OK	OK	?	OK	?	?	?	OK
¿No entendió algunas palabras?	S	S	N	N	S	S	S	S	S	N
¿Piensa que el documento es claro?	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S
¿Había términos médicos en el documento?	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S
¿Cuántas veces leyó el documento para entenderlo?	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1
¿Qué piensa del tamaño del documento? Corto =C / Largo =L	L	L	L	L	L	L	L	L	L	OK

La legibilidad de la carta de consentimiento informado se evaluó de manera independiente, con la ayuda de 10 individuos: dos enfermeras (E); dos secretarías (S); Tres choferes de ambulancias (CH); dos trabajadoras sociales (TS); aun residente(R). Una carta de consentimiento informado, seleccionada al azar fue proporcionada a diez individuos que acordaron participar en este trabajo. Los nombres de los patrocinadores y los medicamentos en estudio fueron borrados. Después de haber leído las formas, se realizaron las preguntas arriba anotadas.

## Comunicaciones

### República Dominicana: Querrela penal en contra de Sanofi-Aventis y sus representantes por cloridogrel

Nota de Prensa de Asociación de Industrias Farmacéuticas Dominicanas Inc. (INFADOMI)  
25 de marzo de 2008

La Asociación de Industrias Farmacéuticas Dominicanas, Inc. (INFADOMI) informa la interposición de una querrela penal en contra de la multinacional farmacéutica Sanofi-Aventis y sus representantes por falsificación de escritura pública y violación a los artículos 147 y siguientes del Código Penal, por haber alterado la fecha de expiración del certificado de patente número 112 del producto clopidogrel.

El Artículo 147 del Código Penal Dominicano incrimina la falsificación de escritura pública de la siguiente manera: “Se castigará con pena de tres a diez años de trabajos públicos (reclusión) a cualquier persona que cometa falsedad en escritura auténtica o pública o en las de comercio de banco, ya sea que se imite o altere las escrituras o firmas, ya que estipule o inserte convenciones, disposiciones, obligaciones o descargos después de cerrados aquellos o que adicione o

altere cláusulas, declaraciones o hecho que debía recibirse o hacerse constar en dichos actos.”

Las pruebas demuestran que, ante la inminente llegada de la expiración del certificado de patente en cuestión, la multinacional francesa Sanofi-Aventis se valió de un certificado de patente alterado para prolongar ilegítimamente la vigencia de su patente y de esa forma evitar la comercialización de esta sustancia por parte de laboratorios farmacéuticos nacionales.

Como se explica en la querrela, el abuso de Sanofi-Aventis no se limitó a alterar el título en cuestión para obtener más tiempo de protección sobre la sustancia y venderlo de forma exclusiva en el mercado, sino que hizo uso en justicia del documento alterado al obtener medidas conservatorias en contra de uno de los miembros de INFADOMI quien había iniciado la comercialización del producto una vez pasada la fecha que consta en el certificado auténtico.

En ese orden, la alteración del certificado de patente número 112 por parte de Sanofi-Aventis constituye una maniobra

que fue rechazada por la misma Oficina Nacional de Propiedad Industrial (ONAPI), la cual denominó como una “borradura” que no responde a ningún proceso legal y que no reposa en los archivos de la institución. INFADOMI aprovecha para felicitar la institucionalidad exhibida por ONAPI en este caso, al no ceder a las múltiples presiones de Sanofi-Aventis para insertar irregularmente en sus expedientes el documento alterado.

El producto sobre el cual Sanofi-Aventis extendió fraudulentamente la protección de su patente es la sustancia clopidogrel, comercializada bajo la marca Plavix, un antiagregante plaquetario de uso crónico utilizado para prevenir infartos al miocardio y accidentes cardiovasculares.

Esta maniobra, definida en la querrela como una estrategia inescrupulosa y delictiva para mantener fuera de competencia a la industria farmacéutica nacional, constituye un atentado a la salud pública nacional, ya que miles de dominicanos se han visto privados de este tratamiento por no existir alternativas nacionales más económicas. El tratamiento mensual de clopidogrel supera los RD\$2,500.00, lo que lleva a que resulte inasequible para inmensa mayoría de los dominicanos.

Durante más de 15 años, las industrias farmacéuticas nacionales han sido acosadas judicialmente por multinacionales farmacéuticas que han querido hacer valer patentes irregulares para mantener un monopolio sobre sus productos. Durante este tiempo, se le dio curso a todos los casos en contra de la industria farmacéutica nacional y los representantes de los laboratorios tuvieron que soportar

estoicamente los litigios plagados de acusaciones improcedentes y las actuaciones desbordadas de los abogados de las multinacionales. Recientemente, la Suprema Corte de Justicia reconoció los argumentos de la industria nacional al declarar inválidas y nulas patentes farmacéuticas por haber sido obtenidas en franca violación a la legislación nacional de patentes.

La industria farmacéutica nacional, representada por INFADOMI, entiende que este caso constituye el mayor abuso cometido por una multinacional en el país y espera sea conocido hasta sus últimas consecuencias. Las víctimas de este crimen no son sólo las industrias nacionales excluidas del mercado por Sanofi-Aventis, o el Estado Dominicano, cuyas leyes, instituciones y tribunales han sido burlados de forma deliberada y descarada. Los mayores perjudicados por las actuaciones de Sanofi-Aventis son los pacientes dominicanos, quienes vieron sacrificada su salud por las atropellantes apetencias comerciales de esta multinacional farmacéutica. INFADOMI hace un llamado a los todos los dominicanos víctimas de esta maniobra dolosa para que reclamen en justicia los perjuicios recibidos por esta ilegalidad.

INFADOMI no descarta que se trate de ejercer presión para evitar el conocimiento de este caso y permitir la impunidad de Sanofi-Aventis. Por último, hace un llamado a las autoridades judiciales para que se dé una lección ejemplar de que las leyes dominicanas no existen para adaptarse a intereses extranjeros que sistemáticamente procuran colocarse por encima de ellas.

## América Latina

### **Argentina: Condenan por publicidad engañosa a una editorial y a un laboratorio**

Editado por Boletín FÁRMACOS de: El medio también es responsable de la publicidad engañosa, *Diario Judicial* (Argentina), 4 de marzo de 2008; Extendieron condena a editorial por publicidad engañosa, *Infobae* (Argentina), 5 de marzo de 2008.

La Cámara en lo Penal Económico confirmó la multa impuesta a una editorial y a un laboratorio por difundir una publicidad sobre un producto que podía generar confusión en los destinatarios acerca de sus características.

Los jueces de la Sala B resolvieron en la causa “Editorial Atlántida S.A. y Cinetic Laboratories Argentina S.A. s/infracción a la ley 22.802”, confirmar la resolución impuesta por la Dirección Nacional de Comercio Interior.

Aunque en esta instancia los camaristas decidieron reducir la suma impuesta por la Dirección Nacional de Comercio Interior porque consideraron los antecedentes de cada una de las compañías en este tipo de infracciones.

Las firmas fueron sancionadas inicialmente con una multa de 50.000 pesos argentinos. En la causa el tribunal destaca

que el laboratorio había contratado en la revista de un matutino un aviso publicitario en el que se señalaba, entre otras frases: “Cellasene Gold, el medicamento italiano para reducir la celulitis” mientras que en la caja del producto decía: “Cellasene Gold, tradicionalmente usado como coadyuvante en el tratamiento de la Celulitis”. Esto podía inducir a error, engaño o confusión sobre las características o propiedades del producto.

En lo que respecta a Editorial Atlántida, se verificó que había publicado en la revista Para Ti, un artículo referente a tratamientos contra la celulitis en el que se incluyó una presentación del producto Cellasene Gold que contenía afirmaciones no probadas sobre el mismo.

Las empresas cuestionadas apelaron la resolución. Al respecto la Cámara manifestó que los argumentos aducidos por las compañías no tenían el suficiente sustento como para desvirtuar las infracciones constatadas, según publicó Diario Judicial.

Paralelamente señalaron que contrariaron el artículo 9º de la ley N° 22.802 que establece que “queda prohibida la realización de cualquier clase de presentación, de publicidad o propaganda que mediante inexactitudes u ocultamientos

pueda inducir a error, engaño o confusión respecto de las características o propiedades, naturaleza, origen, calidad, pureza, mezcla de bienes muebles, inmuebles o servicios.”

Explicaron que Editorial Atlántida divulgó con relación al producto Cellasene Gold, que “seis estudios clínicos publicados en revistas científicas internacionales demostraron que la cápsula produce mejoras significativas luego de 30 días de uso en el 67% de las personas y el porcentaje aumenta al 94% si el tratamiento se extiende a 47 días”, sin que lo expresado se encuentre probado, a partir de que aquellos porcentajes no surgían de ninguna de las fuentes periodísticas acompañadas a la causa.

Agregaron que también se enunció en la publicación, que “esta nueva versión no sólo cuenta con una mayor concentración de los mismos componentes naturales sino que además, incorporó uno nuevo: Recaptacell”. Sobre esto, arguyeron que tampoco se constató el elemento mencionado en la composición del supuesto medicamento.

Estimaron por tanto que la infracción estaba comprobada, por lo que decidieron confirmar la sentencia, haciendo una modificación en el monto de la condena. Para esto, establecieron \$10.000 para Cinetic Laboratories S.A. y \$35.000 para Editorial Atlántida.

La diferencia en estos montos se establecía principalmente en que la editorial registraba dos antecedentes por infracciones a la ley N° 22.802, mientras que el laboratorio no tenía antecedentes.

### **Argentina: Opiniones cruzadas sobre el control y la calidad de los ensayos clínicos que se realizan en el país**

A continuación reproducimos una serie de noticias publicadas durante los últimos meses del 2007 y los primeros del 2008 en distintos medios de prensa del país, todas ellas referidas a cuestionamientos y defensas de la investigación clínica realizada en Argentina.

Recomendamos leer todas las noticias porque la secuencia va aportando datos nuevos y perspectivas diferentes.

#### **I. Investigan si un paciente murió tras aceptar un ensayo clínico**

Gerardo Young, *Clarín*, 2 de diciembre de 2007

Eduardo había llegado al hospital hacía casi una hora, había sufrido un primer paro cardíaco y lo esperaban dos más. Su cuadro era el ideal para el estudio: 65 años, un infarto de miocardio grave, sin antecedentes clínicos serios. “Firme aquí, por favor”, le pidieron. Y firmó.

El 14 de enero pasado, un mes después de haber sufrido aquellos infartos, Eduardo D'Angelillo murió en el Hospital Fernández como consecuencia de una infección generalizada. Se logró salvar tres veces del drama de sus arterias y la Justicia ahora intenta determinar si lo mató un ensayo clínico al que accedió mientras luchaba por vivir. El caso, sin antecedentes probados en el país, cuestiona al vital

proceso de experimentación en enfermos, que en la Argentina ronda los 150 ensayos al año y que, en el 60% de los casos, es financiado por laboratorios extranjeros.

A pedido de la fiscal porteña Viviana Fein, en estas horas el cuerpo de peritos de la Corte Suprema de Justicia analiza documentación secuestrada en el Hospital Fernández -uno de los más prestigiosos del país- para responder los interrogantes centrales del caso: ¿Está un enfermo terminal en condiciones de dar su consentimiento a un ensayo? ¿Lo está su familia, durante la emergencia? ¿Eduardo habría muerto de haber sido tratado sólo con los métodos habituales?

Detrás de este caso hay un mundo: organismos nacionales y municipales que habilitan el ensayo; un hospital público de primer nivel que le da soporte; un laboratorio extranjero que lo financia; y un grupo de investigadores que hicieron y cobraron la investigación. Desde principios de año y en silencio, llevan meses analizando y cruzando información sobre el paciente D'Angelillo. En juego hay prestigio, la tradición de investigaciones sobre humanos y también dinero.

Eduardo D'Angelillo era taxista. La noche del 13 de diciembre del año pasado, sintió un fuerte dolor en el pecho cuando maneja su taxi por Palermo. Llamó a su hija al celular, ella se comunicó con una ambulancia y en media hora -a las 20.30- estaba ingresando al hospital.

En la guardia del Fernández le hicieron los controles de rutina, mientras su hija, su mujer y su hermano iban hacia allí. Al rato lo subieron al primer piso, donde todo indicaba -así lo declaró una enfermera- que iban a hacerle la angioplastia, el destaponamiento tradicional de las arterias. En esos minutos llegó el director de cardiología del hospital, con 30 años de trayectoria, Simón Salzberg. Fue él quien decidió incluir a Eduardo en el “protocolo Finesse”, un ensayo que consistía en aplicarle al infartado un combinado de drogas en experimentación, capaz, en teoría, de destaponar las arterias sin necesidad de la intervención tradicional.

El protocolo Finesse se experimentó durante 2006 en distintos países del mundo. Para Salzberg, suponía prestigio y US\$18.000 anuales por cada paciente incluido en el estudio. Esto fue informado por el laboratorio dueño del protocolo, Janssen Cilag, de Estados Unidos, en la causa judicial que investiga la muerte de D'Angelillo. Hasta entonces Salzberg había incorporado a 5 pacientes. El quinto ya se había quejado de no haber sido informado de los riesgos del estudio (ver Otro paciente...). Eduardo sería el sexto y también el último.

De acuerdo a los criterios de inclusión del protocolo, los pacientes aptos debían tener entre 60 y 70 años, sufrir un infarto de miocardio grave y no tener turno de angioplastia al menos en la hora siguiente a su ingreso en el hospital. Eduardo cumplía con los dos primeros requisitos. Su familia, dice a Clarín el abogado Cristian Caputo, cree que ese tercer requisito fue forzado; que retrasaron la

angioplastia para poder incluirlo en el protocolo. Salzberg lo desmiente: “Lo tuve que revivir tres veces. Así no lo podíamos operar”, dice a Clarín. El secretario del Comité de Ética del Hospital Fernández, Osvaldo Muntaabski, apoya a Salzberg: “Se cumplió con la rutina para estas emergencias”, dice.

Ese es el primer punto en discusión, pero no el más importante. El paciente sufrió un primer infarto en la guardia. Ya en el primer piso, Salzberg lo invitó a sumarse al protocolo. Y D'Angelillo firmó. Clarín accedió a ese documento. A simple vista se advierte que es una firma errática, nerviosa. Pero ahí está su consentimiento, requisito indispensable para la investigación según las normas del Ministerio de Salud.

Llegaron la mujer de Eduardo, María Angélica, y su hermano Jorge. Salzberg los recibió en una antesala, con Eduardo a su espalda, en una camilla y con suero. Salzberg empezó a explicarles que le iban a dar unas drogas “nuevas” que podían salvarle la vida y les entregó ocho carillas de un documento. Era el acta de consentimiento para ingresar al protocolo. Justo en ese momento, Eduardo, en la camilla, a la vista de todos, empezó a temblar y a ponerse morado. Estaba sufriendo su segundo paro.

Jorge D'Angelillo firmó el protocolo en esas condiciones, pero jura que hubiera firmado cualquier cosa. “Qué podía hacer. El era el médico y mi hermano se estaba muriendo”, se lamenta. Lo que no alcanzó a leer o a comprender, es que el protocolo suponía riesgos mortales. En el acta estaban explicados: el combinado de drogas, decía, podía generar hemorragias internas y reacciones alérgicas graves (“peligrosas para la vida”). Y aclaraba: “No existe garantía de que reciba ningún beneficio. La información obtenida puede beneficiar a futuros pacientes”. Ahí, quizá, esté la clave de todo: la ciencia piensa a futuro.

Lo que siguió fue una pesadilla. Eduardo sufrió un tercer paro, recibió las drogas del protocolo, más tarde le hicieron la angioplastia -su familia cree que demasiado tarde- y pareció haberse salvado. Al día siguiente estuvo lúcido, hizo chistes, las arterias volvieron a funcionar sin obstáculos. Pero fue una ilusión. Un día más y se detectó una hemorragia intrapulmonar -como advertía el protocolo-, lo conectaron a un respirador artificial, aparecieron escaras en la piel (las “reacciones alérgicas graves”), infecciones intestinales, finalmente en todo el cuerpo. El martirio duró 30 días, hasta el 14 de enero por la noche. El certificado de defunción dice que murió por una “sepsis general”.

Clarín consultó al Gobierno porteño -responsable del Hospital Fernández- y a la ANMAT, el organismo del Ministerio de Salud que fiscaliza los protocolos. En ambos organismos ratificaron que el protocolo Finesse había sido aprobado y que se conocían sus riesgos. Aunque marcaron bien en claro un límite: una cosa es el protocolo y otra la aplicación del protocolo. En definitiva, deslindan la responsabilidad, si la hubiera, en el médico.

La postura de Salzberg, el investigador, es clara: sostiene que D'Angelillo no murió por el protocolo, sino por una

infección provocada por su larga internación. Muntaabski, directivo del Fernández, dijo a Clarín que hay que “analizar si existen responsabilidades por una eventual infección hospitalaria”. Apuntan a la misma dirección. ¿Pero no fueron la hemorragia y las escaras las que obligaron a Eduardo a quedar internado? ¿No fue eso culpa del protocolo? “Habrà que ver”, concede ahora Muntaabski.

El laboratorio Janssen Cilag busca quedar al margen y no tendría responsabilidad penal, pero por ley es el que deberá pagar los costos -en dólares- si se comprueba la culpa del protocolo. El jueves por la noche, el laboratorio envió un escueto comunicado a Clarín diciendo que el protocolo estaba autorizado por las autoridades y que Janssen Cilag está “proporcionando la información requerida en el proceso legal”.

Ahora es el turno de los peritos de la Corte, que deberán determinar si la infección fue consecuencia de un cóctel de drogas en experimentación. Responderán por este caso, a favor o en contra de la familia de Eduardo, pero el fondo de la cuestión seguirá más allá. Como preguntó a los peritos la fiscal que investiga el caso: ¿Puede un enfermo terminal discernir si quiere someterse a un tratamiento experimental? ¿Es una elección libre o sesgada?

## II. Muerte de un paciente, el médico no asentó el ensayo en un informe

Gerardo Young, *Clarín* (Argentina), 3 de diciembre de 2007

La muerte de un paciente sometido a un ensayo clínico en el Hospital Fernández, intentó hacerse pasar desapercibida. Al menos eso demuestra la notificación de defunción que hizo el cardiólogo Simón Salzberg, en la que omitió decir que Eduardo D'Angelillo había sido involucrado en un protocolo de investigación.

La notificación, que lleva la firma de Salzberg, es un informe de rutina que hacen los médicos cuando sus pacientes mueren en hospitales públicos y está dirigida al Ministerio de Salud de la Ciudad de Buenos Aires. Clarín accedió a ese documento, donde Salzberg hizo una síntesis del deterioro de la salud de D'Angelillo desde el día de su ingreso al hospital, con un infarto grave de miocardio, hasta su muerte, un mes después. Allí se habla de hemorragias, de escaras profundas y de la infección general que lo acabó matando. Pero no hay ninguna mención al “Protocolo Finesse”, nombre del ensayo que se le había aplicado.

Esta información ya está siendo analizada por la jueza porteña Ana de Herrero y la fiscal Viviana Fein, junto a otros indicios con los que la familia de D'Angelillo intenta demostrar que este taxista de 65 años murió como consecuencia del ensayo. ¿Por qué no mencionar el protocolo si nada tuvo que ver con la muerte?”, se preguntaba ayer Cristian Caputo, abogado de la familia.

Lo más llamativo de la omisión es que el Protocolo Finesse no era un secreto dentro del hospital, ya que el Comité de Ética lo había aprobado, al igual que la ANMAT, el

organismo del Ministerio de Salud de la Nación encargado de auditar los ensayos clínicos en humanos. Es por eso que su omisión cobra mayor notoriedad. Fuentes del hospital consultadas por Clarín refirieron una hipótesis: la mención del protocolo hubiese originado consultas que intentaron evitarse.

El caso D'Angelillo, revelado ayer por Clarín, está convulsionado al prestigio Hospital Fernández y cuestiona nada menos que al sistema actual de experimentación clínica en enfermos. D'Angelillo había ingresado al hospital el 13 de diciembre de 2005 con un infarto grave y le aplicaron un cóctel de drogas en experimentación que, se suponía, era capaz de destapar sus arterias sin necesidad de intervención quirúrgica. Lo cierto es que D'Angelillo acabó muriendo un mes después como consecuencia de graves infecciones y ahora los peritos de la Corte analizan si fue consecuencia de ese protocolo.

En el mundo de la medicina, este tipo de experimentos son bastante comunes. En la Argentina existen unos 150 ensayos de este tipo por año y en el 60% de los casos son financiados por laboratorios extranjeros, que pagan mucho dinero a los médicos para que los apliquen. En este caso, el cirujano Salzberg cobraba hasta US\$18.000 anuales por paciente de parte del laboratorio Janssen Cilag.

El médico y las autoridades del hospital se escudan en que D'Angelillo firmó un consentimiento para el protocolo donde, formalmente, asumía los riesgos. Pero lo hizo después de sufrir un primer paro cardíaco, minutos después de ingresar al hospital, mientras luchaba con la muerte.

#### *Ya son tres los ministros de Macri cuestionados*

Tras la investigación de Clarín, el bloque kirchnerista de la Legislatura porteña exigió que el actual director del Hospital Fernández y designado ministro de Salud macrista, Jorge Lemus, se presente ante ese cuerpo para explicar la situación. “Lo ocurrido es de una gravedad, de una imprudencia de tal envergadura que no hay lugar a debate: si Lemus estaba al tanto, tiene que dar un paso al costado”, aseguró Diego Kravetz, presidente del bloque.

Hasta ahora dos ministros nombrados por Macri fueron cuestionados: el de Cultura, Luis Rodríguez Felder, cuya designación fue retirada luego de que hiciera polémicas declaraciones; y el de Espacio Público, Juan Pablo Picardo, quien sigue en pie pese a que fue denunciado por Isenbeck por el presunto delito de administración fraudulenta cuando gerenció esa empresa.

#### *Claves*

Estos son algunos de los datos salientes de la primera nota publicada ayer por Clarín:

- Eduardo D'Angelillo entró al Hospital Fernández el 13 de diciembre, infartado.
- Firmó un permiso y le aplicaron drogas experimentales para curarlo sin necesidad de operarlo.
- Su hermano firmó el protocolo (cuyo nombre es Finesse) mientras D'Angelillo sufría un segundo paro.

- Un mes después, murió por infecciones múltiples.
- La Justicia investiga si la infección fue consecuencia de la medicación.
- Según el cardiólogo Simón Salzberg, al paciente no pudieron hacerle una angioplastia porque tuvieron que resucitarlo tres veces. “Esta denuncia es de mala calaña. Tiene que ver con problemas internos del hospital”, aseguró.
- La autorización que le pidieron al paciente que firmara luego de sufrir un infarto. Le aplicaron drogas que supuestamente iban a destapar sus arterias sin la necesidad de operarlo. Por cada paciente incluido en el ensayo el médico cobraba US\$18.000 anuales.

### **III. Director del Fernández respaldó a los médicos acusados por muerte de paciente y afirmó que se cumplieron todos los pasos**

*Perfil* (Argentina), 3 de diciembre de 2007

“Respaldo a los médicos totalmente”, dijo en conferencia de prensa este lunes el director del Hospital Fernández, Jorge Lemus, al referirse al caso de la muerte de un paciente sometido a un ensayo clínico para el que, según manifestó, “se cumplieron todos los pasos que marca la ley” y se respetaron “los estándares de cuidado”.

“El paciente fue asistido de acuerdo a un protocolo internacional de investigación aceptado por el ANMAT y con consentimiento informado, firmado por él mismo y dos testigos”, sostuvo el facultativo, quien advirtió que si bien la familia del fallecido presentó una querrela ante la Justicia “acá no hay ningún profesional imputado, ni entre los tres médicos que fueron a declarar ni mucho menos del staff de conducción del Hospital”.

“Este es un hospital de altísimo prestigio y todos los profesionales cumplen con todas las obligaciones legales”, manifestó Lemus antes de recomendar “no abrir juicios apresurados” sobre la causa y dejar actuar a la Justicia, que “ya tiene todos los elementos del caso para saber qué pasó”.

El director del establecimiento trató además de tranquilizar a “la comunidad que se atiende en el hospital”, diciendo que “tiene asegurada su atención con todos los estándares de cuidado”.

Finalmente, Lemus respondió con evasivas sobre por qué en el certificado de defunción del paciente no se hizo referencia al protocolo, y dejó un manto de sospecha sobre las acusaciones al decir que la población “tendría que meditar por qué algo que se sabe desde enero recién se divulga ahora”.

En tanto, un asesor legal del Hospital en materia de riesgo quirúrgico se refirió al protocolo empleado como “parte de una tarea cotidiana que hace el Hospital” y comentó que “puede implicar serios riesgos, y así fue aceptado” por los familiares del paciente.

Tras afirmar “no saber” por qué murió el paciente, el abogado brindó un interesante detalle al decir que por suministrar las nuevas drogas incluidas en el tratamiento en cuestión “se recibe un subsidio” de parte de los laboratorios que las producen, que “lo recibe el profesional” pese a que “el Dr. Lemus tiene previsto en su plan para el 2008 que vaya a parar a la institución”.

#### *Por la muerte en el Hospital Fernández*

El legislador Diego Kravetz señaló que Jorge Lemus, director del hospital y futuro titular de la cartera sanitaria porteña, no dijo cuántos casos más hubo como el del paciente que murió luego de ser sometido a protocolo de investigación.

El bloque kirchnerista reiteró hoy el pedido para que Jorge Lemus, director del Hospital Fernández, explique ante la Legislatura porteña su actuación en el caso de la muerte de un paciente sometido a protocolo de investigación.

“No explicó ni cuántos casos hubo, ni por qué, ni los antecedentes... No explicó nada” en la conferencia de prensa, dijo Diego Kravetz, jefe de la bancada K, al exigir la comparencia del director de ese centro asistencial.

El legislador porteño cuestionó que Lemus como director y futuro titular de la cartera sanitaria porteña haya hecho una defensa “corporativa” de los médicos del Hospital, cuando “debería privilegiar la salud pública y garantizar un servicio decente y que no deje lugar a sospechas”.

Kravetz consideró que Lemus no puede “echarle la culpa a la política e invocar supuestas operaciones de prensa es cuanto menos grave si está en juego la vida de un ciudadano”.

“Hay una muerte y una investigación en marcha en la Justicia, ¿o acaso eso también es una operación?”, se preguntó el legislador.

#### **IV. “El Hospital Fernández cumplió con el protocolo”, dijo Lemus**

*La Prensa* (Argentina), 4 de diciembre de 2007

El director del hospital Fernández, Jorge Lemus, afirmó que durante el tratamiento de Eduardo D’Angelillo, el paciente fallecido presuntamente tras ser sometido a un protocolo de investigación médica, “se tomaron todas las precauciones que corresponden” y negó las versiones sobre profesionales implicados en la querrela que inició la familia del fallecido.

Sin embargo, la fiscal de instrucción porteña Viviana Fein reveló que “hay una imputación concreta respecto de tres profesionales que integran el servicio de cardiología a cargo de (Simón) Salzberg” en ese centro asistencial.

En rueda de prensa frente al Fernández, Lemus explicó que “al paciente lo asistimos cumpliendo, como corresponde, con todos los estándares de un protocolo internacional de

investigación, aceptado y auditado por el ANMAT, y controlado por el Comité de Bioética del hospital”.

Tras asegurar que el paciente “manifestó, delante de dos testigos, su voluntad de someterse al tratamiento”, Lemus sostuvo que el caso “está en la Justicia y será la Justicia la que determine quien tiene la razón” si el hospital o la familia del paciente.

Lemus calificó, además, de “absolutamente irresponsables” las versiones en cuanto a que haya médicos del hospital implicados en la causa: “No hay ningún profesional imputado, y mucho menos del staff de conducción”, aseveró.

“Se cumplieron con los protocolos. Este es un hospital de altísimo prestigio y todos los profesionales cumplen con todas las obligaciones legales”, reiteró el director médico del Hospital Fernández.

No obstante la fiscal de instrucción porteña Viviana Fein sostuvo: “Acá hay una imputación concreta respecto de tres profesionales que integran el servicio de Cardiología a cargo de (el médico Simón) Salzberg”, precisó Fein.

La fiscal señaló que su tarea en la causa es “determinar si ese protocolo, que se le aplicó al occiso, tiene una relación de causalidad con la muerte” y destacó que “además tengo que determinar si ese paciente, con las características de gravedad que presentaba, podía ser sometido al protocolo”.

“En estas causas, como las de homicidios culposos o accidentes, dependemos de un criterio elevado por expertos en la materia”, subrayó Fein, quien por tanto consideró que “va a ser contundente el informe” que eleven los peritos.

#### *Sin explicaciones*

En este sentido, el abogado de la familia, Cristian Caputo, aseguró que “la familia sabía que el paciente estaba formando parte de un Protocolo, porque el hermano lo firmó ante la firma de D’Angelillo, pero en ningún momento le explican de qué se trata porque el protocolo tiene contraindicaciones”.

D’Angelillo ingresó al Hospital Fernández el 13 de diciembre de 2006 con un cuadro de infarto grave, y se iba a aplicar una angioplastia. Sin embargo, el servicio de cardiología decidió incluirlo en el protocolo, que implicaba tratarlo con un combinado de drogas en experimentación, que supuestamente podría destaponar las arterias sin necesidad de intervenir quirúrgicamente.

#### **V. Más dudas por la muerte de un paciente en el Fernández**

Franco Varise, *La Nación* (Argentina), 4 de diciembre de 2007

El director del hospital Fernández, Jorge Lemus, aseguró ayer que “se tomaron todas las precauciones” en el caso del paciente muerto después de haber sido tratado con una

nueva droga en fase experimental, por haber sufrido un infarto de miocardio.

El futuro ministro de Salud de la ciudad, centro de las acusaciones por el polémico caso, afirmó que Eduardo D Angelillo, que ingresó al hospital en estado muy grave, autorizó con su firma que se lo incluyera en el Protocolo Finesse, una investigación sobre un medicamento para tratar la obstrucción de las arterias.

Esa declaración de consentimiento, rubricada en un momento de extrema urgencia para D'Angelillo, tiene también la firma del hermano del afectado, de un testigo y de la cirujana Karina Crotto, que trabaja bajo las órdenes del cirujano Simón Salzberg. Los dos médicos, al igual que Patricia Gitelman, que es parte del mismo equipo, ahora figuran como investigados en una querrela penal, iniciada por la familia del paciente fallecido, contra el hospital Fernández, que en los próximos días podría ser caratulada de homicidio culposo.

“Se han cumplido todos los pasos legales y el paciente fue asistido de acuerdo con un protocolo internacional; el documento estuvo firmado por el paciente y dos testigos, por lo que cualquier imputación es absolutamente irresponsable”, dijo ayer Lemus, que el próximo domingo asumirá como ministro de Salud.

“No sabemos por qué se produjo la muerte y hay que esperar que la Justicia lo determine, pero ninguno de los médicos está procesado”, agregó Lemus. Respecto de si cree que la denuncia esconde alguna motivación política, dijo: “Eso lo dejo para que lo determine la población, pero habría que meditarlo, porque el hecho ocurrió en enero y sale a la luz ahora”.

El director del hospital dijo a La Nación que hay otros 50 pacientes de esa institución incluidos en protocolos de investigación con medicamentos aún no aprobados. Estos ensayos clínicos en seres humanos, por los cuales los médicos cobran dinero, son bastantes comunes y supuestamente son controlados por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT). En el país habría otros seis pacientes tratados con la misma droga, sobre un total de 1.700 en el mundo. Tras la muerte de D'Angelillo, el producto, del laboratorio Janssen Cilag, fue sacado de circulación.

“Los familiares de D'Angelillo, que no estaban en ninguna crisis cardiaca como él, conocían los riesgos de la aplicación”, justificó el asesor en Gestión de Riesgo del hospital Fernández, Marcos Vera. Una de las dudas es por qué no se le realizó al paciente una angioplastia (tratamiento habitual) antes de incluirlo en el Protocolo Finesse.

En cambio, el abogado de la familia de D Angelillo, Cristián Caputo, consideró que “la inclusión del protocolo fue una irresponsabilidad, porque no estaban claras las contraindicaciones”. Caputo deslizó, además, que al paciente le hicieron firmar el documento sin que tuviera plena conciencia, por su estado. “El tema de la operación

política no nos importa, pero la familia quiere saber si lo mataron por acción u omisión”, dijo Caputo.

D'Angelillo ingresó al hospital el 13 de diciembre de 2006 y 32 días después murió. “La bronca es que no sabemos si se hubiera salvado con la angioplastia, pero podría haber tenido esa posibilidad”, expresó ayer a La Nación.

#### **VI. El director del Fernández defendió a los médicos del paciente muerto**

Gerardo Young, *Clarín* (Argentina), 4 de diciembre de 2007.

“Se han cumplido con todos los pasos establecidos para estos casos”. Con estas palabras, el director del hospital Fernández, Jorge Lemus, defendió ayer a los médicos acusados por la muerte de un paciente que había sido sometido a un ensayo clínico. Eso sí: se excusó de dar precisiones sobre los motivos del fallecimiento que originó la investigación. “Eso lo decidirá la justicia”, dijo.

Lemus será desde el domingo el ministro de Salud de la Ciudad de Buenos Aires, cargo al que llega de la mano de Mauricio Macri. Y fue el electo jefe de gobierno porteño quien ayer lo empujó a dar explicaciones sobre este caso, revelado el domingo por Clarín.

En la escalinata del hospital, rodeado de camarógrafos y periodistas, Lemus se mostró firme en su defensa “del hospital y de los médicos”, como insistió varias veces. Horas antes, la fiscal que investiga el caso había dicho que “hay tres inculpados”. Son el director de cardiología del Fernández, Simón Salzberg, y sus dos cardiólogos principales. Ellos tres estaban a cargo del “protocolo Finesse”, un ensayo de drogas para aplicar a infartados que se probó durante 2006 en seis pacientes. Uno de ellos, Eduardo D'Angelillo, murió en el hospital el 14 de enero pasado, un mes después de haber recibido las drogas.

En defensa de los médicos, Lemus insistió en que siguieron las normas y que el ensayo contaba con respaldo formal del gobierno nacional. Esto es porque, como dijo, “el protocolo Finesse había sido aprobado por el ANMAT”, organismo del ministerio de Salud de la Nación. Quizá no sea arbitraria su insistencia en nombrar a un organismo nacional. Lemus sugirió que la investigación contra los médicos del hospital podía tener motivaciones políticas, por su inminente asunción en el gobierno de Macri: “Prefiero dejar esa interpretación en manos de la sociedad”, dijo. Lo curioso es que la acusación contra los médicos que aplicaron el protocolo Finesse no lo involucra a él ni a la dirección del hospital. También eso fue resaltado ayer por la fiscal del caso, Viviana Fein.

La investigación por la muerte de D'Angelillo tiene hoy dos puntos centrales. Por un lado, determinar si fue provocada directa o indirectamente por el protocolo. La fiscal dijo ayer que eso “se resolverá” con la pericia encargada al cuerpo de forenses de la Corte Suprema de Justicia, donde deberán analizar la historia clínica del paciente.

El otro punto en debate gira acerca del acta de consentimiento que firmó D'Angelillo una hora después de haber ingresado al hospital. Aquella noche del 13 de diciembre de 2006, después de haber sufrido un primer paro cardíaco, este taxista de 65 fue invitado a ingresar al protocolo y firmó en acuerdo. La inquietud de la fiscal es clara: “¿fue esa firma una decisión libre o fuertemente sesgada?”. La familia de D'Angelillo apunta contra el cardiólogo Salzberg, quien cobraba US\$18.000 por cada paciente que incluyera en el estudio. Estos honorarios eran aportados por el laboratorio que patrocinaba el estudio, Janssen Cilag, de EE.UU.

Tras recibir las drogas del protocolo Finesse y de haberse salvado de tres paros cardíacos, D'Angelillo quedó internado en el hospital. Al día siguiente de su internación se lo vio mejor, pero luego su salud empezó a deteriorarse. El protocolo advertía que podía sufrir hemorragias pulmonares, infecciones y escaras en la piel. Fue exactamente lo que sufrió D'Angelillo, hasta que un mes después acabó muriendo por una infección generalizada. En su reporte del fallecimiento, Salzberg informó del cuadro clínico de su paciente pero omitió nombrar al protocolo. Como si no hubiera existido. “El paciente ha sido asistido de la mejor manera”, dijo ayer Lemus. Y se le volvió a preguntar: “¿Pero murió D'Angelillo por culpa del protocolo?” “No voy a contestar eso. La muerte de un paciente puede tener muchas causas”, insistió.

El secretario del Comité de Ética del hospital Fernández, Pablo Muntaabski, reveló ayer que en estos momentos hay cerca de 50 pacientes sometidos a protocolos de investigación dentro del hospital. Y el caso de D'Angelillo, dijo, se inscribe dentro de las investigaciones habituales.

La muerte de un paciente en estas condiciones y la cercanía de la asunción de Lemus en el gobierno porteño, le dieron al caso una carga política inesperada. La conferencia de ayer de Lemus, por cierto, fue anunciada por Macri a la mañana, suspendida al mediodía y retomaba por la tarde. Desde la oposición porteña, un grupo de diputados kirchneristas seguían ayer intentando interrogar a Lemus en la legislatura porteña. La investigación judicial sigue su curso.

*Experimentos.* Por Eduardo San Pedro

Quien haya pasado por la experiencia de llegar de urgencia a un hospital porque está infartando sabe que su vida se escapa a cada minuto que pasa. No hay tiempo que perder. Y el paciente no las tiene todas consigo: no se puede asegurar que esté en condiciones de entender todo lo que se le dice y se le propone. Está asustado, se muere y lo sabe. Eduardo D'Angelillo llegó así al Hospital Fernández y nunca se podrá determinar si sabía lo que hacía cuando firmó un consentimiento para la implementación de un protocolo. Acababa de sufrir un primer paro cardíaco. En estos casos, el paciente sólo atina a confiar en los médicos, ciegamente, sin más preguntas ni cuestionamientos. Y lo mismo ocurre con sus parientes: sólo así se explica que el hermano de D'Angelillo firmara también el protocolo mientras se producía un segundo paro. Los profesionales involucrados,

amparándose en eufemismos, se escandalizan cuando oyen la palabra “experimento”. Pero, hasta ahora, todo parece demostrar que de eso se trató, llámeselo como se lo llame. Un experimento desastroso y previsible.

## VII. Cruce por las imputaciones en el Hospital Fernández

*Página 12* (Argentina), 4 de diciembre de 2007

Jorge Lemus, director del Hospital Fernández -ratificado como futuro ministro de Salud del macrismo-, salió ayer a tratar de capear el temporal frente a la denuncia por el caso de un paciente que fue asistido por un infarto y falleció por una infección generalizada luego de haber recibido un tratamiento con drogas que estaban en etapa experimental. “Se cumplieron todos los protocolos. Este es un hospital de altísimo prestigio y todos los profesionales cumplen con todas las obligaciones legales”, aseguró Lemus. “Acá no hay ningún profesional imputado”, agregó el futuro colaborador de Mauricio Macri. La fiscal de la causa, Viviana Fein, refutó lo dicho por Lemus: “Acá hay una imputación concreta respecto de tres profesionales que integran el equipo del doctor (Simón) Salzberg”, director de Cardiología del hospital. La fiscal aclaró que Salzberg “no se ha pronunciado (en la causa) porque ha sido imputado y el procedimiento es producir material probatorio y luego, si hay elementos suficientes, pedir la indagatoria” del médico, adelantó la fiscal.

El caso es similar a lo denunciado por *Página/12*, en marzo de este año, acerca de la utilización de pacientes del Pami para experimentos por los cuales las clínicas recibían US\$40.000. Jorge Lemus, en conferencia de prensa, aseguró ayer que “se tomaron todas las precauciones que corresponden” en la atención de Eduardo D'Angelillo, un taxista de 65 años que llegó al Fernández, el 13 de diciembre de 2006, luego de sufrir un paro cardíaco. Cuando llegó, le dijeron que le iban a hacer una angioplastia, el método tradicional para destapar las arterias. Luego se presentó el jefe de cardiología, quien decidió que podría ser sometido al “protocolo Finesse”, un procedimiento experimental que consiste en aplicarle al infartado una combinación de drogas que servirían para eliminar los tapones en las arterias, sin necesidad de cirugía. El paciente falleció el 14 de enero pasado, como consecuencia de una infección generalizada.

Janssen Cilag, el laboratorio estadounidense que ideó el “protocolo Finesse”, pagaba US\$18.000 anuales por cada aplicación del estudio. En el Fernández se hicieron otros cinco tratamientos, antes del de D'Angelillo, que fue el sexto y último. Lemus defendió a los médicos: “No sólo no hay ningún pedido de procesamiento. Ni siquiera hay ningún imputado”. La fiscal de la causa lo desmintió y afirmó que son tres los imputados y que Salzberg podría correr la misma suerte.

“Para determinar si estuvo viciado el procedimiento (médico) y si el hombre (por D'Angelillo) estaba en situación límite para recibir ese protocolo, será determinante

la opinión de los médicos forenses” que deberán realizar una pericia, a la que todavía le falta “una última prueba” que deben presentar las autoridades del Fernández. La fiscal confirmó que la aplicación del protocolo fue autorizada por el paciente, por su esposa y por un hermano.

De todos modos, hay que determinar si el procedimiento fue el correcto. Fein dijo que tiene “más de cuarenta preguntas” para formularles a los médicos. Hay que hacer una evaluación de “la historia clínica” de D’Angelillo y de “los libros del Fernández”. Hay que preguntar “si se aplicó el tratamiento alternativo habitual e independientemente del protocolo” o si “este protocolo no dio el resultado esperado de entrada, y si en ese caso pudo haber sido abortado, y por qué se decidió continuar”.

Cristian Caputo, abogado de la familia del taxista, dijo que quieren saber “si ese protocolo que se aplicó tiene relación de causalidad con la muerte” y “si ese paciente, con las características de gravedad que presentaba, podía ser sometido al protocolo”. El secretario del Comité de Investigación del hospital, Pablo Muntaabski, respondió ayer que en la historia clínica del paciente “figuran todos los aspectos legales” sobre el procedimiento, al que están sometidos “más de 50 pacientes” en todo el país. Sostuvo que D’Angelillo calificaba para ser sometido al procedimiento y que en el caso “la institución no ha sido cuestionada”. Consideró que en la difusión del caso “hay intencionalidad política”.

### **VIII. Niegan que el paciente del Fernández haya recibido drogas experimentales**

Sebastián A Ríos, *La Nación* (Argentina), 5 de diciembre de 2007

La noticia de que Eduardo D’Angelillo, de 65 años, había muerto el 14 de enero de este año tras recibir en el hospital Fernández un tratamiento experimental para tratar un infarto planteó dudas sobre cómo se realizan los ensayos clínicos en la Argentina. Pero, ahora, un nuevo dato dejaría sin sustento las acusaciones: según los médicos, D’Angelillo no recibió ningún tratamiento experimental.

Este taxista que, víctima de un infarto grave, ingresó en la sala de emergencias del Fernández en la noche del 13 de diciembre de 2006, recibió el tratamiento convencional indicado para su caso -no la drogas experimentales-, ya que el azar hizo que fuera incluido en lo que se llama “grupo control”: pacientes que en un ensayo clínico reciben la terapia estándar, para que se pueda comparar su evolución con la de los que reciben el tratamiento experimental.

“Este paciente recibió una angioplastia primaria, junto con las drogas que se utilizan habitualmente en estos pacientes”, dijo a *La Nación* el Dr. Simón Salzberg, jefe de cardiología del Fernández, que atendió y propuso a D’Angelillo participar del estudio Finesse, financiado por el laboratorio Janssen-Cilag, en el que se trató de determinar si el uso del fármaco reteplase antes de una angioplastia ayuda a destapar la obstrucción arterial causante del infarto.

Pero D’Angelillo, coinciden varias fuentes consultadas, no recibió el reteplase. “Está documentado que el paciente recibió el mismo tratamiento que recibía un paciente que llegaba con un infarto al hospital antes de que se hiciera este estudio y el mismo tratamiento que recibe hoy un paciente con infarto”, confirmó el Dr. Pablo Muntaabski, del Comité Revisor de Estudios Clínicos del hospital Fernández.

Sin embargo, el abogado de la familia D’Angelillo, Cristian Caputo, sostuvo a *La Nación* que D’Angelillo había recibido la droga experimental y que “el aplicarle esa droga fue lo que ocasionó una demora criminal o injustificada” en la realización de la angioplastia.

Según dijo Caputo a este cronista, D’Angelillo fue intervenido entre dos horas y dos horas y media después de haber llegado al Fernández. Pero según una inspección de rutina realizada en el hospital Fernández por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), organismo que autoriza y controla los estudios clínicos en la Argentina, el tiempo que transcurrió entre la llegada de D’Angelillo a ese hospital y la angioplastia se encuentra dentro de los parámetros internacionales. Vale aclarar que la inspección del ensayo clínico realizado en el hospital Fernández data de enero de este año, cuando D’Angelillo todavía estaba vivo.

“No hubo ninguna demora, ya que incluso en los Estados Unidos el tiempo que pasa entre que un paciente llega a una sala de emergencia y que se le realiza una angioplastia es de más de 90 minutos”, dijo a *La Nación* Martín Seoane, coordinador de Evaluación de Medicamentos y Ensayos Clínicos de la ANMAT.

El promedio global de tiempo transcurrido entre la llegada al hospital de los participantes del estudio Finesse y su posterior angioplastia fue de 128 minutos. El estudio involucró en total a 2.452 pacientes en centros cardiológicos de excelencia de 11 países.

#### *La causa de la muerte*

En la “querrela criminal por los delitos de homicidio culposo en concurso con coacción y suministro negligente de medicamentos peligrosos para la salud”, iniciada por la familia de D’Angelillo el 1º de febrero de este año contra el doctor Salzberg y otros dos médicos del Fernández, se los acusa de conducta negligente “por demorar un tratamiento habitual, administrarle drogas que le ocasionaron una hemorragia pulmonar y la aparición de escaras mortales”.

Si la demora, como afirman los médicos del Fernández y la ANMAT, no existió, ¿qué puede decirse de la hemorragia pulmonar y de las escaras que sufrió D’Angelillo y que, según los querellantes, lo llevaron a la muerte? La hemorragia figura dentro de los posibles efectos adversos de las drogas que recibió antes de la angioplastia: aspirina y clopidogrel, que integran el tratamiento habitual de un paciente con infarto, apuntó un cardiólogo del Fernández.

En cuanto a las escaras, éstas son lesiones en la piel que se asocian con una internación prolongada en la que el paciente se encuentra inmovilizado. Una situación en la que estuvo D'Angelillo desde el 13 de diciembre hasta la fecha de su muerte, como resultado de la pobre respuesta obtenida con el procedimiento de angioplastia, sumada a la complicación pulmonar.

“Nada de lo que al paciente le sucedió parecer estar vinculado con su enfermedad coronaria -dijo el Dr. Pedro Cahn, jefe de infectología del Fernández, cuyo equipo participó del tratamiento de la sepsis que constituye la causa del deceso de D'Angelillo-. La causa de la muerte fue un shock séptico, una infección severa y generalizada, no vinculada con su patología primaria cardiovascular.”

### **IX. Estudio vinculado a la muerte de un paciente se iba a hacer en la provincia de Córdoba**

*La Voz del Interior* (Argentina), 6 de diciembre de 2007

El ensayo clínico que la Justicia porteña investiga si estuvo vinculado a la muerte de un paciente en el Hospital Fernández de la ciudad de Buenos Aires, fue autorizado para ser desarrollado en Córdoba el año pasado, según informó a este diario el Ministerio de Salud de la Provincia. Sin embargo, el estudio nunca llegó a hacerse en ningún paciente cordobés, “debido a los estrictos y complejos criterios de inclusión”.

El protocolo se denomina Finesse, fue financiado por el laboratorio Janssen Cilag, de EE.UU. y apuntaba a comprobar la eficacia de una combinación de drogas para evitar el infarto, en comparación con la angioplastia.

En Córdoba, el protocolo fue aprobado el 8 de mayo de 2006 en el Hospital Córdoba por el Comité de Ética de la Investigación del establecimiento, y fue autorizado y registrado el 8 de junio del mismo año por el entonces organismo de contralor de la Provincia, la Comisión Provincial de Investigación en Seres Humanos (Cpish), hoy reemplazada por el Consejo de Evaluación Ética de la Investigación en Salud (Coeis).

No obstante, el viceministro de Salud, Enrique Massa, informó que en ese protocolo -que preveía una vigencia de 18 meses- no fue incluido ningún paciente en el estudio “debido a los estrictos y complejos criterios de inclusión”, según la explicación otorgada a las autoridades sanitarias por el director del Hospital Córdoba, Carlos Simon. Además se precisó que el estudio ya está cerrado para ese centro de salud.

La muerte de Eduardo D'Angelillo, de 65 años, luego de haber sido incluido en un protocolo de investigación de nuevas drogas tras sufrir un infarto, fue dada a conocer esta semana por Clarín, donde se informó que los médicos cobran US\$18.000 anuales por cada paciente sumado al ensayo clínico.

El caso, que ocurrió en enero de este año, fue llevado a la Justicia por los familiares del paciente, donde se investiga si hubo vinculación entre el fallecimiento y el ensayo clínico, y si el paciente estaba en condiciones de aceptar ser incluido en el estudio en la situación de gravedad en que ingresó al hospital.

La fiscal de instrucción a cargo del caso, Viviana Fein, confirmó esta semana que hay tres profesionales del servicio de cardiología del Hospital Fernández imputados en la causa.

### *Detectan irregularidades*

A su vez, ayer Clarín publicó un informe de la Auditoría de la Ciudad de Buenos Aires, que revela la existencia de graves irregularidades en los ensayos clínicos que se desarrollan en los hospitales porteños. Según el reporte, sólo el 18% de 182 protocolos relevados, contaba con la documentación completa.

Además, en el 14% no se había solicitado el consentimiento de los pacientes para incluirlos en los estudios, y la mayoría no contaba con los certificados de aprobación del centro de salud interviniente, y en algunos casos, ni siquiera de ANMAT, organismo de contralor nacional en la materia.

### **X. Dos de cada tres ensayos clínicos no están registrados**

Gerardo Young, *Clarín* (Argentina), 9 de diciembre de 2007

Médicos de primer nivel del mundo, hospitales públicos y clínicas privadas de prestigio, legislación insuficiente para garantizar todos los controles y una moneda devaluada que las hace muy baratas. Argentina tiene todos los ingredientes para que la industria farmacéutica multinacional la incluya en sus investigaciones clínicas. El resultado: hay al menos 28.000 pacientes sometidos a ensayos médicos y muchos, muchísimos dólares en juego.

El sistema tiene agujeros. El jefe del ANMAT -organismo del Ministerio de Salud que regula las investigaciones sobre nuevos fármacos-, Manuel Limeres, calcula que dos de cada tres ensayos no son controlados.

Clarín reveló hace una semana la muerte de un paciente sometido a uno de estos ensayos, en el Hospital Fernández. El caso despertó la atención mediática pero sobre todo empezó a destapar el gigantesco, complejo, valioso y al mismo tiempo riesgoso universo de los ensayos clínicos.

Una advertencia: la investigación de drogas y técnicas médicas sobre humanos es fundamental para el avance de la ciencia médica. Las pruebas con drogas para el sida realizadas en el Hospital Álvarez, por ejemplo, llevaron remedios vitales a pacientes que hasta 1996 indefectiblemente morían. Otra advertencia: si los ensayos se hacen mal y sin control, ponen en riesgo la vida de los pacientes. Las dos cosas ocurren hoy en la Argentina.

Para este informe se consultó a investigadores de hospitales públicos y clínicas privadas. También a los organismos

públicos encargados de controlarlos, como la Defensoría del Pueblo de la Nación, que facilitó a Clarín el borrador de un informe que se está elaborando y reactualizando desde 2003. El ombudsman Eduardo Mondino pondera la magnitud de la investigación clínica en el país y señala sus falencias. Dice el trabajo que:

- Hay 28.000 pacientes al año sometidos a estos estudios. En los últimos cinco años la cantidad de ensayos y pacientes se ha por lo menos duplicado.
- La inversión anual de los laboratorios supera los 200 millones de pesos. El doble que en 2002.
- El 80% de los ensayos pertenecen a laboratorios extranjeros.

Esos datos provienen de relevamientos de la Defensoría y otras fuentes como la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales y la ANMAT. “Hay un gran agujero negro y mucha gente que no sabe que está en una investigación”, dice Mondino.

La investigación clínica en la Argentina no está encabezada desde el Estado. Se calcula que entre 60% (según ANMAT) y 80% (según Mondino) de los ensayos son financiados por firmas extranjeras, que eligen qué remedios probar y para qué problemas. Esto delata la ausencia de una política pública en un tema clave. Otro indicador del poder de los laboratorios es la fabulosa cantidad de dinero que mueven. Y el dinero, se sabe, puede desdibujar las fronteras más sensibles.

El camino empieza en los laboratorios y suele seguir en los CRO (Contract Research Organization), consultoras especializadas que se conectan con los investigadores según tres consignas básicas: que sean reconocidos, que trabajen en alguna institución de jerarquía y que tengan acceso a la cantidad de pacientes necesarios para el ensayo. “¿Tiene pacientela?”, preguntan.

Una vez contactado el investigador, se le explica el “protocolo” de investigación. Y se habla de dinero. Los precios del mercado, según las fuentes, varían de acuerdo a la duración y el riesgo del ensayo. Hay investigaciones que duran los segundos que ocupa una extracción de sangre; hay otras que llevan 48 meses. ¿Los riesgos? Prácticamente ninguno en una extracción de sangre, pero muchos más con los psicofármacos o en las drogas para los trastornos cardiovasculares. Las tarifas que cobra el médico se cotizan siempre por paciente bajo estudio. Algunos ejemplos:

- \$500 se paga al conductor de un ensayo que sólo precisa analizar una muestra de sangre.
- US\$4.000 se paga al investigador de drogas para el sida.
- US\$18.000 se paga en las investigaciones cardiovasculares, como la aplicación de drogas o tratamientos alternativos en emergencia, como el que hoy investiga la Justicia en el caso D'Angelillo, un cardíaco al que se le aplicó el “protocolo Finesse” en el Hospital Fernández y murió un mes después.

- Hasta US\$45.000 se paga en los ensayos sobre medicamentos para trastornos psiquiátricos, estudios que duran muchos años y con riesgos altísimos.

Las investigaciones se pueden hacer bien o mal. Cuando se hacen bien, el laboratorio y el investigador llevan su proyecto a la ANMAT, consiguen su aprobación oficial, luego lo presentan ante el Comité de Ética del hospital o la clínica donde lo va a implementar. Superada la etapa de autorizaciones, empiezan a practicar el ensayo con el consentimiento de los pacientes -un consentimiento bien informado, meditado- y los riesgos se achican al máximo. La ciencia, en esos casos, agradece.

Si se hacen mal, en cambio, puede ocurrir cualquier cosa. Algunos casos son investigados por la Defensoría del Pueblo. Uno de bajo riesgo: enfermeras que cobraban por sacarle sangre extra a sus pacientes en un hospital, destinada a un ensayo clínico. Otro caso, esta vez de alto riesgo: hace dos años, en Córdoba, el director de pediatría del hospital municipal de Niños, evitaba aplicarles a los neonatos la vacuna de hepatitis B -como exige el Ministerio de Salud- para en el segundo mes de vida probar con ellos una vacuna que, en teoría, iba a reemplazar a la primera. Ese ensayo, que dejaba a los bebés sin una vacuna esencial, sigue bajo investigación judicial. Dejó, a su vez, otra enseñanza: las madres de los bebés incluidos en el ensayo habían sido escogidas por su origen: provenían de barrios marginales, muchas eran analfabetas, vulnerables. Si bien dieron su consentimiento, la Defensoría entiende que no eran realmente conscientes de lo que hacían. Los llama “pacientes cautivos”.

“El gran debate ético que todavía no hemos resuelto es el de los pacientes vulnerables”, se sincera ante Clarín el investigador de una clínica privada. Y sigue: “Mientras más nivel cultural tiene un paciente, más difícil es que acepte ingresar a un protocolo”. Vulnerables son los menos instruidos, sí, pero también los desesperados, por ejemplo los que se enfrentan a un cuadro de emergencia -un infartado- o a una enfermedad terminal. Hay algunas recomendaciones. La que más se sugiere entre los investigadores -pero que se practica poco- es admitir que el consentimiento de un paciente vulnerable no puede ser suficiente para aplicar un protocolo. En esos casos, se aconseja pedir el aval del Comité de Ética de la institución donde se hace el estudio.

Aquí entra en juego la relación entre el investigador y el hospital o la clínica donde trabaja, una relación con demasiados agujeros negros, sospechas y trampas. Por ejemplo, si un médico de planta cobra unos \$5.000 por mes, y la investigación clínica puede dejarle hasta diez veces más, es lícito preguntarse para quién trabaja ese médico finalmente.

“En las clínicas privadas se hacen acuerdos con los médicos. Parte del dinero de los laboratorios queda para la institución”, cuenta el dueño de una clínica. Se trata de una compensación por el uso de las instalaciones y hasta el

tiempo de trabajo, es más que una cuestión de negocios: si se reparte la ganancia, también la responsabilidad.

En los hospitales públicos es diferente. Hay algunas excepciones, como el Muñiz, donde se resolvió que los investigadores aporten el 15% de sus ganancias por protocolos a la cooperadora del hospital. Pero en general, los hospitales son demasiado generosos: ofrecen las instalaciones, el prestigio, asumen riesgos y en algunas ocasiones hasta ceden espacios, camas. Pero no reciben casi nada a cambio. Esta semana, la Auditoría de la Ciudad de Buenos Aires difundió un relevamiento sobre siete hospitales porteños que detectó que los investigadores cobran un promedio de \$18.000 por paciente, mientras que los hospitales sólo recibían \$1.082 en concepto de donaciones. ¿Por qué tanta generosidad? Las fuentes consultadas por Clarín coinciden: sólo la desidia o una gran ineptitud pueden explicarlo. También la sospecha de posibles acuerdos poco transparentes entre los médicos y autoridades hospitalarias.

¿Quién controla todo esto? Si el ensayo está registrado, la ANMAT verifica los protocolos que llegan para su aprobación y debe inspeccionar periódicamente su aplicación, aunque el Defensor del Pueblo afirma que sólo haría 42 inspecciones anuales. Pero no está presente en un momento clave, el de reclutamiento de los pacientes. No lo hace porque no hay ley que se lo exija, y según varios investigadores tampoco tiene recursos para hacerlo.

Aunque no hay una ley nacional que regule este tema -un proyecto se analiza en estos días en el Senado- el Ministerio de Salud emitió hace un mes una resolución sobre “buenas prácticas de investigación clínica” y viene incitando a los gobiernos provinciales a que agudicen los controles en sus hospitales. El informe de la Auditoría porteña reveló que en los protocolos de la ciudad sólo el 18% cuenta con toda la documentación exigida por ANMAT. En el interior del país, dicen los que saben, es aún peor.

Al final del camino está el paciente. Que algunas veces no sabe bien de qué se trata la investigación, que en ciertos casos ni siquiera sabe que está siendo parte de una investigación, que ni siquiera imagina los contratos y honorarios que genera su consentimiento. Para colmo, una vez terminado el ensayo, los laboratorios no están obligados a difundir sus resultados al público. “Lo hacen, sí, pero cuando el medicamento fue un éxito”, cuenta un investigador con 30 años de experiencia. Cuando algo falla, nadie se entera. Hasta que es demasiado tarde.

“No nos corresponde controlar a los médicos” - Por Claudio Savoia

“A nosotros nos corresponde controlar a los laboratorios y sus protocolos de investigación clínica para aprobar medicamentos nuevos o nuevos usos de medicamentos ya aprobados. Ahora, qué hacen los médicos con los procedimientos y los remedios que nosotros aprobamos... no es nuestro trabajo ni está en nuestras manos”. Sin saber aún si la designada ministra de Salud Graciela Ocaña lo mantendrá en su puesto, el titular de la Administración

Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), Manuel Limeres, accedió a responder las preguntas de Clarín tras el escándalo por las posibles irregularidades en la aplicación de un protocolo de investigación clínica en el Hospital Fernández.

-¿ANMAT controla todas las investigaciones clínicas que se llevan a cabo en Argentina?

-No. Sólo aprueba, supervisa e inspecciona los protocolos sobre drogas nuevas que traen los laboratorios, que representan una de cada tres investigaciones realizadas. No controlamos a los médicos ni a los Comités de Ética de los hospitales. A veces está bien que así sea, porque en muchísimos trabajos no hay intervención sobre el paciente ni uso de fármacos nuevos.

-¿Entonces hay investigaciones que nadie vigila?

-Desgraciadamente sí. Le pongo el ejemplo más frecuente: a veces los médicos descubren que un medicamento creado y aprobado para una función también sirve para otra cosa, y lo recetan. Si van a un congreso y dicen que estudiaron a 60 pacientes con este remedio y les fue bien, eso no tiene ningún respaldo. Ahora está pasando mucho con el antihipertensivo atenolol, que los psiquiatras recetan para casos de angustia con excitación y ataques de pánico, porque resulta bien. Pero esas funciones no están entre las aprobadas por nosotros. Si el laboratorio quisiera incluirlas en el prospecto, entonces tendría que hacer su propia investigación, y ahí sí presentarla ante ANMAT.

-Uno de los aspectos más oscuros de los ensayos es el pago de los honorarios a los investigadores. ¿Qué hace ANMAT para evitar abusos?

-No podemos hacer nada. Todavía no hay una ley nacional que regule las investigaciones, y cuando la haya aún habrá que esperar a que todas las provincias adhieran a ella. Por ahora tenemos una reciente resolución del ministerio de Salud, que hace un mes estableció, por ejemplo, que los Comités de Ética de los hospitales y clínicas opinen sobre cómo se reparte y se usa la plata cobrada por los investigadores. Hasta ahora sólo las provincias podrían hacer algo.

-¿Los controles de ANMAT son suficientes?

-Siempre se puede mejorar, pero le aseguro que sí. Además de vigilar todos los papeles y seguir su ejecución, nuestras inspecciones incluyen visitas mientras se hace el ensayo. El trabajo del cardiólogo Salzberg -ahora cuestionado tras la muerte de un paciente en el Hospital Fernández- había recibido una de estas visitas en enero, y estaba todo bien. Pero la semana pasada abrimos otra investigación sobre ese caso.

-¿ANMAT aplicó muchas sanciones por faltas graves?

-En proporción no. Ahora hay unos 500 protocolos en ejecución, y este año sólo negamos nueve permisos para ensayar. Tampoco encontramos muchas faltas en las inspecciones, pero cuando las hallamos somos severos: desde el año 2000 se iniciaron 28 sumarios, y en 18 casos se impusieron sanciones -en cuatro al médico y el laboratorio, en cinco sólo al laboratorio y en nueve sólo al investigador- por falta de reportes, falseamientos en los informes,

irregularidades en la obtención del consentimiento del paciente y otras fallas. También pusimos multas. Hasta ahora, de \$575.000 a los laboratorios y de \$182.000 a los médicos.

-¿Es buena la calidad de la investigación en Argentina?  
-Excelente. Tenemos el más alto nivel del mundo en cuanto a desarrollo y control de protocolos de investigación clínica. Tanto es así que desde hace cinco años coordinamos el grupo de trabajo de la Organización Panamericana de la Salud sobre este tema.

### **XI. Argentina, Capital Federal: Opinión. La lotería de la vida**

Diana Cohen Agrest, *La Nación* (Argentina), 12 de diciembre de 2007

Con la denuncia -desestimada por las autoridades de la institución- de los familiares de un paciente fallecido en un hospital de la ciudad presuntamente debido a su participación en un ensayo clínico, los dilemas éticos de la investigación biomédica por fin han llamado la atención de los medios y del público en general, destinatarios y eventuales actores de esa práctica social.

Lo cierto es que lo que se juega en este cruce de imputaciones -sólo en apariencia retórico- es mucho más que una firma: el “paraguas” ético que ampara la investigación de nuevos fármacos es el llamado “consentimiento informado”, cuyo valor es tan poco conocido por el público como controvertido entre los profesionales.

Para el médico, muchas veces no pasa de ser una formalidad que presuntamente lo exonera de responsabilidad legal ante una eventual demanda judicial. Para el paciente y para la familia, en particular cuando se firma en circunstancias en las cuales, al igual que en un juego de dados, se arriesga la vida o la muerte, más que una firma, es un voto de confianza depositado a cambio de una renovada promesa de vida para el desahuciado.

No obstante, si la firma -aun cuando fuere voluntaria e incluso informada, tal como lo exige la norma- es la entrega resignada a un destino que se nos escapa ¿qué clase de elección es aquella que sólo es impulsada por la desesperación?

Alguien dijo por ahí que más vale aprender de la experiencia ajena, porque la propia cuesta mucho y, por lo general, llega tarde. Y este acontecimiento nos alerta de la urgencia de volvernos hacia un procedimiento incomprendido por el común de la gente.

De más está decir que los ensayos clínicos han dado lugar a los más importantes avances del conocimiento, que se traducen en eficaces vacunas y fármacos. Desde una mirada macrosocial, la prolongación de la vida y los mejores índices en salud pública se deben, en gran parte, a esas investigaciones. Pero no hay que olvidar que ellas son

posibles gracias a la participación de millones de voluntarios, que ingresan en sus filas con la esperanza de recibir la bendición de sus beneficios.

No obstante, toda vez que se trata de investigar productos para enfermedades letales, cuando una suerte de espada de Damocles pende sobre el enfermo, y en el que la firma, más que un consentimiento es una rúbrica de la desesperanza, la creencia en la omnipotencia salvífica de los ensayos clínicos se funda en tres falsas ilusiones.

La primera de las ilusiones es vivida por el paciente, que acepta participar de una investigación con la esperanza de recibir un fármaco novedoso que cure su mal. Pero dado que, de hecho, el fin último es comparar la eficacia de la droga experimental con la de otra en uso, a determinado número de pacientes del ensayo se les administra la droga a ser probada y al resto de los pacientes del mismo ensayo se les da un sustituto, que puede tratarse de una droga estándar en uso o de un placebo.

Es imposible que el médico investigador pueda conocer si su paciente está recibiendo la droga experimental, la estándar o el placebo, pues, para evitar favoritismos, los participantes se asignan aleatoriamente -esto es, al azar- ya al grupo experimental, ya al grupo control. Ni los médicos investigadores ni los pacientes saben quién está recibiendo la droga y quién no. Ambas partes se mantienen “ciegas” (de allí el nombre que recibe el procedimiento, “doble ciego”).

Si bien desde una mirada ética es una posición altamente controvertida, hay quienes consideran que los placebos son esenciales para determinar la eficacia de la droga que ha de ser probada en el menor tiempo -y puesto que, como se suele decir, time is money, con los menores costos- posible.

Pero en la práctica, el uso de placebos significa que durante parte o todo el tiempo en que supuestamente son “tratados”, los pacientes que participan en un protocolo de investigación no recibirán la medicación genuina. Por lo tanto, no estarán recibiendo el mejor tratamiento disponible.

Este es uno de los riesgos que el paciente tiene que conocer antes de dar su consentimiento informado para ser sujeto de investigación. Es cierto que el médico, en calidad de “sanador”, va a continuar suministrando atención médica al paciente, porque bajo condiciones de doble ciego, el médico no sabe a quién se le suministra placebo y a quién no. Pero el mismo médico, en calidad de investigador, sabrá que determinado número de individuos recibirán una sustancia que no los curará.

Los profesionales intervinientes, meros engranajes de una maquinaria perfectamente aceitada, conviven con lealtades enfrentadas: los fines de la ciencia y sus obligaciones de proteger, y mejorar el bienestar del paciente.

No sólo eso, los placebos desafían a los médicos investigadores con otro conflicto: no siempre son simples “píldoras de azúcar”. A veces contienen ingredientes que producen en los pacientes efectos que se asemejan a los

provocados por la medicación probada -nerviosismo, vómitos, falta de apetito, etc.-. Esto significa que un paciente que recibe un placebo a veces no sólo no recibe ningún medicamento para su enfermedad, sino que, además, recibe una medicación que le provoca ciertos efectos nocivos.

En esos casos, el médico comprometido con la cura del paciente y con aliviar su sufrimiento puede, en calidad de investigador, estar dañando al paciente. Esta paradoja que atraviesa el tradicional arte de curar nos conduce a otra de las ilusiones.

La segunda de las ilusiones se traduce en el imaginario colectivo de la figura del médico, representación social que todavía hunde sus raíces en la tradición hipocrática, en cuyo marco es aquel que tiene a su cargo la misión exclusiva de procurar el bien de su paciente. Pero la realidad es que el médico investigador que recluta a un paciente para participar de una investigación cumple un doble rol: cuida de su paciente y, a la vez, suministra el tratamiento -o un sustituto del mismo- a ese mismo paciente. Y si bien el paciente se siente mejor atendido que nunca, lo cierto es que el médico omite declarar su interés que excede sus obligaciones profesionales en la participación de su paciente. Este interés nos conduce a la última de las ilusiones.

La tercera de las ilusiones se ampara en la creencia en cierta equivalencia entre los intereses del médico y los del participante en un ensayo clínico: es cierto que con las mejores intenciones, tanto el médico como el paciente juegan a una lotería en la que esperan que el último obtendrá la bolilla ganadora, pero, mientras que el último sólo desea salvar su vida, el profesional, además, busca esquivar su destino de médico asalariado a destajo de las prepagas o de las obras sociales. Y en el mejor de los casos, vive sumido en un conflicto de intereses, pues el laboratorio puede llegar a compensar al médico investigador con una retribución monetaria que podría alentar el enrolamiento indiscriminado de pacientes. Situación que se revierte cuando, en lugar de incentivar el lucro privado, el dinero pagado por las farmacéuticas se destina a un fondo de investigación de la institución que ayude a financiar otras investigaciones que, al no ser rentables, no son financiadas por estas megacompañías.

Es cierto que la ciencia progresa gracias a este tendal de piezas sacrificiales, hasta que se descubre la droga que salva a miles de vidas. Tal vez lo cuestionable consista en hacer de un ser humano sumido en la desesperación, un héroe forzado por las circunstancias en un escenario en el que, a menudo, se juega mucho más que la vida o la muerte de alguien que sufre.

La autora es doctora en Filosofía (UBA). Su último libro es "Por mano propia: estudio sobre las prácticas suicidas (FCE)".

## **XII. Cuestionan la captación de niños para ensayos con vacunas**

Pablo Calvo, *Clarín*, 23 de diciembre de 2007

Un remolino de polvo despierta de la nada. Carolina se aferra a unos papeles que tienen el rótulo de "Confidencial". Y cuenta que una vecina los firmó por insistencia del pediatra, una de las personas en que más confía, porque está al cuidado de la salud de su hijo. "La asustaron, le hicieron firmar cualquier cosa", sospecha Carolina, arrepentida de no haberla acompañado hasta el hospital. Lo que muestra es un acuerdo de consentimiento informado, una suerte de contrato por el cual la vecina prestó a su hijo para un estudio con vacunas fabricadas en Bélgica y testeadas ahora en Santiago del Estero, uno de los lugares más pobres y calurosos del Tercer Mundo: 42 grados a la sombra, durante la recorrida de Clarín.

Ese trámite de aceptación tiene que hacerse en presencia de un testigo independiente, que no reciba dinero del laboratorio, sino que sea alguien imparcial, que pueda certificar que la mamá entendió plenamente los riesgos que implica la participación del niño en el ensayo. Es un punto polémico, que genera muchas dudas. La información recogida aquí por Clarín permite afirmar que hay anomalías, como el uso de un mismo testigo para varios casos o bien de empleados de los centros asistenciales donde se aplica la vacuna.

El Gobierno nacional envió inspectores y cuestionó el modo de informar a los padres, habitantes de una provincia con analfabetismo y desigualdad de acceso a la educación. El resultado de la visita quedó plasmado en un acta de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), el organismo del Ministerio de Salud que regula la investigación clínica en la Argentina. Clarín tuvo acceso a esa documentación, que dice: "Se solicita al investigador principal (de este estudio) documentar la imparcialidad de los testigos que participan de la firma del consentimiento informado de los diferentes pacientes".

El ensayo en observación se denomina Compas y presenta una nueva vacuna para prevenir infecciones que causa por la bacteria del neumococo, como la otitis media y la neumonía. La vacuna es promovida por el laboratorio GlaxoSmithKline y está en la fase final de prueba en niños sanos de esta provincia.

Ya fueron vacunados 1.480 niños santiagueños y el objetivo fijado es llegar a 4.500. En el país, serán en total 17.000 chicos, ya que se contarán también a los de Mendoza y San Juan.

Los chicos son "captados" en el Hospital de Niños Eva Perón, en las Unidades Primarias de Atención (UPAS) y en los centros de salud ubicados en los barrios que rodean a la ciudad capital. Los médicos de estas instituciones públicas tienen un alto poder de convencimiento sobre los padres: de los primeros 451 invitados a participar del estudio, sólo 14 lo rechazaron.

“En vez de explicarle bien a los padres los potenciales riesgos que existen, los minimizan, para que la gente firme de una vez. Los conchaban, los presionan para que entren al programa”, asegura Leandro Gamba, jefe de terapia intensiva del Hospital Eva Perón. A su juicio, “no se cumple el requisito del testigo independiente, alguien que pueda avalar con sinceridad que los padres entendieron todas las explicaciones de los médicos investigadores”.

Esos médicos ejercen un doble rol: cobran sueldo del Estado y, a la vez, ponen buena parte de su energía en avanzar con este ensayo, que reporta US\$350 por chico y está financiado desde Europa con fondos privados. Clarín reveló este mes que los ensayos clínicos convierten a muchos médicos en personas afortunadas y, en cambio, no generan mejoras sustanciales en las instituciones públicas donde se hacen las experimentaciones para la industria farmacéutica.

No parece ser esta la excepción: el hospital de Niños Eva Perón es hoy una postal del deterioro de los servicios públicos de salud en Santiago del Estero: niños enfermos y sanos comparten baños químicos, el edificio central está plagado de conexiones clandestinas de electricidad, hay agujeros en las paredes tapados con cartones y el calor recibe el tenue soplo de unos ventiladores viejos, ya cansados de soplar. No alcanzan para la marea de madres preocupadas y chicos en llanto que cada amanecer irrumpe en el hospital. Para poder hacer el ensayo según normas internacionales, se blindó de plomo el área de rayos X y se puso un freezer.

“Disculpas por la demora, somos cuatro médicos. Todos serán atendidos”, promete un cartel en la puerta de la guardia. Y despierta una pregunta: ¿si son tan pocos, si no dan abasto para atender las casi 300 consultas gratuitas diarias, cómo es que hay tanto tiempo para el ensayo con las vacunas europeas?

Otro cartel sobrevuela el tema de esta nota: “Si desea vacunar a su hijo por primera vez, por favor, concurrir con su documento de identidad y el del niño o la niña”. El DNI es uno de los requisitos para inscribir “voluntarios” a la prueba de la vacuna contra el neumococo.

El Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados en Pediatría (Cedepap) actúa como intermediario del proceso: tiene una oficina a tres cuadras del hospital y se vincula con médicos locales para que consigan pacientes, los vacunen y los controlen. Tiene su prestigio, pero un antecedente de ensayos clínicos en la ciudad de Córdoba estuvo dominado por la polémica: el gobierno local los acusó de “usufructuar” las instalaciones y los recursos estatales en beneficio privado. La Justicia no encontró motivos para condena alguna, pero el Cedepap, encabezado por el doctor Miguel Tregnaghi, llevó sus esfuerzos a Santiago del Estero, donde tuvo una mejor acogida. El gobernador Gerardo Zamora, por caso, declaró a la investigación científica como una “política de Estado” y puso a trabajar al ministro de Salud que tenía hace dos años, Juan Carlos Smith, con esa premisa. Se creó un comité de ética y se autorizó el ensayo con dos vacunas,

primero la del rotavirus y luego la del neumococo. Del otro lado del mostrador, el beneficiario principal de esas decisiones estatales fue Enrique Smith, investigador principal del Cedepap y hermano del entonces ministro. Smith, el funcionario, fue reemplazado este año por Franklin Moyano, quien pidió informes sobre la utilización del hospital Eva Perón y sobre el horario en que los médicos hacen los ensayos. En los registros no figura que hagan horas extras.

Consultados por Clarín, Tregnaghi y Smith defendieron la seriedad del ensayo, negaron irregularidades y destacaron que la vacuna contra el neumococo es de alta calidad. Sin embargo, reconocieron que el proceso de selección de testigos confiables para los padres y sus hijos examinados tiene aspectos por mejorar.

“Es difícil conseguir testigos independientes -admitió Tregnaghi-, por eso muchas veces son familiares de otros pacientes que están en la sala de espera, que les sirven a los investigadores para lograr la firma de tres o cuatro consentimientos informados. A la ANMAT no le gusta que sean los mismos testigos, eso es verdad, pero eso no significa que no sean independientes”.

Enrique Smith aclaró que la participación en el estudio es “voluntaria”, que “cientos” de padres “sí entienden” los documentos que les hacen firmar y que “en las encuestas de satisfacción relatan sus verdades”. Clarín le pidió ayer esas encuestas, pero dijo que no tenía los resultados a mano: “Son certeras, las hago yo por teléfono, personalmente”.

El neumonólogo y diputado provincial Ramiro López Bustos presentó este mes un proyecto de ley para que se transparente el proceso de investigación. “Si la vacuna es buena, como creo, y los ensayos no tienen puntos oscuros, es necesario que informar muy pero muy bien a los padres y que los testigos sean absolutamente impecables”, señaló.

*¿Es clara la planilla del consentimiento informado?*  
Testimonios recogidos por Clarín en barrios que rodean a la capital provincial sugieren que hay mecanismos listos a activarse si los padres dudan en anotar a sus hijos.

“A mi vecina -retoma Carolina- le leyeron 13 páginas, porque ella no sabe leer, y dos veces le pronunciaron palabras que la asustaron, como 'sordera, retraso mental o muerte'. Ella pensó que si no vacunaba a su hijo, lo exponía a esos males”. Es cierto, con una diferencia de 23 renglones, esas palabras aparecen una y otra vez, junto a la advertencia de que los tratamientos tradicionales con antibióticos no alcanzan y que es mejor una vacuna “altamente eficaz”.

Es la que venderá al mundo el laboratorio, si los resultados del estudio que encargó son los que espera.

#### *Radiografía del estudio*

- 17.000 son los chicos del país que se están reclutando para este ensayo. Santiago del Estero aportará 4.500 y el resto, Mendoza y San Juan.

- US\$350 se paga por incorporar, monitorear y seguir durante tres años a cada niño. Implica, en total, un presupuesto de US\$5,9 millones.
- 400 son los profesionales (médicos, radiólogos, asistentes) que actuarán en este trabajo encargado por la industria farmacéutica.
- 6 muertes se registraron entre los 6.000 chicos que ya participaron del programa. El laboratorio niega cualquier relación con la vacuna.

#### *Antecedentes*

El domingo 2 de diciembre pasado, el Equipo de Investigación de Clarín reveló la historia de Eduardo D'Angelillo, un paciente que murió tras haber sido incluido en un ensayo clínico en el hospital Fernández. Ese caso expuso la insuficiencia de controles y transparencia de los ensayos de fármacos sobre humanos. Esos protocolos son muy comunes en la Argentina -se aprueban cerca de 200 al año- y son vitales para el progreso de la ciencia médica. Pero al menos dos de cada tres no están registrados oficialmente. También se supo que los médicos cobran entre US\$500 y US\$45.000 por estos trabajos.

La semana pasada, el Gobierno dispuso por decreto la creación del registro nacional de protocolos.

Y en la Ciudad de Buenos Aires, comenzaron a impulsar un plan para reducir el riesgo de la experimentación.

#### *Los problemas detectados*

La ANMAT revisó 130 consentimientos informados y tuvo dudas sobre la independencia de los testigos en 31. Están enumerados por nombre de protocolo, para proteger la identidad de los chicos que participan.

Además de la repetición de nombres de personas en distintos casos, el organismo señaló que dos testigos eran secretarios de las Unidades Primarias de Atención, es decir personal del Estado.

También detectó falta de páginas en las planillas y “falta de formación en Buenas Prácticas Clínicas” de 13 médicos.

Una observación más: la encargada de verificar las radiografías de tórax, fundamental para observar los pulmones de los chicos, “no estaría calificada para dicha función”.

Fuentes oficiales consideraron que estas falencias “no ponen en peligro la seguridad del estudio y no generan motivos para suspenderlo”. Los responsables del centro de investigación dijeron que se trata de “hallazgos menores”.

#### **XIII. Santiago del Estero: Defienden la investigación de una vacuna para niños**

TELAM / *Santiago al día* (Argentina), 23 de diciembre de 2007

El responsable del Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados en Pediatría (Cedepap), Miguel Tregnaghi,

destacó ayer la investigación de una vacuna que previene neumonías y otitis en niños porque contribuyó al descenso de la mortalidad infantil entre los chicos que forman parte del estudio en Santiago del Estero.

Asimismo el profesional, en diálogo con Télam, rechazó las versiones publicadas ayer en el diario Clarín en el sentido de que la ANMAT cuestiona la imparcialidad de los testigos convocados por los investigadores para dar curso al estudio.

“ANMAT nos solicitó que documentemos la imparcialidad de la firma de los testigos. Eso quiere decir que en la historia clínica debe figurar quién es la persona que firma y qué relación tiene” con el chico, dijo desde Córdoba Tregnaghi. El médico no solo defendió los procedimientos en torno de la investigación, sino que resaltó que “se trata de un equipo de gente cuya labor fue destacada por la revista *The Lancet* por el desarrollo de la vacuna contra rotavirus en el 2006”.

Agregó que la investigación en marcha en Santiago del Estero, para evaluar la eficacia de la vacuna para prevenir la neumonía adquirida en chicos es un “desarrollo de la ciencia local, parece que algunos están en contra”.

#### **XIV. Ensayo clínico suspendido en Córdoba ahora es cuestionado en Santiago**

Marcela Fernández, *La Voz del Interior* (Argentina), 30 de diciembre de 2007

Desde hace un mes, el Ministerio de Salud de Santiago del Estero está fiscalizando la realización en esa provincia del protocolo “Compas”, por el cual se prueba en niños sanos, captados en centros de salud públicos de esa provincia, la eficacia de una vacuna para prevenir las infecciones causadas por la bacteria neumococo.

La fiscalización de la cartera sanitaria santiagueña se vincula a denuncias sobre supuestas irregularidades en la realización de este ensayo clínico –dadas a conocer por el diario Clarín, de Buenos Aires, hace pocos días– en particular sobre la forma en que se certifica que los padres de los niños a los que se pone la vacuna experimental, la mayoría de condición humilde, han comprendido en forma cabal en qué consiste el estudio.

Además, se analiza la presunta utilización que se haría de un hospital público santiagueño, el “Eva Perón”, donde también se investiga si los profesionales participantes en el protocolo lo hacen en sus horas de trabajo hospitalarias o fuera de ese horario.

El protocolo cuestionado en Santiago es el mismo que hasta 2003 se llevaba adelante en el Hospital Infantil y en los dispensarios municipales de la ciudad de Córdoba, cuya continuidad fue suspendida apenas se inició la gestión de Luis Juez al frente del Municipio capitalino.

Como se recordará, a raíz de presuntas transgresiones administrativas y éticas, en Córdoba el tema derivó en la sustanciación de un sumario, por el cual fueron cesanteados

cuatro profesionales del Hospital Infantil Municipal y suspendidos otros ocho.

Al igual que en Córdoba, en Santiago del Estero la realización de ese ensayo clínico es coordinada por el Centro de Desarrollo de Proyectos Avanzados en Pediatría (Cedepap), cuyo titular es el investigador Miguel Tregnaghi.

El ensayo clínico es patrocinado por el laboratorio multinacional Glaxo Smith Kline y, luego de que se cerraran las puertas cordobesas, fue llevado por el Cedepap a Santiago del Estero, San Juan y Mendoza, para testear la efectividad de la vacuna, que apunta a prevenir neumonías y otitis media en niños pequeños.

Tregnaghi precisó a La Voz del Interior que entre las tres provincias se prevé reclutar a 17.000 niños (4.500 de ellos en Santiago del Estero). Señaló que en la provincia norteña están incluidos en el protocolo el 60% de los niños nacidos en el sector público.

Además, informó que por cada niño incluido en el estudio, que dura tres años, el patrocinante paga US\$350. Esto implica que el monto total por el protocolo asciende a US\$5,9 millones, es decir, a unos 18 millones y medio de pesos, suma que, según recaló el investigador cordobés, es distribuida entre los cerca de 400 profesionales que participan en el protocolo en el país, coordinados por el Cedepap.

#### *Analizan cuatro muertes*

“Estamos haciendo una auditoría de todo el proceso de investigación, sobre cómo se está llevando a cabo y cómo se maneja el tema de los consentimientos informados”, dijo a este diario el ministro de Salud de Santiago del Estero, Franklin Moyano.

Moyano asumió en el cargo el 8 de agosto pasado [2007] y relevó a Juan Carlos Smith, hermano del investigador principal del Cedepap en Santiago del Estero, Enrique Smith.

Otro investigador de participación en el protocolo es Carlos Carabajal, director del Hospital Eva Perón, que también está siendo investigado por la cartera sanitaria a raíz del protocolo.

El tema de los consentimientos informados (es decir, el documento por el cual la persona acepta participar en el testeo de nuevos fármacos) fue motivo de un acta por parte del organismo nacional a cargo del control de las investigaciones médicas en seres humanos, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

La aceptación para participar (que en el caso de los niños tiene que ser dada por los padres) debe ser realizada ante un testigo independiente, es decir no vinculado al estudio ni al investigador. En principio, ANMAT cuestionó la independencia de los testigos en 31 de los 130 consentimientos que fiscalizó.

“Por el momento, no hay hechos que obliguen a tomar medidas inmediatas sobre los protocolos, que siguen en marcha, pero según lo que veamos de la auditoría, se definirá lo que vamos a hacer”, dijo el titular de Salud de Santiago, quien estima tener los resultados para mediados de enero.

“Lo que sí nos sorprendió es el caso de cuatro niños que estaban en el protocolo y fallecieron”, señaló, pero indicó que los estudios clínicos preliminares del Cedepap “no permitirían inferir que se hayan producido a consecuencia de la vacuna, sino por causas no relacionadas con el protocolo”. No obstante, señaló que se realizan más estudios externos sobre esa situación.

En Santiago, el protocolo fue autorizado por un comité de ética independiente, creado hace dos años por una resolución del Ministerio de Salud de esa provincia, a propósito de otro protocolo (en este caso, de una vacuna contra el rotavirus) que el Cedepap llevó a esa provincia.

#### *Las denuncias municipales*

En Córdoba, el ex director general de Atención de las Personas de la Municipalidad de Córdoba, Mario Salinas, consideró que “parece haber similitudes en la problemática de desarrollar investigaciones en personas sanas, con la experiencia que tuvimos acá”.

Y recaló la importancia de que exista una ley nacional que regule las investigaciones médicas en seres humanos en el país.

Salinas recordó, además, que del sumario iniciado por la Municipalidad de Córdoba por los ensayos clínicos impulsados por el Cedepap en los centros municipales, se hicieron cuatro denuncias judiciales, tres de ellas vinculadas con Tregnaghi.

El funcionario municipal detalló que las denuncias fueron por negocio incompatible con el ejercicio de la función pública; hurto por escáner y equipos de computación; y peculado de trabajo y servicios.

“En este caso, el dictamen del fiscal fue que hubo un peculado de uso, que si bien es una irregularidad, no es punible”, precisó Salinas, quien afirmó que las denuncias aún se tramitan en la Justicia provincial.

#### **XV. Piden al Estado intervenir en pruebas con drogas** *La Capital de Rosario (Argentina), 3 de enero de 2008*

La Defensoría del Pueblo de la Nación “recomendó” al Ministerio de Salud intervenir en los procedimientos para experimentar drogas y tratamientos médicos en pacientes tras una denuncia penal que presentó su titular, Eduardo Mondino, por irregularidades en el Hospital de Clínicas de Capital Federal.

La “recomendación” —una figura legal a través de la cuál se expide habitualmente el ombudsman— también alcanzó al

rector de la Universidad de Buenos Aires (UBA), de la cual depende el Clínicas, a suspender en forma inmediata las actividades de investigación en seres humanos que se llevan a cabo en el Centro de Medicina Nuclear (CMN) del hospital.

Mondino presentó una denuncia penal que investiga el procurador de la Nación por irregularidades en la utilización de drogas y en la solicitud de consentimiento a los pacientes que se prestaron a tratamientos experimentales.

#### *Denuncia de un técnico*

Una fuente de la Defensoría de la Nación indicó que la denuncia que motivó la investigación del ombudman y posterior acción penal, fue radicada por un técnico del Clínicas, Roberto Galli.

El trabajador del establecimiento médico afirmó que los pacientes que ingresaban a los protocolos experimentales con radiofármacos para la detección de lesiones óseas, no eran debidamente informados.

La presentación de Mondino sostiene que en el Clínicas, se utilizaban dos drogas combinadas que sólo están aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología (ANMAT) para su uso terapéutico, no radiológico, y en forma separada.

El informe de la entidad también denuncia, entre otras serias irregularidades, que los pacientes que aceptaban participar de ese protocolo de experimentación no estaban lo debidamente informados de lo que firmaban ni lo hacían bajo el procedimiento que corresponde utilizar en todos estos casos.

Según explicó la fuente, la firma de un consentimiento requiere de una explicación exhaustiva de los alcances del tratamiento experimental en presencia del investigador, el paciente, además de también asistir un testigo independiente del caso.

#### **XVI. Nueva denuncia contra un hospital por ensayo ilegal**

*INFOBAE* (Argentina), 3 de enero de 2008

El Defensor del Pueblo, Eduardo Mondino, realizó una denuncia ante el procurador general, Esteban Righi, que indica que detectó un ensayo que “viola derechos humanos inalienables”.

Según la defensoría, el ensayo es un preparado de productos radiofarmacéuticos que ya fue probado en 60 pacientes, sin advertirles del riesgo que corrían, para detectar lesiones óseas.

Además, la denuncia indica que el examen no se asienta en la historia clínica, que a los pacientes no sólo no se les advirtió sobre las posibles consecuencias, sino que no se les dice el nombre del laboratorio que financiaba la

investigación y no se les dio garantía alguna para que el mismo responda ante ellos por cualquier eventualidad.

Así, tras casi un año de investigación, Mondino probó que en el Centro de Medicina Nuclear del Clínicas hay irregularidades en un experimento sobre humanos con radiofármacos. Ante el hecho, la Justicia comenzó a investigar.

#### *En qué consiste la investigación*

A través de una cámara Gamma, con un combinado de Ceftizaxima y Tc99m (ambas drogas aprobadas para su uso por separado, pero no combinado), se pretende localizar focos infecciosos en huesos. Ante esto, la Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT) señaló que “cualquier nuevo uso o nueva combinación de productos farmacológicos debe ser autorizada”, por lo cual el ensayo no fue aprobado, según publicó el diario Clarín.

#### **XVII. Solicitada: Los pacientes necesitan de la Investigación Científica**

*La Nación* (Argentina), 2 de marzo de 2008

Teniendo en cuenta la repercusión pública que han tenido ciertos aspectos vinculados a la investigación, las sociedades Científicas abajo firmantes desean manifestar lo siguiente:

La investigación científica es un pilar fundamental de la medicina, sin ella no puede existir progreso en la prevención, el diagnóstico o el tratamiento de las enfermedades. En el curso de la historia, la investigación médica ha permitido prolongar y mejorar la vida de las personas, ya sea mediante la prevención de las infecciones mediante la vacunación hasta el tratamiento efectivo de infinidad de padecimientos.

Negar la posibilidad de investigar significa renunciar a mejorar la calidad de vida futura de sanos y enfermos.

Las etapas indispensables en desarrollo de un nuevo medicamento o dispositivo incluyen su concepción, el diseño molecular, síntesis de laboratorio y prueba en animales y en voluntarios sanos, para luego llegar a la investigación clínica en pacientes que han prestado su consentimiento.

El estándar de calidad de la investigación médica en la Argentina y en el mundo, entendida como los recaudos que toman los investigadores para maximizar la seguridad de los pacientes, es el más alto de la historia de la medicina.

El conjunto de actores que intervienen en la aprobación y aceptación de un estudio de investigación en humanos es tan amplio y diversificado que garantiza el cumplimiento de las normas éticas y de seguridad ya establecidas desde la Declaración de Helsinki. Además, las estrictas normas exigidas por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para realizar cualquier investigación en seres humanos garantizan la

transparencia y calidad necesaria que requiere la investigación de nuevos fármacos o dispositivos.

Firman: Sociedad Argentina de Cardiología; Asociación de Anestesia, Analgesia y Reanimación de Buenos Aires; Colegio Argentino de Cardioangiologos Intervencionistas, Federación Argentina de Cardiología; Sociedad de Investigación Clínica de Córdoba; Asociación Argentina de Alergia e Inmunología Clínica; Sociedad Argentina de Terapia Intensiva; Fundación Cardiológica Argentina; Sociedad Argentina de Infectología; Consejo Argentino de Residentes de Cardiología.

### **Uruguay: Importación de Ritalina (metilfenidato) se multiplicó por 18 en seis años**

Editado por Boletín Fármacos de: Importación de ritalina se multiplicó por 18 en seis años, *El Observador* (Uruguay), 12 de febrero de 2008.

La importación de Ritalina (metilfenidato), fármaco de venta controlada para el déficit de atención en niños, se multiplicó por 18 en los últimos seis años. Ese dato proporcionado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) a una organización social, demuestra que el consumo también se multiplicó.

El MSP informó que en 2001 se importaron 900 gr de ese fármaco y en el último año la importación fue de 16.575,7 gr. Mientras que la población de los niños -quienes consumen el fármaco- se viene manteniendo, de acuerdo con los datos del Instituto Nacional de Estadística.

Por medio de un recurso de amparo presentado por el Observatorio del Sistema Judicial (OSJ), del Movimiento Gustavo Volpe con apoyo de Unicef, la Justicia obligó al MSP a proporcionar la información en 20 días. La cartera debía informar sobre los medicamentos que contienen metilfenidato, los establecimientos que la comercializan, el nombre del producto, los laboratorios que la fabrican, su domicilio, los laboratorios que la importan y su domicilio. Hasta el momento el MSP sólo informó de las cantidades de fármaco que se importa ha tenido un crecimiento sostenido, sobre todo en el último año, ya que en 2006 se importaron 8.764,5 gr y esa cifra se duplicó en 2007.

El Observatorio del Sistema Judicial pidió la información para poder realizar un contralor de la utilización del psicoestimulante y realizar un contraste de esos datos con información estadística demográfica, socioeconómica y referida al sistema educativo, explicó el abogado Javier Palummo.

Otras organizaciones que trabajan con niños detectaron que en escuelas de tiempo completo cada vez hay más niños medicados. Ese fue el disparador de esta acción que terminó en un recurso de amparo. Palummo explicó que la situación que se pretende examinar “no sólo se vincula a la praxis médica -posible sobre el diagnóstico generalizado- sino también a la ausencia de estrategias pedagógicas y la estigmatización de los niños y adolescentes que son calificados como hiperactivos”. El fármaco se receta a niños con trastorno de déficit de atención e hiperactividad que se estima sufre entre el 3% y el 7% de los niños en edad escolar.

## **Europa**

### **España: Se crea la plataforma “No Gracias”**

Editado por Boletín Fármacos de: Defensa de la Sanidad crea la plataforma ‘no gracias’ contra la “influencia” de la industria farmacéutica, *El Economista* (España), 26 de marzo de 2008.

La Federación de Asociaciones para la Defensa de la Sanidad Pública (FADSP) ha presentado la plataforma “No Gracias”, constituida por profesionales de la salud y del sistema sanitario con el objetivo de acabar con la “influencia” y “poder” que la industria farmacéutica ejerce sobre la Administración, los médicos e incluso las asociaciones de pacientes.

En este sentido, el coordinador de la plataforma, Carlos Ponte, señaló que estas compañías han creado “un complejo entramado de intereses y una cultura de patrocinio en todo el sector de la salud que interfiere con los valores y los fines propios del Sistema Nacional de Salud (SNS)”. Por este motivo, abogó por “defender” estos valores a través de la “independencia” y “transparencia” de todos los implicados, y en la base de un nuevo tipo de relaciones con el sector.

Actualmente, la industria dedica entre un 30 y un 35% de su volumen de ventas a la promoción y publicidad de medicamentos, lo que supone unos €3.500 o 4.000 millones al año en España. Esta actividad, que “es de hecho financiada por el SNS y, naturalmente, es desagradable para las compañías farmacéuticas”, para el catedrático en Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona y director del Institut Catalá de farmacología, Joan Ramón Laporte, es reprochable ya que “se trata como si fuera una actividad científica”.

Por otra parte, denunció que las compañías pretenden “moldear los hábitos y patrones de prescripción y dispensación”, de médicos y farmacéuticos a través de una promoción directa con regalos, viajes, actividades educativas, inscripciones a congresos, etc., e indirectas a través del control de la investigación de los nuevos medicamentos, de los sistemas de patentes, de un marketing agresivo sobre los centros académicos, etc.

“Las compañías farmacéuticas están preferentemente interesadas en vender sus nuevos productos, protegidos por patente y de precio más elevado”, agregó. En el caso de

España, se trata del primer país de la UE y el segundo en el mundo en utilización de medicamentos con menos de 5 años de experiencia.

El aumento de estos fármacos tiene, en opinión de Laporte, una gran “repercusión negativa”. En primer lugar, aumenta los costes del SNS; en términos de yatrogenia, “se han puesto de manifiesto graves problemas de seguridad de medicamentos nuevos”; la falta de un código “real” de buenas prácticas para la promoción de los medicamentos; y, finalmente, la inexistencia de una estrategia por parte de las autoridades reguladoras y gestores del SNS de formación continuada para los médicos y especialistas relacionados con la salud.

“Llama la atención asimismo que no se exijan declaraciones de conflictos de intereses a los profesionales que forman parte de comités, subcomités y grupos de expertos que hacen recomendaciones sobre cuestiones relativas al uso de medicamentos en el propio sistema de salud”, advirtió Laporte.

Ante los abusos industriales a través de los médicos, el médico general de Canencia de la Sierra (Madrid), Juan Gervas, abogó por realizar un nuevo compromiso basado en la transparencia, la autonomía-independencia y proporcionalidad, que permita entre otras cosas elaborar una nueva conducta de relación de las diferentes industrias.

Asimismo, mostró su confianza en los estudiantes de ahora y, pese a que reconoció que “ya les empieza a parecer normal recibir regalos de las farmacéuticas”, afirmó que hay que buscar herramientas para que los médicos del futuro no dejen que la industria se entrometa en la atención de la salud.

La presidenta de la FADSP, Carmen Ortiz, explicó que entre otras actividades pretende “promover un marco ético que permita poner en valor el ejercicio profesional, el uso racional de los medicamentos y el buen gobierno de las instituciones públicas”. Asimismo, aclaró que su intención no es enfrentarse a la industria, ni a los profesionales, sino conseguir apoyos “dentro y fuera” de la Administración, para que ésta pueda promover medidas que eviten el cohecho o la coacción de la industria.

Así, su trabajo se integra con organizaciones de diferentes países del mundo para defender la práctica de la medicina basada en la evidencia científica y no en la promoción farmacéutica, como la norteamericana “No free lunch” o la italiana “Nograziepaogio”.

Para todo el que quiera adherirse o buscar información al respecto, la plataforma ha puesto en marcha la web [www.nogracias.eu](http://www.nogracias.eu), donde además se puede encontrar el manifiesto, los objetivos y los fines de la plataforma, así como los próximos actos que se pondrán en marcha, entre los que pretenden incluir: cursos, talleres, charlas, etc.

### **Francia: Juicio por una hormona de crecimiento contaminada**

Editado por Boletín Fármacos de: El país enjuicia, 25 años después, a los médicos cuyo error mató a 110 niños, *La Voz de Galicia* (España), 7 de febrero de 2008.

Francia inició un juicio contra siete médicos y especialistas a los que se les atribuye la muerte de más de un centenar de niños a los que se trató con una hormona de crecimiento contaminada que provocó su enfermedad mortal. El juicio se inicia casi veinticinco años después de que se produjeran las primeras muertes entre 1982 y 1985, y dieciséis años después de que se iniciase un lento y engorroso proceso judicial. Las hormonas estaban contaminadas por la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, la variante humana de las vacas locas.

Este escándalo sanitario, que removió los cimientos de la sociedad francesa en los años noventa, afecta a 1.698 niños tratados en la década precedente con hormonas de crecimiento obtenidas de glándulas de cadáveres. Por el momento, han muerto más de un centenar de víctimas, 110 oficialmente, pero expertos y asociaciones de afectados no descartan que la cifra pueda aumentar considerablemente en los próximos años, pues el tiempo de incubación de la enfermedad es de entre cinco y cuarenta años y sus síntomas similares a los de las vacas locas.

Los imputados, en su mayoría ya jubilados, se enfrentan a cargos de homicidio involuntario, imprudencia, negligencia y “engaño agravado”, a penas de tres a cuatro años de prisión y a multas de €150.000. Excepto uno de ellos, procesado además por corrupción, que podría ser condenado a diez años de cárcel. Según la Asociación de Víctimas de la Hormona del Crecimiento, el número de fallecidos asciende a 111, aunque la justicia solo reconoce 110.

Esta cifra hace que Francia cuente con más de la mitad de los casos de esta enfermedad incurable registrados en todo el mundo. “Nuestros hijos no estaban enfermos en absoluto, solo eran un poco pequeños”, se lamenta la madre de una de las víctimas, a cuya hija le empezaron a inyectar la hormona contaminada cuando tenía 12 años para intentar hacerla crecer unos centímetros suplementarios.

La instrucción del caso comenzó en 1991, después de que el padre de otra joven, Yliassyl, de quince años, se constituyese como parte civil por “daños involuntarios” una semana antes de que su hija falleciese.

Tras 16 años de investigación judicial, más de 250 partes civiles y 70 toneladas de archivos, el Tribunal Correccional de París empieza a celebrar un juicio que concluirá el próximo 31 de mayo.

Francia produjo hormonas contaminadas, obtenidas con glándulas cerebrales recogidas en todo tipo de tanatorios, entre ellos los de ciertas cárceles y hospitales de enfermedades neurológicas y contagiosas, hasta 1988, año en que fueron reemplazadas por hormonas sintéticas.

Sin embargo, ya en 1980, uno de los descubridores del virus del sida, el francés Luc Montaigner, alertó sobre los riesgos de contaminación infecciosa relacionados con la hormona de crecimiento de origen humano.

Dos años después, varias investigaciones detectaron anomalías, y, en 1983, un informe de la Inspección General francesa de Asuntos Sociales denunció los procesos de recolección de las hipófisis, cuya procedencia ni siquiera tenía identificación alguna.

La estrategia de la defensa es negar todos los delitos y argumentar que los conocimientos científicos que se tenían hasta 1988 no permitían percibir los riesgos incurridos, causantes de uno de los mayores escándalos sanitarios que han sacudido Francia en los últimos años. Los acusados alegaron que los delitos por los que eran perseguidos habían prescrito, pero el Tribunal Supremo francés sentenció en 2005 que se podía llevar a cabo este juicio.

En el banquillo se sientan, entre otros, el ex presidente de France-Hypophyse, Jean-Claude Job, de 85 años; el ex director de Farmacia y Medicamento del Ministerio de Sanidad Jacques Dangoumau, de 72 años; y el antiguo responsable de la fabricación de la hormona en el Instituto Pasteur, Fernand Dray, de 85 años.

El Tribunal se ha dado cuatro meses de plazo para determinar si el conocimiento científico de la época permitía o no prever los riesgos de ese tratamiento médico, aplicado en Francia hasta 1988, aunque en EE.UU. se daba por confirmado desde 1984 que era peligroso, como recuerda el diario L'Humanité.

### **Unión Europea: La Comisión Europea investiga el desempeño del sector farmacéutico**

Editado por Boletín Fármacos.

La Comisión Europea (CE) anunció la puesta en marcha de una investigación a gran escala -redadas y registros incluidos- para averiguar si las grandes empresas farmacéuticas violan el derecho de competencia comunitario aferrándose a sus patentes y retrasando de forma indebida la salida al mercado de medicamentos genéricos.

“Tenemos que averiguar por qué las farmacéuticas no fabrican medicamentos innovadores y por qué no aparecen genéricos en el mercado”, indicó ayer la responsable europea de competencia, Neelie Kroes. La comisaria holandesa está decidida a averiguar si hay algo “viciado” en el sector [1].

Se sospecha que las empresas farmacéuticas firmaron acuerdos con otras compañías y litigaron injustificadamente para prolongar la vida de las patentes y retrasar la salida al mercado de medicamentos genéricos. Para la Comisión Europea, este tipo de prácticas, ilegales según las reglas de competencia, no sólo priva a los consumidores de acceder a medicinas más baratas, sino que además les impide acceder

a nuevos medicamentos. Kroes cree que al aferrarse a sus patentes, las compañías pierden incentivos para innovar y sacar al mercado nuevas medicinas [1].

La comisaria explicó que cada europeo gasta unos €400 al año en medicinas, y que la Comisión quiere asegurar que los consumidores puedan acceder a un mayor número de medicamentos con ese dinero. Según las cifras que maneja Kroes, mientras que entre 1995 y 1999 salieron al mercado 40 nuevos fármacos al año, esa cifra cayó a 28 entre 2000 y 2004. El Ejecutivo comunitario tiene previsto publicar un informe provisional con el resultado de estas nuevas investigaciones el próximo otoño [1].

### *Prácticas abusivas*

La investigación de la Comisión estudiará si las compañías han creado barreras artificiales de entrada, si a través de un uso incorrecto de las patentes llegan a litigios y si estas prácticas están infringiendo el tratado de la CE sobre abusos de una posición dominante (artículo 82: “Tales prácticas abusivas podrán consistir, particularmente, en: a) imponer directa o indirectamente precios de compra, de venta u otras condiciones de transacción no equitativas; b) limitar la producción, el mercado o el desarrollo técnico en perjuicio de los consumidores; c) aplicar a terceros contratantes condiciones desiguales para prestaciones equivalentes, que ocasionen a éstos una desventaja competitiva; d) subordinar la celebración de contratos a la aceptación, por los otros contratantes, de prestaciones suplementarias que, por su naturaleza o según los usos mercantiles, no guarden relación alguna con el objeto de dichos contratos”) [2].

Por su parte, GlaxoSmithKline, Sanofi-Aventis y AstraZeneca -tres de los mayores fabricantes europeos de medicinas- dijeron que estaban implicados en la investigación y que estaban cooperando plenamente. Pfizer, la principal farmacéutica mundial, con sede en EE.UU., también confirmó estar siendo investigada. Otras firmas, como Merck, Bayer Schering Pharma y Roche Holding aseguraron que no estaban al tanto de si estaban siendo indagadas [3].

En Europa, la CE ya multó en 2005 a AstraZeneca con €60 millones por inducir a confusión a las autoridades de varios países para que extendieran el periodo de la patente exclusiva de su medicamento antiúlceras Losec (omeprasol) y por retirar en tres países la licencia para las cápsulas de ese medicamento y sustituirla por otra para tabletas, retrasando así la autorización de la versión genérica. El año pasado, la CE también inició una investigación similar contra la farmacéutica Boehringer. En este caso la presunta infracción atañe a un medicamento para enfermedades crónicas pulmonares [4].

### *Referencias:*

1. Ana Carbajosa, Unión Europea: La Comisión Europea abre una investigación a las empresas farmacéuticas, *El País* (España) 17 de enero de 2008
2. La CE investiga litigios abusivos o mala “praxis”, *Correo Farmacéutico* (España), 11 de febrero de 2008,

- Unión Europea: La Comisión Europea lanza investigación contra las grandes farmacéuticas, *Diario Financiero* (Chile) 18 de enero de 2008
- Bernardo de Miguel / Noemi Navas, La CE acusa a las farmacéuticas de elevar los precios artificialmente, *cincodias.com*, 17 de enero de 2008.

## Estados Unidos

### Lobbys reparten dinero a manos llenas

Abid Islam, *IPS*, 10 de abril de 2007

El viejo chiste según el cual EE.UU. tiene la mejor democracia que el dinero puede comprar se confirmó dramáticamente este jueves, cuando una organización no gubernamental informó sobre la influencia del poder económico en la política de este país.

Por cada día que el Congreso legislativo estuvo en sesión el año pasado, los cabilderos gastaron, en promedio, US\$17 millones para ganar el favor de legisladores y otros funcionarios, sostuvo el Centro para una Política Sensible (Center for Responsive Politics, CRP - <http://www.opensecrets.org/>).

Empresas, sindicatos, gobiernos extranjeros y otros grupos de presión (“lobbies”, en inglés) invirtieron el año pasado la suma sin precedentes de US\$2.790 millones -7,7% más que en 2006- para influir sobre las decisiones políticas.

“Cuando nuestra economía está al borde de la recesión, la industria del 'lobby' se encuentra en expansión”, dijo la directora ejecutiva del CRP, Sheila Krumholz. “Los grupos de presión son resistentes a la recesión. En algunos aspectos, incluso, buscan más (favores) del gobierno cuando la economía se desacelera”, agregó.

Pero es difícil “cuantificar cuánto obtienen los cabilderos como retorno de sus inversiones. Generalmente, el dinero gastado es relativamente poco comparado con las ganancias que sus clientes obtienen”, señaló el portavoz del CRP, Massie Ritsch. En el caso de los contratos gubernamentales, “los retornos son astronómicos. Se ganan licitaciones por valores multimillonarios a cambio de unos US\$100.000 invertidos en el 'lobby'”, agregó.

El sector de la salud fue el que más dinero dedicó en 2007: US\$444,7 millones, señaló el CRP. Las instituciones financieras, de seguros e inmobiliarias se ubicaron en segundo lugar, con un desembolso de US\$418,7 millones, mientras que los laboratorios medicinales pagaron a los cabilderos US\$227 millones.

El CRP destacó que la industria farmacéutica invirtió en este concepto US\$ 1.300 millones en la última década, lo cual la coloca al tope de la estadística.

Las empresas de seguros, en 2007, gastaron US\$138 millones, seguidas por las compañías de electricidad (US\$112,7 millones) y las de computación e Internet (US\$110,6 millones). El sector bursátil y la banca de inversión repartieron US\$87,3 millones, 40% más que en 2006.

Entre las empresas u organizaciones individuales, la Cámara de Comercio de EE.UU. figura al tope de la lista. Aunque la suma de dinero dedicado al cabildeo cayó 27% en 2007, tras alcanzar un récord en 2006, la organización y sus entidades miembro gastaron US\$52,8 millones, según el estudio.

Entre las 20 empresas más generosas figuran General Electric (US\$23,6 millones), General Motors, el gigante petrolero Exxon Mobil, AT&T y las fabricantes de armas Northrop Grumman y Lockheed Martin.

El estudio del CRP señaló que el aumento del gasto en cabildeo durante 2007 está en línea con el incremento que ha venido registrando desde fines de los años 90, en torno a 8% anual.

Entre las organizaciones que se dedican al cabildeo, Patton Boggs fue la que obtuvo mayores ganancias por quinto año consecutivo: US\$41,9 millones, 20% más que en 2006. Entre sus clientes más redituables figuran corredores de bolsa, productores de alimentos para mascotas y laboratorios como Bristol-Myers Squibb y Roche.

### Abbott enfrenta una demanda por prácticas monopólicas

Editado por Boletín Fármacos de: GSK Joins Lawsuit Against Abbott Over Price of Antiretroviral Norvir, *Kaiser Funds*, 12 de noviembre de 2007; John Carreyrou, Cómo Abbott protegió una droga para el sida (Kaletra), *The Wall Street Journal* para *La Nación* (Argentina), 4 de enero de 2007.

Cuatro cadenas de farmacias y una mayorista farmacéutica presentaron en octubre de 2007 una demanda contra Abbott por el precio de Norvir (rotonavir). Las empresas -Safeway, Walgreen, Kroger, Super Valu's New Albertson's y American Sales- alegan que Abbott al incrementar el precio de Norvir y al ser el único proveedor del medicamento “amplio ilegalmente su monopolio”.

Recientemente, GlaxoSmithKline (GSK) decidió participar de esta demanda presentada en el Tribunal de Distrito de EE.UU. en Oakland, California. GSK sostiene que “Abbott planea eliminar uno de los componentes principales de los cócteles antirretrovirales.” El medicamento de Abbott se utiliza en combinación con Lexiva (fosamprenavir) de GSK.

En diciembre de 2003 Abbott cuadruplicó el precio de venta de Norvir, exceptuando a los programas estatales de medicamentos para el sida, Medicaid y Medicare. El envase de 30 cápsulas de Norvir de 100 mg aumentó de US\$51,30 a US\$ 257,10. Según información difundida en ese momento,

el aumento de precio se vinculaba a la necesidad de reposicionar otro de los antirretrovirales de Abbott, Kaletra (lopinavir/ritonavir).

Por su parte, Melissa Brotz, portavoz de Abbott, declaró que no se aumentó el precio de Norvir para promover Kaletra y que el incremento no afectó a otras compañías farmacéuticas. Según Abbott, la intención del incremento de precio fue mostrar mejor el valor médico de Norvir. La vocera se refirió a la demanda de GSK como “frívola y sin sentido.”

### **Experimentos con la talidomina en niñas y jóvenes puertorriqueñas VIH-positivo**

Editado por Boletín Fármacos de: Marta Villaizán Montalvo, Experimentos con droga maldita en niñas VIH, *Energía Verde*, 18 de febrero de 2008.

Entre 1994 y 2005, el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades del gobierno de EE.UU. y la compañía farmacéutica Andrulis realizaron un experimento con la talidomida en niñas y jóvenes puertorriqueñas con VIH-positivo. El experimento, en el que también participaron niños y jóvenes varones, se llevó a cabo en el Recinto de Ciencias Médicas de la Universidad de Puerto Rico.

Así lo evidencia el protocolo, “Thalidomide for Treatment of Oral and Esophageal Ulcers and HIV Viremia in Patients With HIV Infection”, publicado en *ClinicalTrials.gov*, página oficial del Instituto Nacional de la Salud.

El experimento con la numeración ACTG 251, buscaba demostrar la utilidad de la talidomida para las aftas. Para ello, niñas y niños de 13 años en adelante recibieron una dosis diaria de 200 mg del fármaco durante cuatro semanas.

A pesar de los resultados nefastos del uso de la talidomida en el pasado, el protocolo ACTG 251 no requería un método de control de embarazo a las niñas y jóvenes participantes. Según el documento, los pacientes debían ser VIH-positivo y haberse hecho una biopsia que confirmara las úlceras de afta por lo menos dos semanas antes del experimento.

#### *Resultado inquietante*

En un artículo publicado en 1997 en el *New England Journal of Medicine*, los investigadores dieron a conocer los resultados de la primera fase del experimento ACTG 251.

“De las personas que recibieron la talidomida, el 55% experimentó una reacción completa a las cuatro semanas y el 90% tuvo una mejoría sustancial”, indicó el Dr. Jeffrey M. Jacobson, investigador principal. “Este resultado fue comparado con el grupo de placebo que obtuvo un 7% de pacientes curados y un 28% con alguna mejoría”, agregó el científico.

Sin embargo, a pesar de los resultados aparentemente prometedores, el experimento también reveló un resultado inquietante: la talidomida aumenta la carga viral en los

pacientes VIH-positivo. “Los pacientes tratados con el fármaco experimentaron niveles mayores de TNF-alpha, (factor de necrosis del tumor) por encima de los del grupo de placebo”, dijeron los científicos. “Por razón de que el aumento en TNF-alpha eleva la producción de VIH y la fuerza de la enfermedad, no se sugiere el uso de la talidomida en pacientes VIH por períodos largos de tiempo”.

Aún así, Jacobson y sus colegas concluyeron en su estudio que la talidomida es un tratamiento eficaz para las úlceras aftosas recurrentes.

#### *Éticamente cuestionable*

Las personas con VIH pueden vivir durante muchos años sin desarrollar el sida. El sida es la última etapa de la infección con VIH. La progresión de la infección del VIH al sida tiene un impacto importante en el bienestar físico y psicológico de los pacientes y puede condicionar las futuras opciones de tratamiento de estas personas. Las pacientes puertorriqueñas con VIH que fueron sometidas a la experimentación con la talidomida, tuvieron más posibilidad de aumentar la carga viral y progresar al sida.

Por otro lado, es totalmente inaceptable que a niñas y jóvenes puertorriqueñas, que según los expertos, en su gran mayoría tienen poco o ningún conocimiento sobre sus órganos reproductivos y sobre su sexualidad, se les incluyera en un experimento con un fármaco que produce malformaciones fetales graves.

Si bien Jacobson y el grupo de investigadores mencionan en su artículo que a las niñas se les hicieron pruebas de embarazo, lo cierto es que el protocolo ACTG 251 provisto por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades, no lo establece como un requisito obligatorio.

A la luz de estos datos, resulta evidente que el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades puso innecesariamente en riesgo a niñas y jóvenes puertorriqueñas con VIH.

A más de cuarenta años de su retiro del mercado, el fantasma de la talidomida vuelve del pasado de la mano del Gobierno de EE.UU. Esta acción sólo puede ser catalogada como irresponsable y éticamente cuestionable.

### **Un informe acusa a Glaxo de ocultar los riesgos de Seroxat (paroxetina)**

Editado por Boletín Fármacos de: María Sánchez-Monge, Dudas sobre los riesgos de un antidepresivo, *El Mundo* (España), 7 de febrero de 2008.

El debate sobre el incremento del riesgo de suicidio en personas que consumen ciertos antidepresivos sigue vivo en EE.UU. La revista *New Scientist* y el periódico *The Wall Street Journal* se han hecho eco de un informe [a] que asegura que la compañía GlaxoSmithKline (GSK) ocultó datos sobre el peligro de uno de sus fármacos, Seroxat (paroxetina).

El documento que ha originado la polémica, presentado en un juicio, asegura que la compañía farmacéutica ocultó este peligro a la FDA cuando informó de los resultados de los ensayos clínicos sobre el fármaco Seroxat (paroxetina).

Sin embargo, GSK ha señalado en un comunicado que el documento, que califica como “no científico y engañoso”, fue encargado por la defensa en un caso que fue archivado el pasado 30 de enero. El análisis realizado por el psiquiatra de la Universidad de Harvard Joseph Glenmullen llega a la conclusión de que GSK informó de los suicidios registrados entre los pacientes a los que se administró un placebo (sustancia inactiva), pero no contabilizó los que se produjeron entre quienes consumieron el medicamento. El especialista asegura que los datos en poder de la compañía mostraban un riesgo de suicidio ocho veces superior en los individuos tratados con Seroxat, pero GSK “camufló” estas cifras al presentar sus resultados en 1989 a las autoridades sanitarias.

Por su parte, GSK cita las palabras del tribunal que se ha encargado de desestimar la causa: “Antes de febrero de 1997 [cuando se produjo el suicidio que motivó la demanda judicial] es indiscutible que la FDA ya había considerado la cuestión de un incremento del riesgo de suicidio y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, incluido Seroxat, sin encontrar una relación causal que justificase una advertencia a los pacientes adultos o pediátricos”.

La relación entre las conductas autolesivas y determinados fármacos para tratar la depresión ha sido objeto de una profunda investigación en los últimos años [b]. En 2004, la FDA alertó sobre el riesgo de suicidio asociado a varios antidepresivos, entre los que se encuentra Seroxat (paroxetina). Dos años después, la agencia reguladora encomendó a las compañías farmacéuticas que informasen a los profesionales sanitarios del aumento de conductas suicidas relacionado con estos productos y que incluyesen en los prospectos advertencias en las que se aclarase en qué edades se ha observado este peligro. Los estudios sólo muestran un incremento en menores de 24 años, mientras que en mayores de 65 se ha detectado una disminución.

#### Notas de los editores:

- a. El informe realizado por Joseph Glenmullen, se encuentra disponible en:  
<http://media.newscientist.com/data/images/ns/av/mg19726424600D1.pdf>
- b. En el Boletín Fármacos (BF) hemos publicado varias de las instancias de esta discusión, como ser: “Unión Europea: Plataforma contra la medicalización de la infancia” y “Publicación selectiva de ensayos clínicos con antidepresivos y su influencia en la eficacia aparente” en la Sección Ética y Derecho del BF 2008;11(1); “EE.UU. Un video de la BBC revela los secretos de los ensayos clínicos con paroxetina” en la Sección Ética y Derecho del BF 2007;10(4); “Antidepresivos: Suicidios y tendencias suicidas, propuesta de cambios en el etiquetado. EE.UU.” en la Sección Advierten del BF 2007;10(3); “Glaxo-Smith-

Kline exige a sus empleados no divulgar la falta de eficacia de su medicamento” en BF 2004;7(2); “Precauciones para el uso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina SSRI y otros antidepresivos nuevos en niños y adolescentes” en la Sección Advierten del BF 2004;7(4); “Gran Bretaña: Limitación al uso de la paroxetina en menores de 18 años” en la Sección Noticias de Europa de BF 2003;6(4); “Recomienda que Seroxat (paroxetina) no se use en niños” y “La FDA recomienda no utilizar paroxetina (Paxil) en niño” en la Sección de Medicamentos cuestionados de BF 2003;6(4); y “El Comité de Apelaciones sostiene las quejas de Social Audit Ltd contra GlaxoSmithKline en referencia a la promoción de la paroxetina son válidas” en la Sección Ética y Derecho del BF 2003;6(1), entre otros.

#### Sanofi-Aventis enfrenta una demanda por Acomplia (rimonabant)

Editado por Boletín Fármacos de: Abogados estadounidenses inician proceso contra farmacéutica Sanofi-Aventis, *La Jornada* (México), 2 de enero de 2008; Francia: Laboratorio Sanofi dice que enfrentará demanda colectiva en EE.UU., *Reuters* (América Latina), 4 de enero de 2008.

Un bufete de abogados estadounidense anunció en enero de 2008 haber iniciado un proceso contra la farmacéutica francesa Sanofi-Aventis, e invitó a sumarse a la demanda a todos los afectados por la evolución de la acción bursátil del grupo tras el desengaño de su medicamento adelgazante Acomplia.

La firma indicó que depositó una demanda en nombre de un colectivo contra Sanofi-Aventis ante una corte de distrito de Nueva York. La demanda pretende representar a todos los inversores que compraron títulos Sanofi entre el 17 de febrero de 2006 y el 13 de junio de 2007, según el comunicado difundido por el bufete.

Los abogados señalan que rimonabant, un medicamento que debía comercializarse en EE.UU. con la marca Zimulti, había sido presentado por el grupo como un potencial éxito de ventas.

No obstante Sanofi-Aventis sufrió un gran golpe el 13 de junio cuando un comité de expertos consultado por el FDA rechazó rimonabant al estimar que existía un vínculo entre su consumo y el incremento de depresión y pensamientos suicidas.

Un portavoz de Sanofi-Aventis dijo a Reuters que la compañía había visto la declaración emitida por el bufete de abogados que presentó la demanda y que estaba “discutiendo las acusaciones contenidas en la declaración y planea defenderse vigorosamente,” aseguró.

“La demanda sostiene que la compañía no reveló datos materiales adversos concernientes a la tendencia de Zimulti a causar un incremento, estadísticamente significativo, de

problemas psiquiátricos, incluyendo pensamientos suicidas y otras conductas,” afirmó el comunicado del bufete de abogados.

**Merck entre poner fin a las demandas judiciales individuales y acusaciones de ocultación de datos y “autores fantasmas” en sus estudios de Vioxx**

Editado por Boletín Fármacos de: Isabel Espiño, El fin del caso Vioxx, *El Mundo* (España), 4 de marzo de 2008; Debbie Ponchner, Merck usó ‘autores fantasmas’ para elaborar estudios de Vioxx, *La Nación* (Argentina), 16 de abril de 2008 (contribución de Hernán Collado); Ainhoa Iriberrí, La larga sombra de Vioxx, *Público.es*, 15 de abril de 2008.

Han pasado casi cuatro años desde la retirada de Vioxx (rofecoxib), y Merck como laboratorio fabricante se encuentra todavía enfrentando demandas judiciales y acusaciones de haber ocultado datos y de utilizar autores fantasmas.

Como se mencionó en el Boletín Fármacos de noviembre de 2007, Merck había ofrecido US\$4.850 millones para resolver las demandas individuales que enfrentaba por Vioxx. Ahora, la farmacéutica ha anunciado la buena marcha de este acuerdo, informando que 44.000 personas (93% de los denunciantes) se han apuntado a la oferta. Para que tuviese efecto, el 85% de los pacientes que habían demandado debía presentar la documentación requerida.

La compañía tiene que comprobar que esos pacientes han presentado toda su documentación correctamente. “Estamos muy satisfechos con el gran número de inscripciones que estamos viendo y confiamos en que, cuando se verifiquen, se cumplirá el umbral del 85%”, ha dicho en un comunicado Ted Maer, uno de los abogados que coordinan el consejo de defensa de Merck en el caso.

Según The Wall Street Journal, los abogados de los demandantes calculan que las indemnizaciones oscilarían entre los US\$50.000 y el millón y medio, en función de los factores de riesgo o el tiempo que el afectado consumiese el fármaco. Como media, las indemnizaciones podrían ser de US\$200.000.

*Acusaciones de ocultación de datos y “autores fantasmas” para elaborar estudios de Vioxx*

No es la primera vez que se acusa a Merck de haber ocultado datos adversos de Vioxx para evitar problemas. Ahora, es la revista de la Asociación Estadounidense de Medicina (JAMA) la que reaviva la discusión con la publicación de dos artículos. Estas publicaciones han provocado un duro editorial por parte de la directora y el subdirector de la revista [a], que afirman: “Cuando se cuestiona o se amenaza la integridad en la ciencia o la práctica médica –como ocurre con la influencia de la industria–, tanto pacientes como médicos e investigadores están en peligro”.

Como figura en la revista, los autores de ambos estudios son médicos contratados por los abogados que trabajan en la acusación de Merck. Su objetividad en el análisis se sustenta en el hecho de haber puesto a disposición de los lectores todos los datos. Todos los documentos analizados en los estudios pueden ser consultados en la página web: <http://dida.library.ucsf.edu>.

En el primero de los trabajos [b] se acusa a Merck de maquillar datos sobre mortalidad en dos ensayos clínicos realizados para probar la eficacia de Vioxx en el tratamiento del Alzheimer (una indicación que no salió adelante). La manipulación, según los autores, es sutil, ya que el problema no está en los datos obtenidos, sino en la forma de presentarlos. Escriben: “Los artículos no incluían análisis estadísticos de los datos de mortalidad y los dos concluían que rofecoxib era bien tolerado”.

La farmacéutica utiliza este argumento en su defensa y sostiene que el problema no era suyo, sino de la revista donde se publicó el trabajo (o sea, JAMA), que no incluyó datos sobre la mortalidad en el estudio que ellos sí enviaron a la FDA.

Sin embargo, uno de los autores, el especialista de la Universidad de Washington Bruce Psaty, explicó a Público que Merck “no vio un problema de seguridad cuando el riesgo de muertes era tres veces mayor en el grupo que tomaba Vioxx”. “Ellos se preguntaban por las muertes atribuibles a Vioxx, pero no se fijaron en la fotografía completa”, añadió el experto, que considera que Merck es el único que maquilla sus datos.

El segundo de los trabajos que publicó JAMA [c] llegó a la conclusión de que muchas de las investigaciones científicas que respaldaron en la literatura médica la efectividad y seguridad de Vioxx, fueron escritas por “autores fantasmas” –que trabajaban para la empresa farmacéutica Merck– y atribuidas a destacados investigadores académicos que no eran más que “autores invitados” pues aportaron poco –o nada– a la elaboración del estudio.

En el contexto de los litigios en contra de Merck por las muertes que parecen estar relacionadas con el uso de Vioxx, miles de documentos internos de la empresa –cartas, correos electrónicos, contratos y memorandos enviados entre 1996 y el 2004– quedaron en el dominio público.

Los autores del estudio analizaron más de 20.000 documentos internos del laboratorio Merck y 250 publicaciones científicas relacionadas con el fármaco. Así hallaron autores distintos en los primeros borradores de los manuscritos y la versión final; la contratación de empresas expertas en la redacción de revisiones médicas para elaborar varios manuscritos que luego aparecieron firmados por académicos y la omisión, en algunos de casos, de que la investigación fue financiada por el laboratorio farmacéutico.

En su análisis, los autores hallaron 96 estudios sobre Vioxx publicados en la literatura médica cuya “producción” fue comentada en documentos internos de la empresa. De los 96

estudios, 24 fueron ensayos clínicos, mientras que los restantes 72 eran revisiones médicas. En cuanto a los 24 ensayos clínicos, los documentos de la empresa señalan que un empleado de Merck había sido asignado como el autor del primer borrador del manuscrito de los resultados. Al seguirle el rastro a esos estudios y su salida a la luz pública en una revista científica, Ross y sus colegas constataron que en 16 de los 24 de estudios un autor con afiliación académica –y no el empleado de Merck– aparecía como el autor principal del estudio.

En 14 de los 16 reportes sobre los ensayos clínicos, el científico de Merck aparecía entre los autores del manuscrito –generalmente en el último puesto– y en dos casos, ni siquiera fue mencionado en la lista de autores.

Un caso específico es el del protocolo de investigación 078, un estudio que buscaba evaluar la efectividad del Vioxx en retrasar la aparición de los síntomas del Alzheimer, donde los documentos revelan que el estudio fue diseñado y realizado por científicos de Merck, pero en la publicación en la revista científica figuran tres investigadores académicos como los autores principales.

También hallaron documentos que señalan que la farmacéutica contrató a empresas especializadas en realizar manuscritos científicos, como Scientific Therapeutics Information, la elaboración de artículos de revisión del uso de rofecoxib y reclutaron a académicos para que figuraran como “autores invitados”.

Un caso, señalado en la publicación en JAMA, consistió en la elaboración de un manuscrito de 20 páginas por el que la firma Health Science Communications Inc recibió \$23.841.

Otros documentos señalan que manuscritos completos eran entregados a los autores principales solo para ser editados y revisados. En algunos casos, esos “autores invitados” figuraban como único autor de la revisión.

Algunos investigadores recibieron pagos de entre \$750 y \$2.500 por su labor como “autores invitados”, al igual a como hay evidencia de un caso en que uno de los investigadores rechazó el pago porque lo consideraba inapropiado.

Consultados por el diario estadounidense The New York Times, algunos de los supuestos “autores invitados” aseguraron haber contribuido a los estudios de forma sustancial, pese a lo que señalan los documentos de la empresa. Es el caso de Steven H. Ferris y Louis Kirby, autores del mencionado estudio sobre el Alzheimer.

Ross y sus colegas señalan en su estudio que el hecho de revisar o editar un manuscrito no es suficiente participación para ostentar la autoría de un estudio. Sugieren necesario que se implemente la práctica de señalar quienes realizaron los borradores de los estudios y aportaron contenido intelectual para asegurar la ética y rectitud en la información científica que respalda la seguridad y eficacia de los fármacos que consumimos.

En un comunicado de prensa publicado en la página web de Merck ([www.merck.com](http://www.merck.com)), la empresa señala que “muchos de los comentarios en JAMA del 16 de abril relacionados a Vioxx son falsos, engañosos o carecen de contenido”. También señalan que a la compañía no se le dio la oportunidad de dar una respuesta al estudio antes de su publicación y que lo que se publica en el estudio en JAMA son las mismas declaraciones falsas y engañosas sobre Merck que han usado los abogados que llevan los juicios contra la farmacéutica.

*Notas de los editores:*

- a. Hace referencia a la siguiente editorial: DeAngelis CD and Fontanarosa PB, Impugning the Integrity of Medical Science: The Adverse Effects of Industry Influence, *JAMA* 2008;299(15):1833-1835.
- b. Hace referencia a este artículo: Psaty BM and Kronmal RA, Reporting Mortality Findings in Trials of Rofecoxib for Alzheimer Disease or Cognitive, *JAMA* 2008;299(15): 1813-1817.
- c. El artículo al que hace referencia es el siguiente: Ross JS et al., Guest Authorship and Ghostwriting in Publications Related to Rofecoxib. A Case Study of Industry Documents From Rofecoxib Litigation, *JAMA* 2008;299(15):1800-1812.

**Las revistas ganan una batalla judicial para preservar su independencia ante la industria**

Editado por Boletín Fármacos de: María Valerio, *El Mundo* (España), 25 de marzo de 2008.

En EEUU, la farmacéutica Pfizer tiene abiertos unos 3.000 procesos judiciales a causa de los efectos secundarios de los COX2. Para su defensa, la compañía solicitó varios documentos confidenciales a las revistas y Archives of Internal Medicine (AIM), que ambas se negaron a suministrarle alegando que eso violaría sus estrictas normas de publicación. Un juez acaba de darles la razón a las publicaciones.

La máxima responsable de la revista JAMA, Catherine DeAngelis, y su consejero editorial, Joseph Thornton, publicaron un editorial [a] en el que explican sus argumentos y se felicitan por la decisión judicial. Ambos esgrimen que la confidencialidad del proceso de publicación y, sobre todo, el anonimato en el que se amparan los especialistas encargados de revisar los trabajos antes de que vean la luz (conocida como revisión por pares), es la mejor garantía de la excelencia y fiabilidad de sus contenidos.

El litigio también afecta a la revista The New England Journal of Medicine (NEJM), aunque en este caso aún no hay una decisión judicial definitiva.

Las más de 3.000 demandas contra Pfizer (que proceden de consumidores particulares, compañías aseguradoras, mutuas, entre otras) esgrimen que la firma empleó datos falsos para aumentar la demanda comercial de sus modernos fármacos analgésicos. Estos “coxibs” son más caros que otros

antiinflamatorios no esteroideos tradicionales y, además, fueron los causantes de serios problemas cardiovasculares en ciertos pacientes.

#### Revisores anónimos

Para preparar su defensa en estos casos, los abogados del laboratorio farmacéutico solicitaron a las tres publicaciones médicas varios documentos que acreditasen la seguridad de dos de sus fármacos: celecoxib, uno de sus productos “estrella” comercializado como Celebrex, y valdecoxib (que se vendió como Bextra, aunque fue retirado del mercado).

“En respuesta, les remitimos cientos de páginas de artículos publicados sobre celecoxib y valdecoxib”, explica el editorial de JAMA, “sin embargo, la citación nos exigía también todos los documentos relativos al proceso de aceptación o rechazo de estudios para ser publicados [en las revistas], copias de los manuscritos que habían sido rechazados, la identidad de los revisores y los comentarios que habían hecho durante el proceso”.

Precisamente el editorial subraya que el anonimato de sus revisores es la única manera de garantizar que éstos hacen una crítica profesional a los manuscritos de sus colegas “sin temor a represalias”. DeAngelis, ha explicado que estos especialistas que valoran los trabajos no cobran “absolutamente nada por su trabajo”. Sólo con la excepción de los especialistas en estadística (que no valoran los contenidos propiamente dichos), y que reciben “mucho menos de 100 dólares” por su asesoramiento.

La negativa de las publicaciones a develar todo este material confidencial, que habría “violado la santidad de este proceso”, se ha visto avalada ahora por la sentencia del juez Arlander Keys, de la Corte de Chicago, en el estado de Illinois. El magistrado considera que estos documentos deben permanecer secretos “para Pfizer, para el público en general y para la comunidad médica”.

La compañía, por su parte, ha emitido un comunicado en el que asegura que sólo quería obtener aquellos comentarios que habían sido enviados desde la revista a los investigadores de los estudios, “y sin tratar de obtener la identidad de los revisores”.

#### Nota de los editores:

- a. Hace referencia a la siguiente editorial: DeAngelis CD and Thornton JP, Preserving Confidentiality in the Peer Review Process, *JAMA* 2008;299(16):1956.

#### Departamento de justicia obtiene US\$20.000 millones por fraude contra el gobierno

Resumido por Boletín Fármacos de: El Departamento de Justicia recupera 2 mil millones de dólares por fraude contra el gobierno en el año fiscal 2007; más de 20 mil millones de dólares desde 1986, *Departamento de Justicia de EE.UU.*, 1 de noviembre de 2007. Versión en inglés disponible en: [http://www.usdoj.gov/opa/pr/2007/November/07\\_civ\\_873.html](http://www.usdoj.gov/opa/pr/2007/November/07_civ_873.html)

EE.UU. realizó acuerdos conciliatorios y obtuvo fallos por un valor de US\$2.000 millones en el año fiscal que finalizó el 30 de septiembre de 2007, debido a alegatos de fraude contra el gobierno federal. El valor total de recuperaciones desde 1986, cuando el Congreso reforzó significativamente la Ley Civil de Reclamos Falsos, es de más de US\$20.000 millones.

De los US\$2.000 millones, US\$1.45 mil millones están asociados a demandas entabladas por denunciantes bajo las disposiciones *qui tam* de la Ley de Reclamos Falsos. Estas disposiciones para denuncias autorizan a personas, conocidas como “relatores”, a entablar demandas en nombre de EE.UU. contra quienes reclamen fondos federales falsa o fraudulentamente. Dichos casos incluyen una variedad de programas con financiación federal, desde Medicare y Medicaid a contratos de compra de suministros de defensa, préstamos para asistencia en desastre y subsidios agrícolas.

Las personas que, a sabiendas, realicen reclamos falsos de fondos federales son responsables por tres veces la pérdida sufrida por el gobierno, además de una multa civil de US\$5.500 a 11.000 por cada reclamo. Los relatores reciben de 15 a 20% del producto de un enjuiciamiento exitoso si EE.UU. interviene en la acción *qui tam*, y hasta un 30% si EE.UU. se rehúsa a intervenir y el relator sigue adelante con la demanda por sí solo. En el año fiscal 2007, los denunciantes recibieron US\$177 millones (Esta cifra no incluye las partes correspondientes a relatores para el año fiscal 2007 que no fueron otorgadas o que fueron otorgadas después del 30 de septiembre de 2007).

Como en los últimos años, la atención médica fue responsable de la mayor parte de los acuerdos conciliatorios y fallos asociados a fraude: 1.54 mil millones. Este número incluye tanto reclamos de denunciantes (relatores) como los iniciados por EE.UU. en investigaciones de fraude independientes. La recuperación de más dinero provino de fraudes al Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), en gran parte a los programas Medicare y Medicaid. También se recuperaron fondos para el Programa de Beneficios de Salud para Empleados Federales, el programa de seguro TRICARE del Departamento de Defensa, el programa de atención médica del Departamento de Asuntos Veteranos de Guerra, y otros.

Las mayores recuperaciones en el área de la salud vinieron de compañías farmacéuticas y entidades asociadas. Por acuerdos conciliatorios realizados con Bristol-Myers Squibb Co., Aventis Pharmaceuticals, Inc., Medco Health Solutions, Inc., Purdue Pharma L.P. y Purdue Frederick Co., e InterMune, Inc. se consiguieron más de US\$800 millones de los 1.5 mil millones. Además, la industria farmacéutica pagó US\$264 millones para compensar los fraudes a los estados de la federación que financian una parte del Medicaid.

La investigación de la industria farmacéutica realizada por la División de lo Civil es parte de una iniciativa que comprende todo el ámbito del Departamento de Justicia. Alegatos típicos estaban relacionados a la promoción ilegal de medicamentos o aparatos médicos y hacer que el

gobierno pagara por usos no considerados seguros y eficaces por la FDA, y uso no aprobado de los medicamentos (off label); pago de comisiones ilícitas a médicos, mayoristas y farmacias para inducir la compra de medicamentos o aparatos médicos; establecimiento de precios de medicamentos exagerados, sabiendo que los programas de salud federales utilizan estos precios para reembolsar a proveedores.

*Los casos más importantes de la industria farmacéutica* Bristol-Myers Squibb (BMS) y Apothecon (su división genérica) pagaron US\$328 millones al Departamento de Justicia por establecer precios altos de medicamentos y su uso fuera de etiqueta, y US\$187 millones adicionales a los estados por fraude al Medicaid [a]. El acuerdo conciliatorio civil surge de siete acciones *qui tam* y resuelve alegatos de que:

1. BMS y Apothecon fijaron y mantuvieron precios exagerados, a sabiendas de que los programas de salud federales utilizaban dichos precios para reembolso, y luego utilizaron la diferencia entre el precio informado y el costo para inducir las ventas al aumentar las ganancias de los proveedores;
2. BMS pagó comisiones ilícitas a médicos en la forma de honorarios falsos por consultas para inducirlos a comprar los medicamentos de BMS;
3. BMS pagó comisiones ilícitas a mayoristas y farmacias minoristas para inducir la compra de sus genéricos;
4. BMS promovió su medicamento antipsicótico atípico, Abilify (aripiprazol), para uso en jóvenes y para tratar la psicosis asociada a la demencia, usos que no contaban con aprobación de la FDA; y
5. BMS violó la Ley de Descuentos en Medicamentos de Medicaid al informar “mejores precios” falsos al gobierno para su medicamento Serzone (nefazodona).

Aventis pagó unos US\$180 millones por establecer y mantener precios fraudulentos y exagerados para su medicamento, Anzemet (dolasetron), a sabiendas de que programas de salud federales establecían tasas de reembolso con base en dichos precios. Además, Aventis pagó US\$10 millones a varios gobiernos estatales con base en los mismos alegatos [b].

Purdue Pharma y Purdue Frederick en resolución de alegatos de fraude contra Medicaid y otros programas de salud federales, abonó la suma de US\$100.6 millones (US\$109 millones, incluidos intereses). El gobierno alegó que Purdue informó fraudulentamente que OxyContin (oxycodona) era menos adictiva y menos sujeta a abuso y desviación que otros analgésicos. El acuerdo conciliatorio civil resolvió alegatos de que, con base en estas alegaciones

de marketing engañosas, Purdue causó, a sabiendas, la presentación de reclamos falsos asociados a OxyContin que no eran elegibles para reembolso federal. Además, Purdue pagó US\$60 millones a programas de Medicaid estatales, canceló pagos por un valor de US\$276 millones al gobierno federal, separó US\$130 millones para resolver reclamos civiles privados, pagó US\$5.3 millones a el estado de Virginia por fraude al Medicaid, y pagó US\$20 millones para financiar el Programa de Monitoreo de Recetas del mismo estado. Finalmente, Purdue pagó US\$500.000 en multas penales, el máximo permitido por la ley [c].

US\$30.2 millones le costó a InterMune resolver las acusaciones sobre la comercialización de su medicamento Actimmune (interferon gamma-1b), para usos no aprobados por la FDA. El gobierno alegó que InterMune comercializó Actimmune para fibrosis pulmonar idiopática (FPI), una enfermedad fatal que causa cicatrices en el tejido pulmonar. A pesar de que la compañía no había logrado demostrar la eficacia de Actimmune para la FPI, llevó engañosamente a médicos y al público a creer que el ensayo realizado con el medicamento había tenido éxito. La relatora recibió US\$5.7 millones como su parte de la recuperación. InterMune pagó US\$6.7 millones adicionales a programas estatales de Medicaid [d].

*Notas de los editores:*

- a. Se puede consultar el Comunicado de Prensa original del Departamento de Justicia de EE.UU, en: [http://www.usdoj.gov/opa/pr/2007/September/07\\_civ\\_782.html](http://www.usdoj.gov/opa/pr/2007/September/07_civ_782.html) (“Bristol-Myers Squibb to Pay More Than \$515 Million to Resolve Allegations of Illegal Drug Marketing and Pricing”, September 28, 2007).
- b. El Comunicado de Prensa original del Departamento de Justicia de EE.UU, se puede consultar en: [http://www.usdoj.gov/opa/pr/2007/September/07\\_civ\\_694.html](http://www.usdoj.gov/opa/pr/2007/September/07_civ_694.html) (“Aventis Pays More Than \$190 Million to Settle Drug Pricing Fraud Matters”, September 10, 2007).
- c. El Comunicado de Prensa original del Departamento de Justicia del estado de Virginia se puede ver en: [http://www.usdoj.gov/usao/vaw/press\\_releases/purdue\\_frederick\\_10may2007.html](http://www.usdoj.gov/usao/vaw/press_releases/purdue_frederick_10may2007.html) (“The Purdue Frederick Company, Inc. and Top Executives Plead Guilty to Misbranding Oxycontin; Will Pay Over \$600 Million”, May 10, 2007).
- d. Se puede consultar el Comunicado de Prensa original del Departamento de Justicia de EE.UU, en: [http://www.usdoj.gov/opa/pr/2006/October/06\\_civ\\_728.html](http://www.usdoj.gov/opa/pr/2006/October/06_civ_728.html) (“Biopharmaceutical Firm Intermune to Pay U.S. Over \$36 Million for Illegal Promotion and Marketing of Drug Actimmune”, October 26,2006).

## Asia y Australia

### **China: Cierra 23 portales de Internet por venta ilegal de medicamentos**

Resumido y editado de: *EFE* (España), 31 de marzo de 2008

Veintitrés portales de internet relacionados con la venta ilegal de medicamentos y publicidad falsa de productos farmacéuticos fueron cerrados por las autoridades chinas, anuncio la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos.

En las páginas electrónicas se vendían medicamentos falsificados o se hacía publicidad de contenidos ilícitos, tales como información falsa, exagerada o engañosa sobre supuestas curas para varias enfermedades.

Bajo el nombre de hospitales o instituciones médicas se vendían los productos en 25 portales, dos de ellos con sede en el extranjero y los 23 restantes fueron cerrados. Desde el pasado julio, Pekín intensificó la supervisión y la campaña contra la publicidad ilegal de medicamentos y con estos ya son 51 los portales de internet cerrados.

#### **Australia: Comunicado de la Asociación Australiana de Estudiantes de Medicina sobre marketing farmacéutico**

Editado por Boletín Fármacos de: Media Release: AMSA Calls for Caution in Pharmaceutical Marketing to Medical Students, *AMSA*, 28 de febrero de 2008. Traducción al castellano realizada por: *REDSAF*, Marketing Farmacéutico a Estudiantes de Medicina, 3 de marzo de 2008.

La Asociación Australiana de Estudiantes de Medicina (AMSA, por sus siglas en inglés) solicitó a Medicines Australia (organización que congrega a más del 80% de fabricantes de medicamentos innovadores en Australia) regular la interacción entre sus miembros y los estudiantes de medicina.

Bajo las leyes australianas y los estándares de la industria, los miembros de la población en general, incluyendo a los estudiantes de medicina, están libres del marketing directo de los productos farmacéuticos.

El presidente de AMSA, Michael Bonning, dijo que a pesar de esto, los estudiantes de medicina están frecuentemente expuestos al marketing directo realizado por las compañías farmacéuticas durante sus rotaciones clínicas. “Los

estudiantes de medicina frecuentemente carecen de la experiencia clínica de los médicos para poder integrar y evaluar la información que se les provee desde la industria farmacéutica”. “La evidencia sugiere que el marketing de estos productos hacia los estudiantes de medicina puede influenciar sus futuros hábitos de prescripción”, señaló Bonning.

El Consejo Nacional de AMSA se ha reunido (con sus 19 representantes de las facultades de Medicina) y ha desarrollado de modo unánime unas guías [a] que detallan la interacción apropiada de las compañías farmacéuticas con los estudiantes de medicina y sus respectivas organizaciones científicas.

“Es responsabilidad de las compañías farmacéuticas proveer recursos educativos apropiados, objetivos y científicamente válidos para los estudiantes de medicina”, dice Bonning. “Sin embargo, esta educación debe precisamente reflejar una evidencia que está basada en una revisión de expertos y los hábitos de la mejor práctica de prescripción, y debe ser proveída de un modo que cumpla con los estándares legales y profesionales.

“Adicionalmente, las facultades y escuelas de medicina deben asegurar que sus estudiantes son educados acerca de las relaciones éticas con la industria farmacéutica”. “Nosotros exhortamos a Medicines Australia a adoptar estas guías en sus Códigos de Conducta, para desarrollar una generación de médicos con hábitos de prescripción seguros y efectivos que lleven hacia los mejores resultados de salud para los pacientes que ellos tratan”.

#### *Nota de los editores:*

- a. La Guía AMSA puede consultarse en este enlace: [http://www.amsa.org.au/docs/pharmaceutical\\_guidelines.pdf](http://www.amsa.org.au/docs/pharmaceutical_guidelines.pdf)

## **Generales**

### **Medicamentos falsificados para el tratamiento de la malaria**

Editado por Boletín Fármacos

La investigación, que involucró a equipos de trabajo de todo el mundo y estuvo coordinada por la Interpol, ha sido publicada en *Plos Medicine* [a]. Según este estudio, en países como Myanmar, Laos, Camboya y Vietnam, donde la malaria está muy extendida, al menos la mitad de los comprimidos de artemisina son falsos [1].

Los investigadores han denunciado que los consumidores de estos medicamentos “están en peligro, ya que la presencia de algunas de estas sustancias podría provocar síndromes inexplicables como el fallo medular”. Además, denuncian que la administración de dosis de artemisina subterapéuticas aumenta el riesgo de aparición de resistencias a este tratamiento.

“Ésta es una conclusión que ya habíamos obtenido en el pasado, pero no sabíamos el origen de estas medicinas falsas, y ahora sabemos dónde se producen estos fármacos”, agrega Facundo Fernández, del Instituto Tecnológico de Georgia, EE.UU., uno de los autores del informe [2].

La mayoría de los productos analizados, explica el experto, no contenían artemisina, y algunos tenían una amplia variedad de ingredientes activos equivocados y potencialmente tóxicos. “Esto puede enmascarar los síntomas y complicar el tratamiento y llevar a una situación muy peligrosa”. Los científicos también se muestran muy preocupados por el número de tabletas que contienen cantidades pequeñas de artemisina.

Las cajas de este fármaco, llamado “Artesunate tablets”, que forma parte de los Tratamientos Combinados de Artemisina, muestran en una de sus caras un holograma que representa a la empresa fabricante (Guilin). Las investigaciones de la

“Operación Júpiter” hallaron 14 falsificaciones distintas de este logo. También eran evidentes fallos en la impresión de los textos.

En cuanto a su composición, 195 de las muestras (el 49,9%) contenían niveles subterapéuticos de artemisina, en algunos incluso no había ni rastro del principio activo. En su lugar, se detectó una amplia variedad de sustancias, desde paracetamol hasta antibióticos, pasando por compuestos cancerígenos, como el metanzol, y precursores del éxtasis (safrol) [3].

Hasta el momento, dos personas de nacionalidad china han sido detenidas acusadas de comerciar con estos medicamentos falsos. El fabricante no ha sido localizado aún pero todo apunta a que es natural de este país y que la sede de sus operaciones está en la provincia de Guangdong.

Para Liu Zhanglin, director del Departamento de medicina tradicional china en la Cámara China de Comercio para Importación y Exportación de los Medicamentos y Productos Sanitarios, investigaciones similares también ayudaría a disuadir a los responsables de la falsificación de medicamentos y a la reducción de las pérdidas de los productores de medicamentos antimaláricos auténticos.

Sin embargo, para Li Ying, científico del Instituto Shanghai de Materia Médica de la Academia de Ciencias de China y uno de los primeros científicos en desarrollar artemisina,

dice que la investigación se basa en gran medida en sofisticados análisis utilizando equipos costosos. “Si las agencias reguladoras locales de medicamentos en los países en desarrollo no están equipados con equipo de análisis simple, portátiles, fáciles de utilizar y de bajo costo es aún muy difícil poder prevenir de manera eficaz y eficiente medicamentos falsificados contra la malaria”. [4]

*Nota de los editores:*

- a. Hace referencia a este artículo: Newton PN et Al., A collaborative epidemiological investigation into the criminal fake artesunate trade in South East Asia, *Plos Medicine* 2008;5(2). Disponible en: <http://0-medicine.plosjournals.org.ilsprod.lib.neu.edu/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0050032>

*Referencias:*

1. Destapada una trama de falsificación de antimaláricos en China, *Correo Farmacéutico* (España), 18 de febrero de 2008.
2. María Elena Navas, La amenaza de las medicinas falsas, *BBC* (Reino Unido), 12 de febrero de 2008.
3. Cristina de Martos, La “Operación Júpiter” destapa una trama de falsificación de antimaláricos, *El Mundo* (España), 13 de febrero de 2008.
4. Jia Hepeng, Scientists aid arrest of fake artesunate producers, *SciDev.Net* (EE.UU.), 22 de febrero de 2008.

## Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

**Ética na pesquisa em saúde: Avanços e desafios** (*Ética de la Investigación en Salud: Avances y desafíos*)

Guilhem D, Zicker F (organizadores)

Año: 2007, Idioma: Portugués, Páginas: 228; Editorial: Brasília: LetrasLivres/Editora UnB (Coleção Ética em Pesquisa, 2), ISBN: 85-98070-14-9

Con el proceso de globalización de la investigación en salud, la ética está despertado interés debido a cuestiones económicas y de vulnerabilidad de los países en desarrollo. Este libro se origina en una jornada de capacitación sobre ética en investigación realizada en mayo de 2006 en la Universidad de Brasilia. La obra presenta el debate relacionado a cuestiones éticas presentes en la realización de investigación clínica, biomédica y social en salud, en sus diferentes aspectos: histórica, teórica y práctica. Está dividido en tres partes donde los autores discuten cada cuestión o situación, sin interferencia de los editores o financiadores, según el tipo de investigación: con intervención, sin intervención y con utilización de animales, ofreciendo importantes reflexiones sobre la ciencia y la ética.

Parte I:

Primer capítulo: Ensayos clínicos: Reflexiones éticas.  
Segundo capítulo: La ética de los Estudios Placebo Controlados.

Tercer capítulo: La sangre Yanomami: Un desafío para la ética y la investigación.

Parte II:

Cuarto capítulo: Investigación cualitativa en salud: implicancias éticas.

Quinto capítulo: Ética en Investigación Biomédica y Antropológica: Semejanzas, contradicciones y complementariedades.

Sexto capítulo: Observación del comportamiento: Cuestiones éticas.

Séptimo capítulo: Ética en Investigación y Estudios Epidemiológicos.

Parte III:

Octavo capítulo: Aspectos Éticos de la experimentación con animales no humanos.

*Nota de los editores:* Para una reseña de este libro, se puede consultar: Luiz Fernando Jubé Ribeiro; Maria Alves Barbosa; Marise Amaral Rebouças Moreira, *Cad. Saúde Pública* 2007;23(11), disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/csp/v23n11/29.pdf>. Asimismo se puede leer una nota de discusión de Andersen Sarti C, *Discussants: A difficult dialogue, Ciênc. saúde coletiva* 2008;13(2), en: <http://www.scielo.br/pdf/csc/v13n2/a04v13n2.pdf>

**Code of Conduct. 15th edition** (*Código de Conducta - 15ava edición*)

Medicines Australia

Año: 2006, Idioma: Inglés, Páginas: 109

Disponible en:

[http://www.medicinesaustralia.com.au/pages/images/Medicines\\_Australia\\_Code\\_of\\_Conduct\\_Edition\\_15.pdf](http://www.medicinesaustralia.com.au/pages/images/Medicines_Australia_Code_of_Conduct_Edition_15.pdf)

**General practitioners and commercial sponsorship** (*Los médicos y los sponsors comerciales*)

Royal Australian College of General Practitioners

Año: 2006, Idioma: Inglés, Páginas: 6

Disponible en:

<http://www.racgp.org.au/guidelines/acceptanceofgifts>

Se trata de una Guía adoptada a fines de 2006 en la que se plantean cuestiones relacionadas con las compañías farmacéuticas y los regalos que éstas ofrecen (como los gastos de viaje a conferencias o talleres, softwares, CD ROMs, cuadernos y bolígrafos) a los médicos generales para mejorar el reconocimiento de sus productos. Los regalos también pueden ofrecerse como reembolso por el tiempo pasado con un representante de los productos de mercado y examinar cuestiones relacionadas con la gestión de la terapéutica. Aunque la entrega de un regalo es visto como un acto de generosidad, la Guía apunta a que los regalos son también intencionados, es decir que se los da a la espera de que los médicos receten sus productos.

El RACGP se coloca así en línea con lo sucedido en otros países donde esta práctica ha sido objeto de un escrutinio cada vez mayor de profesionales de la medicina, defensores de los consumidores y representantes de los gobiernos. Presentan una serie de argumentos a favor y en contra de la aceptación de regalos de las compañías farmacéuticas.

**¿Promoción ética y precio justo en los medicamentos? Una mirada desde las organizaciones de Consumidores en Acción de Centroamérica**

ConSuAcción (Consumidores en Acción de Centroamérica)

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 74

Disponible en:

[http://www.consumidoresint.org/documentos/bivi/promocion\\_medicamentos\\_centroamerica.pdf](http://www.consumidoresint.org/documentos/bivi/promocion_medicamentos_centroamerica.pdf)

En el sitio web de Consumers International está disponible una interesante publicación que resume un estudio sobre promoción farmacéutica y acceso a medicamentos realizado en Centroamérica entre junio y septiembre del 2007 por ConSuAcción (Red de Organizaciones de Consumidores de Centroamérica).

El documento presenta un análisis sobre la incorporación de los criterios éticos de la OMS en el marco jurídico de los cinco países centroamericanos, documenta 24 casos de violación a estos criterios y expone los resultados del monitoreo de precios de 21 medicamentos esenciales realizado según la metodología de la OMS y AIS.

**VII Congreso Argentino de Derecho Médico y de Salud**

Fecha: 3 y 4 de junio del 2008

Lugar: Buenos Aires, Argentina

Organizan: Asociación Argentina de Derecho Médico y de Salud (AADEMES) y Asociación Argentina de Derecho Farmacéutico (AADEFARM)

Temática: “Prevención de error y responsabilidad legal médica y farmacéutica por prescripción, información de efectos adversos, dispensa de medicamentos y seguimiento farmacológico. El arbitraje médico y de salud”.

Para más información:

Web: <http://www.aadefarm.org/>

Teléfono: 011-15-6852-7870

E-mail: [congresoaaademes@siccomunicacion.com.ar](mailto:congresoaaademes@siccomunicacion.com.ar)

**Programa de Educación Permanente en Bioética de la REDBIOETICA UNESCO - Programa Educativo 2008-2009**

II Curso de Introducción a la bioética clínica y social

III Curso de Introducción a la Ética de la Investigación en Seres Humanos (Fecha de inicio 28 de mayo)

Más información en: [www.redbioetica-edu.com.ar](http://www.redbioetica-edu.com.ar)

## Revista de revistas

**Acreditación de Comités de Ética en Investigación, como parte de un proceso**

Fuentes D, Revilla D, *An Fac Med Lima* 2007;68(1):67-74

Artículo completo disponible en:

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/anales/v68n1/pdf/a09v68n1.pdf>

Los comités de ética en investigación tienen un rol importante en la protección del bienestar y seguridad de los

participantes; y, en países donde la población es potencialmente vulnerable a la explotación, su presencia es de gran importancia.

Ante este hecho, y tomando en cuenta la existencia de graves problemas y la necesidad de reformar el sistema de protección de los sujetos de investigación, se plantea la necesidad de compartir estándares de calidad y criterios de evaluación adecuados y homogéneos, creándose así el

término “acreditación”. Por lo tanto, debemos situarnos en la realidad local, y a raíz de ello poder entender el significado de la acreditación de los comités de ética en investigación como un proceso, justificando su ejecución y analizando las fortalezas y debilidades de que la realice una entidad gubernamental.

### **La seguridad en los ensayos clínicos pediátricos, siete años de revisión**

Traducido por Boletín Fármacos de: Sammons HM et al., Safety in pediatric clinical trials - a 7-year review, *Acta Paediatrica* 2008;97(4):474-477.

**Objetivos:** La seguridad de los ensayos clínicos en niños no ha sido estudiada anteriormente. Nuestro objetivo es determinar cómo se controla la seguridad y el alcance de las reacciones adversas medicamentosas (ADR).

**Métodos:** Una revisión de la literatura de la base de datos Medline para ensayos clínicos terapéuticos de los medicamentos por vía intravenosa y oral en los niños, desde el año 1996 al 2002. Se leyeron los documentos para determinar la seguridad y vigilancia de la presencia de eventos adversos (EA o ADR). Se consideraron como reacciones adversas: hemorragias, hipertensión arterial, ataques, psicosis, suicidio, fallo renal grave y muerte. Los ensayos clínicos estudiados proceden de numerosos países, como Argentina, Bélgica, Canadá, Chile, China, Francia, India, Israel, Italia, Japón, Países Bajos, Sudáfrica, Suecia, Taiwan, Tailandia, Turquía, Reino Unido y EE.UU.

**Resultados:** Se identificaron 739 ensayos clínicos. Trece (2%) tenían Comités de Vigilancia de Seguridad [SMCs, por sus siglas en inglés]. 523 ensayos informaron eventos adversos (71%) y 151 (20%) de estos ensayos informó un evento adverso grave. Los ADRs estaban presentes en 270 (36,5%) de los ensayos, con 80 (11%) de los ensayos con una ADR moderada o grave. Seis ensayos clínicos fueron interrumpidos de forma anticipada debido a la gran toxicidad de los medicamentos; todos ellos contaban con comités de vigilancia de seguridad. Hubo muertes en 83 (11%) ensayos. En la mayoría de los ensayos, la mortalidad se cree que no guarda relación con la investigación de los medicamentos, sin embargo, en dos ensayos la mortalidad fue mayor en el grupo de tratamiento.

**Conclusiones:** Alrededor del 11% de los ensayos tienen una ADR moderada o grave. Todos los ensayos clínicos

pediátricos deberían tener un Comité de Vigilancia de Seguridad (SMC).

### **Globalización e identidades médicas en los ensayos clínicos**

Ávila Vázquez M, *Salud Colectiva* 2007;3(3):235-245

Artículo completo disponible en:

<http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=2492747>

Se estudia el modo en que se manifiesta la relación entre los investigadores clínicos y los pacientes incorporados a protocolos; cuáles son las percepciones que tienen los médicos en la “relación médico-paciente” transfigurada en “relación investigador-objeto de ensayo”; para ello se analizan dos casos de amplia difusión pública. El primero está referido a ensayos destinados a disminuir la transmisión perinatal del virus de inmunodeficiencia humana (HIV) en países en desarrollo. En estos se estableció un doble standard de tratamiento para las poblaciones de embarazadas africanas y latinoamericanas reconociéndolas como “diferentes”. Se marcó un límite étnico, para utilizarlas como grupo control. El segundo caso se refiere al análisis del proceso de ensayos clínicos comerciales llevados a cabo en el Hospital Municipal Infantil de Córdoba, éstos se sustentaron ideológicamente en las identidades y valores neoliberales que promueve la globalización, rompiendo de esta manera con identidades generadas históricamente.

### **Educación de los médicos: La influencia invisible de la industria**

Moynihan R, Feature-Doctors' education: the invisible influence of drug company sponsorship, *BMJ* 2008;336:416-417

Artículo completo disponible en:

<http://www.bmj.com/cgi/reprint/336/7641/416>

Un estudio realizado en Australia revela la influencia de la industria farmacéutica como patrocinador de la educación médica. El documento muestra evidencias de cómo las grandes industrias del medicamento, participan con discreción en los comités científicos y capacitaciones médicas, involucrando a expositores y agendando reuniones de capacitación, siempre que se promoció la marca del medicamento del auspicante.

# Economía y Acceso

## *Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes*

### Comunicaciones

**Colombia - CAN: Carta abierta al Ministro de la Protección Social por propuesta de modificación al Régimen Común de Propiedad Industrial de la CAN**  
Misión Salud, IFARMA, AIS y AIS LAC

Bogotá, Febrero 26 de 2008

Dr. Diego Betancourt  
Ministro  
Ministerio de la Protección Social  
Ciudad.

Referencia: Propuesta del Perú para la modificación de la decisión 486 Régimen Común de Propiedad Industrial de la CAN

Respetado señor Ministro:

Las organizaciones abajo firmantes, que representamos en América Latina a la sociedad civil cumpliendo funciones de defensa de los intereses de los ciudadanos y de los pacientes, queremos manifestar a usted nuestro asombro por la propuesta de modificación de la decisión 486 sobre propiedad intelectual propuesta por el Perú en los días anteriores.

Nuestro asombro por varias razones, pero muy especialmente por cuanto no hemos percibido una clara respuesta del gobierno de Colombia rechazando tal propuesta, y no hemos visto que el sector salud esté siendo parte en estas discusiones ni dentro del gobierno ni de cara al país o a nuestros vecinos. Muy por el contrario, en el contexto internacional, se rumorea insistentemente, que el Perú cuenta con el respaldo de Colombia para sacar adelante esta propuesta. Y no quisiéramos ver repetida la triste experiencia de la Decisión 632 que modifica el segundo párrafo del artículo 266 de la Decisión 486 con respecto al establecimiento de plazos para exclusividad de los datos de prueba [a].

Asombro también porque al leer el texto de la propuesta, rápidamente se percibe que el Perú pretende convertir en normativa Andina, es decir, aplicable en todos los países que aún permanecen en la Comunidad Andina, aquellas concesiones hechas a EE.UU. en el Tratado de Libre Comercio. Tratado del que no forman parte ni Ecuador ni Bolivia, y que aún no cobija a Colombia.

De esta manera Perú puede cumplir sus obligaciones en propiedad intelectual, a cambio de las cuales obtiene preferencias arancelarias, comprometiendo a sus socios a asumir las mismas obligaciones, sin ningún beneficio a

cambio. Y de acuerdo con la información que hemos podido recabar, se trata de una propuesta no consultada con el propio sector salud del Perú.

A nuestro entender y para el caso de Colombia, este podría ser un esfuerzo adicional para enviar un mensaje más a EE.UU. de lo que ya parece una obsesión por el TLC a cualquier precio. Y que tampoco, a nuestro entender, ha sido consultada con el sector salud. Pero puesto que no son los temas de propiedad intelectual los que tienen frenado el tratado, pues parecerían haber quedado resueltos en el protocolo modificadorio, no parecería ser, por decir lo menos un movimiento inteligente.

En el caso de Bolivia y Ecuador percibimos la iniciativa peruana como una arrogante muestra de hasta donde pueden llegar los sacrificios de Colombia y Perú, por un TLC con EE.UU., y que arrinconan a nuestros países hermanos en la disyuntiva de sumarse a las concesiones (sin el beneficio de las ventajas) o ver morir a la CAN.

Llamamos su atención sobre el hecho de que, a nuestro entender, la propuesta busca incorporar el texto del tratado que se pactó antes del protocolo modificadorio por el que tenemos una deuda de gratitud con los congresistas demócratas de EE.UU. [1].

Pero lo que mas nos molesta a todos, es que parecieran existir compromisos de alto nivel de nuestros representantes gubernamentales, con la industria farmacéutica. Compromisos que se pretenden asegurar por diferentes rutas; lo vimos respecto de la protección de datos a cambio de preferencias arancelarias, lo volvimos a ver en el marco del TLC con EE.UU., lo estamos observando en aquellos con la AELC [Asociación Europea de Libre Comercio] o con la Unión Europea, y ahora a través de la legislación común de propiedad intelectual en la Comunidad Andina. Incluso pareciera estar sucediendo que por esta ruta, se pretendieran anular los beneficios para la salud pública conseguidos en la enmienda demócrata. ¿En qué posición de negociación quedarían los Andinos si se aprobara la propuesta peruana, para las negociaciones con los bloques europeos? [b].

Nos queda además el amargo sabor de estar siendo engañados, de manera sistemática. Engañados como sector salud y engañados como sociedad civil. Al revisar el texto de la propuesta peruana, encontramos que se introduce aquella pretensión del TLC de ampliar la materia patentable, a través del recurso de usar el término “utilidad” como sinónimo del término “aplicación industrial”. Es decir, un relajamiento de los criterios de patentabilidad. Durante las negociaciones, estando en los diferentes cuartos de al lado,

se nos explicó con esa pedagogía y paciencia de que hicieran alarde nuestros negociadores, que tal cláusula solamente pretendía dejar el espacio legal a EE.UU. para que el tratado se ajustara a sus normas. Pero que en ningún momento existía la pretensión de aplicarlo a los países andinos, que en sus normas no aceptan tal amplitud.

Se imaginará usted entonces nuestra sorpresa al verlo en el texto de la propuesta del Perú.

Para nadie es un secreto que en las negociaciones del TLC el sector salud debió pagar con concesiones en propiedad intelectual, ganancias conseguidas en otros sectores. En el Perú se llegó incluso a un acuerdo explícito con asignación de recursos financieros para implementar medidas compensatorias, que el actual gobierno parece querer ignorar. Ahora, para una modificación del régimen de propiedad intelectual en la CAN, parece ser que el sector salud es nuevamente ignorado.

Se nos dirá que, como es nuestra costumbre, somos alarmistas pues se trata solamente de propuestas mayoritariamente facultativas, que los países podrán adoptar o no en su legislación interna. Sin embargo, muchas de las cláusulas, aún siendo facultativas, ya significan un “elevamiento en el piso”. El acuerdo ADPIC determinó unos compromisos mínimos en propiedad intelectual para quienes formaran parte de la OMC, lo que los países andinos hemos venido cumpliendo mediante la decisión 486. Sin embargo, esos mínimos son el piso, pero todos los países pueden implementar normas internas con protecciones mayores. La decisión 486 también tomó la precaución de fijar unos máximos. Y pareciera que la propuesta del Perú pretendiera eliminar algunos de esos máximos.

Creemos además que los antecedentes justifican cualquier alarmismo, pues todavía tenemos fresco el recuerdo de lo sucedido a los países andinos respecto de la protección de datos de prueba; el Tribunal Andino de Justicia consideró que el Decreto 2085 de Colombia violaba el ordenamiento comunitario y que debía ser derogado. Colombia no solamente no cumplió con este imperativo, sino que tramitó en confusas circunstancias una modificación a la 486 para convertir en “facultativa” la protección de datos con exclusividad. El 2085 sigue vigente.

Nosotros entendemos que el sector salud está en la obligación moral de asegurar que todas aquellas concesiones facultativas, en manera alguna sean impulsadas por normas comunitarias o por normas internas. Por el contrario, esperaríamos que el sector salud estuviera presentando una serie de propuestas que consagraran normas comunes o nacionales, destinadas a cerrar la puerta de manera definitiva y sin lugar a dudas en todos esos casos.

Es por eso que nos dirigimos a usted como el líder del sector salud, y haciendo uso del derecho de petición consagrado en la constitución política de Colombia, para que el Ministerio asuma su lugar en las discusiones de esta propuesta presentada por el Perú, fije la posición de la salud pública en estos debates, y nos informe al respecto. Y ofrecemos el

concurso y el apoyo de las organizaciones de la sociedad civil, que usted estime conveniente.

La respuesta puede ser dirigida a la dirección que aparece en nuestro pie de página.

Con un cordial saludo,

Misión Salud  
IFARMA

AIS. Acción Internacional por la Salud. Colombia  
AIS LAC. Acción Internacional por la Salud. América Latina y el Caribe.

[1] Por ejemplo, en la enmienda del protocolo modificatorio, las compensaciones en la duración de las patentes por demoras en la oficina de patentes, dejaron de ser obligatorias para los productos farmacéuticos y son opcionales. Puesto que esa era una de las líneas rojas de los Andinos en la negociación, lo razonable sería esperar que Colombia y Perú, no las concedan. Y si la intención es no concederlas, ¿para qué introducir esa posibilidad en la normativa andina?

*Nota de los editores:*

- a. Para más información sobre la Decisión 632 ver: “De las presiones del ATPA a las amenazas del ALCA” de la Alianza de ONGs, Colombia, publicado en el Boletín FÁRMACOS 2003;6(1); y “TLC Andino: Colombia cerró la negociación, Perú lo ha firmado y Ecuador está a un paso de hacerlo”, en el Boletín FÁRMACOS 2006;9(2). Las Decisiones aludidas en la Carta Abierta las puede hallar en estos vínculos:  
<http://www.comunidadandina.org/ingles/normativa/D486e.htm>  
<http://www.comunidadandina.org/ingles/normativa/d632e.htm>
- b. Para más información sobre la enmienda demócrata se puede consultar: “La situación actual de los Tratados de Libre Comercio en Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica” en la Sección Economía y Acceso del Boletín FÁRMACOS 2007;10(5)

### **Propuesta peruana pone en riesgo acceso a medicamentos**

Nota de Prensa de Acción Internacional para la Salud  
Lima, abril 2008

En enero de este año, el Gobierno del Perú presentó a la Comisión de la Comunidad Andina de Naciones (CAN), una propuesta de modificación de la Decisión N° 486 referido al Régimen Común de Propiedad Intelectual. En la exposición de motivos señala que, como consecuencia de los compromisos asumidos por algunos países miembros en negociaciones internacionales con terceros países, “se considera conveniente realizar ajustes a la Decisión 486 (...) de tal manera que permita a los Países Miembros desarrollar ciertos temas a través de su legislación interna, sin que ello necesariamente implique una modificación en las

obligaciones previstas en la legislación comunitaria andina”.

El planteamiento de esta modificación por parte del Gobierno Peruano esta relacionado con la implementación del TLC suscrito con EE.UU., pero tratando que la Decisión 486 se flexibilice a tal punto que permita aprobar legislaciones idénticas a las de los EE.UU. en materia de patentes farmacéuticas. En su propuesta, el Gobierno Peruano incluye modificaciones de algunas disposiciones de la Decisión 486 que no se requieren para implementar el TLC de acuerdo al espíritu y la letra del tratado.

Si bien gran parte de las disposiciones de la propuesta tienen carácter facultativo para los países, que podrían adoptarlas o no, entrañan un grave riesgo en la medida que abren posibilidades a que EE.UU. -y las empresas farmacéuticas- logren estándares de protección de propiedad intelectual que no han podido lograr en otros espacios, como en el ADPIC o en el mismo TLC.

De las propuestas presentadas, las que afectan directamente el acceso a medicamentos y por lo tanto tienen impacto en la salud pública, son las disposiciones que se mencionan a continuación:

Se pretende modificar los criterios de patentabilidad, introduciendo el término “utilidad” como equivalente de “aplicación industrial”. Se propone considerar que “una invención es aplicable industrialmente si posee una utilidad específica, sustancial y creíble”. Según la normativa andina vigente y la legislación peruana, para que un objeto de invención pueda ser patentado requiere cumplir con tres criterios: i) ser novedoso, ii) tener un nivel o esfuerzo inventivo, y iii) ser susceptible de aplicación industrial; no hay mención al criterio de “utilidad”.

En el TLC firmado con EE.UU., se mantienen dichos criterios, agregando que: “(...) Una parte podrá considerar las expresiones “actividad inventiva” y “susceptible de aplicación industrial” como sinónimos de las expresiones “no evidentes” y “útiles”, respectivamente” (art.16.9.1). Está claro que una de las partes puede considerar el término “aplicación industrial” como equivalente a “utilidad”. Esto fue colocado por EE.UU. en las negociaciones para el ADPIC y el TLC porque corresponde a su legislación vigente, pero no obliga al Perú a seguir la misma pauta. El riesgo de esta modificación es que en el campo de los medicamentos el criterio de “utilidad” abre las puertas para las patentes de “segundos usos”, que recibirían 20 años más de exclusividad sobre la primera patente.

La propuesta peruana también se orienta a ampliar los plazos de protección de las patentes de medicamentos por más de 20 años, ya que incorpora compensaciones por “retrasos irrazonables” en el otorgamiento de una patente. Tanto en el texto del TLC como en el Protocolo de Enmienda del mismo (art. 16.9.6.b), se exceptúan de las compensaciones fijadas para los demás inventos a los productos farmacéuticos. Ambos textos dicen: “Cada parte proporcionara los medios para compensar y deberá hacerlo, a solicitud del titular de la patente, por retrasos irrazonables

en la emisión de una patente, con excepción de una patente para un producto farmacéutico, (...)”; sin embargo, la propuesta peruana de modificatoria no incorpora esta excepción. Asimismo, los textos señalados tan bien refieren que se considerara retraso irrazonable cuando la emisión de la patente haya tenido un retraso de más de cinco años: “(...) un retraso irrazonable incluirá al menos un retraso en la emisión de la patente de más de cinco años contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud en el territorio de la parte (...)”, aspecto que tampoco ha sido considerado en la propuesta presentada, en la que no se determina ninguna pauta al respecto.

Por ello, la redacción de la modificación deja un amplio margen de interpretación sobre la aplicación de compensaciones por retrasos irrazonables, abriendo la posibilidad de alargamiento de patentes farmacéuticas, para beneficio exclusivo de los titulares, postergando el ingreso de productos genéricos.

Un aspecto positivo de la propuesta peruana es que incorpora el concepto de explotación temprana, conocida como “excepción bolar”, la que consiste en el derecho que tiene cualquier persona de utilizar la materia protegida por una patente con el fin de realizar estudios para obtener aprobación sanitaria antes del vencimiento de la patente y así comercializar el producto inmediatamente después del vencimiento de la misma.

Este punto está previsto en el texto del TLC (art. 16.9.5), estableciendo que esta explotación temprana es solo “para generar la información necesaria para apoyar la solicitud de aprobación para comercializar un producto farmacéutico o químico agrícola” prohibiendo cualquier transacción comercial del producto u otros fines “diferentes a los relacionados con la generación de información, para cumplir los requerimientos de aprobación de comercialización del producto una vez expire la patente (...)”. En la propuesta peruana de modificatoria de la Decisión 486 se incorpora el mismo concepto pero añade que los países, “mediante legislación interna podrán implementar lo dispuesto en este artículo a fin de garantizar las excepciones contenidas en el mismo”, dejando abierta la posibilidad de incorporar en la legislación interna excepciones para este artículo, que podrían limitar la explotación temprana, puesto que no se define las excepciones a las que se hace referencia.

Por lo expuesto apoyamos la introducción de la “excepción Bolar” en la legislación andina porque puede acelerar el ingreso de productos de competencia una vez vencida la patente; pero este mismo criterio nos lleva a rechazar las propuestas orientadas a ampliar la exclusividad que da la patente de productos farmacéuticos mas allá del periodo de veinte años, a través de la ampliación de los criterios de patentabilidad que daría lugar a las patentes de segundos usos y las compensaciones por demoras en el otorgamiento de las mismas, que el mismo TLC y el Protocolo de Enmienda exceptúan a las patentes farmacéuticas.

*Para mayor información:* Roberto López. Telf. 3462325 / 3461502

Calle Mario Florian, Mz. 3 Lte. 22, Urb. Javier Prado, San Borja - E-mail: [miriam@aislac.org](mailto:miriam@aislac.org)

**Colombia: Solicitud de licencia abierta para Kaletra**  
Organizaciones con Trabajo en VIH/Sida y RECOLVIH

Bogotá D.C, Abril 7 de 2008

Señor Gerente General  
Laboratorios Abbott Colombia

La Mesa de Organizaciones con trabajo en VIH/sida en representación de Liga Colombiana de lucha contra el sida, Fundación Hope Worldwide, Corporación Milagro, Fundación Tejedores de vida, Fundación Huellas de Arte, Fundación Henry Ardila, Fundación María Fortaleza, ASIVIDA, ASVIHDA, Fundación Voluntarios del Mundo, Fundamor, Fundación Procrear, Proyecto Girasol, Fundación Arenosa Vive y Corporación Viviendo con Dignidad quince instituciones dedicadas al trabajo en VIH/sida, tanto de Bogotá como de diferentes regiones del país, y RECOLVIH Red colombiana de personas viviendo con el VIH, organizaciones todas de la Sociedad Civil, por este medio solicitan una LICENCIA ABIERTA autorizando a cualquier persona, empresa o compañía a usar cualquier patente poseída en la República de Colombia por Laboratorios Abbott y sus afiliados, incluyendo patentes poseídas en común por Laboratorios Abbott y otras entidades, para producir, manufacturar, importar, exportar, distribuir, ofrecer en liquidación, vender, comprar o usar el medicamento denominado comercialmente Kaletra (lopinavir/ritonavir).

Considerando que el derecho a la vida, el derecho a la igualdad real y efectiva y el derecho al acceso a servicios de salud son derechos fundamentales y sociales de rango constitucional, sumado esto a la Declaración Universal de los Derechos humanos y el Pacto Internacional de derechos económicos, sociales y culturales, donde se considera la salud como derecho humano fundamental y teniendo en cuenta la función social de la propiedad, es importante avanzar en acciones para optimizar recursos, disminuir los

costos y aumentar la cobertura como un objetivo prioritario, que en relación con otras medidas mejoran el acceso a servicios de salud, con tratamientos efectivos, oportunos y de calidad.

Sumado a lo anterior el Plan Intersectorial de respuesta ante el VIH-Sida, contempla como objetivos prioritarios, entre otros, detener la progresión a Sida y la aparición de resistencias TAR, los cuales involucran estrategias para lograr mayores coberturas de medicamentos ARV. El aumento en la demanda de este medicamento, lo ha convertido en un asunto de interés público teniendo en cuenta las limitaciones de los recursos para ARV, en nuestro país.

Una Licencia Abierta para Kaletra, permitiría la producción local del mismo o la importación de versiones más favorables económicamente, sin desmedro de la calidad y efectividad del medicamento original, así el sector salud, las finanzas públicas y específicamente las PVVS en Colombia podrían beneficiarse con la expedición de esta Licencia Abierta.

La licencia pedida estará sujeta a las siguientes condiciones:

- Un cuatro por ciento (4%) de regalía a los propietarios de la patente. Si hay más de un propietario de la patente, el cuatro por ciento (4%) de regalía será dividido entre ellos.
- Las regalías mencionadas en el inciso (a) deberán ser pagadas al poseedor de la patente cada trimestre, con pagos de regalías pagaderos no más tarde de 30 días después del fin de cada trimestre.
- La duración de la autorización deberá ser por el periodo de la patente.

Agradecemos la atención prestada la presente, y quedamos en espera de una respuesta pronta y favorable.

Cordialmente,

- Jorge Pacheco C. Representante Ligasida – Coordinador  
Mesa de Organizaciones con Trabajo en VIH/Sida  
- Javier Leonardo Varón - Coordinador RECOLVIH

## Entrevistas

**Entrevista a Germán Velásquez, Director del  
Secretariado de Propiedad Intelectual e Innovación en  
Salud Pública de la OMS: “Los Estados deben invertir  
en investigar en nuevos fármacos”**

Antonio González, *Público.es*, 16 de marzo de 2008

*¿Qué papel juegan los medicamentos en los sistemas de salud de los países en vías de desarrollo?*

El medicamento es absolutamente fundamental, sobre todo en el contexto de la pandemia del sida. Por lo menos seis millones de personas necesitan tratamiento en los países en desarrollo y sólo 1,2 millones lo reciben, lo que quiere decir que si no hay una movilización internacional muy grande,

esos cinco millones van a morir en los próximos 3 o 4 años. El problema del acceso a los medicamentos afecta a dos elementos: la industria farmacéutica y sus intereses comerciales y el derecho a la salud.

*¿Hay que mantener la actual regulación de las patentes farmacéuticas?*

La OMS estuvo debatiendo durante varios años sobre qué es primero, si la salud o el comercio. Es un falso debate porque no podemos negociar con la salud; hablamos de un derecho humano que no se puede poner al mismo nivel. Tiene que prevalecer el derecho a la salud y el acceso a los

medicamentos, y los intereses comerciales tendrían que estar supeditados al desarrollo económico y social.

*Pero ¿cómo compatibilizar la rentabilidad con ese derecho y la necesidad de fondos para investigar nuevos medicamentos?*

Es verdad que la investigación es muy costosa. El argumento de la industria es cierto, hay que invertir mucho, y por eso se les permite tener la exclusividad mediante la patente, pero tampoco podemos permitir que pasen 20 años sin que la gente pueda beneficiarse de un medicamento. El sistema está llegando a una especie de contradicción y hay que buscar métodos alternativos y ver cómo se puede financiar la investigación de forma que no esté totalmente supeditada al interés comercial.

*¿Deberían los Estados ocuparse por sí mismos de investigar nuevos fármacos?*

Sí, creo que los Estados deben intervenir más, aunque no esté muy de moda. La única solución es que el Estado investigue y, de hecho, los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU. investigan y descubren muchos de los medicamentos. Lo que ocurre es que cuando se descubren fármacos con fondos públicos se le ofrece la comercialización a una empresa privada que lo patenta. De esta forma, la sociedad puede estar pagando dos veces la investigación, cuando financia los institutos de salud y después, cuando paga el fármaco a un laboratorio que no fue el que lo investigó. En la Unión Europea (UE) hay mucha más sensibilidad porque todos los sistemas de salud de Europa están contruidos sobre la base de la redistribución y es el Estado el que asegura la asistencia.

*¿Qué opina de la posibilidad de que los medicamentos sean más caros en el mundo desarrollado para que puedan abarataarse en los países en desarrollo?*

Ese es un discurso en el que creo muy poco; es lo que quiere la industria, precios diferenciales para pagar caro aquí y barato allí. Cuando me hacen ese planteamiento, le digo a la industria que si se comprometiera a que los precios no fueran un céntimo más caros en los países pobres que en los ricos, ya habría un progreso grande. Muchos estudios demuestran que un antibiótico puede costar cinco veces más en Kenia que en París, de manera que la industria está fijando los precios mucho más altos en esos países porque no hay control; están interesados en un grupo muy pequeño de población, del 5% al 10% que son los que pueden pagar los medicamentos de su bolsillo, ya que no hay seguridad social ni reembolso. Hay una anarquía total. ¿Cuál es el precio de un medicamento en esos países? Es lo que la sociedad puede pagar.

*Muchas veces parece que patologías como el sida o la malaria, suponiendo un grave problema de salud mundial, son las únicas enfermedades importantes...*

Hay que tratar de políticas farmacéuticas. El hecho de hablar de acceso a antirretrovirales, o a fármacos contra la malaria o la tuberculosis sólo nos está distrayendo y forzando a centrarnos en 20 o 30 medicamentos. Pero ¿qué pasa con el resto? Todos los fármacos para enfermedades crónicas, cáncer, diabetes... En estos casos el problema es el mismo,

en los países en vías de desarrollo la gente no los puede pagar.

*¿Habrá que cambiar la política de entidades como la Fundación Gates para que sus donaciones fueran más equitativas entre las distintas enfermedades?*

Habría que exigir, y creo que hay tentativas en la nueva administración del Fondo Mundial contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria, que cualquiera de estas iniciativas millonarias no vayan sólo a abastecer de uno o dos medicamentos para un par de enfermedades; tienen que construir una política de medicamentos dentro de una política sanitaria, y no repartir tratamientos para una sola enfermedad.

*¿Cómo se puede incentivar a los laboratorios para que inviertan más en patologías poco rentables?*

Hay muchos mecanismos, como por ejemplo hacer que los ensayos clínicos, que son bastante costosos para la industria, los pagara el Estado. Eso abarataría los costes y sería incluso bienvenido por la industria. Habría que estimular todas las iniciativas paralelas al actual sistema de patentes; no reemplazarlo, pero hay que poner en marcha cualquier otro sistema que pueda funcionar, como, por ejemplo, dar un premio de varios millones de dólares a quien descubra un medicamento, y poner ese fármaco a disposición de los pacientes.

*¿Es una línea a seguir la política de Brasil de suspender las patentes para beneficiarse de los genéricos?*

Bueno, el caso de Brasil es muy particular porque tiene toda su industria farmacéutica nacional, y su política de importación de fármacos, centradas en objetivos de salud pública y desarrollo social. Es muy distinto al caso de la India, donde es un negocio como cualquier otro. En cambio, Brasil ha decidido que el medicamento es un bien social que debe estar accesible para todo el mundo. De hecho, podría exportar y no lo está haciendo porque no quieren hacer negocio.

*¿Debería la OMS disponer de una mayor capacidad coercitiva sobre los Estados?*

No estamos lejos, y me parece que este es el único futuro para la OMS. Seguir recomendando como en un sermón de iglesia no sirve para nada; la comunidad internacional tiene que darnos mecanismos de cumplimiento obligatorio, como ocurrió con la Convención sobre el Tabaco. ¿Por qué no hacerlo con la vacunación o el acceso a los medicamentos, o para investigar las enfermedades por las que la gente muere y enferma y no sólo las que van a tener un mercado potencial?

*¿Cómo se puede conseguir esto?*

Hacen falta incentivos. Hay miles de millones de dólares que la comunidad internacional está invirtiendo para aliviar enfermedades en los países pobres; ese es un incentivo importante para la industria.

*¿Obstaculiza mucho EE.UU. el acceso a medicamentos esenciales en países en desarrollo en aras de intereses comerciales?*

Esa es una pregunta un poco complicada para mí como funcionario de la OMS, pero creo que no es ningún secreto para nadie, como ha recordado Pascal Lamy—director general de la Organización Mundial del Comercio—, que lo grave en las relaciones con EE.UU. en materia de medicamentos es que no es el Gobierno el que está

hablando, sino la industria. Y es tan poderosa que consigue exigirle al propio Gobierno estadounidense algunas medidas para proteger sus intereses comerciales.

## América Latina

### **Argentina: BMS y didanosina para el HIV. Posible abuso de patente**

Editado por Boletín Fármacos de: Prohibido curar, lo que importa acá es el negocio, *Página / 12*, 23 de abril de 2007; Revocan fallo que impedía fabricar droga, *Agencia Federal de Noticias (DERF)*, 23 de junio de 2007.

A comienzos de 2007 un juez de la Justicia Nacional Civil y Comercial Federal dictó una medida cautelar en favor del laboratorio Bristol Myers Squibb (BMS). El fallo prohibía a los laboratorios nacionales producir y comercializar didanosina, un medicamento para pacientes con VIH-sida, aparentemente patentado por la empresa multinacional. Se temía que fuese el primer paso de una ofensiva mayor.

La decisión fue apelada, y finalmente a mediados de 2007 la Cámara Nacional de Apelaciones dejó sin efecto la medida cautelar. Además, se designó a un experto para estudiar el caso.

La controversia tiene origen en una licitación de diciembre de 2006, cuando el Ministerio llamó a un concurso para adquirir una partida de didanosina, uno de los 17 antirretrovirales que el Estado provee a los pacientes que carecen de cobertura social. A la licitación se presentó un único oferente, el laboratorio Richmond, de capitales nacionales. Pero su presentación fue impugnada por Bristol, que dice ser dueño de la patente de didanosina. Haciendo lugar a tal solicitud, el juez dictó la medida cautelar prohibiendo la fabricación local de la droga y su venta, con lo que dejó desierta la licitación.

En abril los laboratorios nacionales agrupados en la Cámara Industrial de Laboratorios Farmacéuticos Argentinos (Cilfa) y la Cámara Empresaria de Laboratorios Farmacéuticos (Cooperala) dieron al conflicto difusión pública, con una solicitada en la que condenaban el fallo judicial que, dijeron, “genera monopolios y pone en riesgo la provisión de medicamentos”. Desde Cilfa manifestaron que la sentencia del juez había sido y que el eje del recurso judicial es “el reclamo de que no se concedan patentes sin altura inventiva y que eso no sea utilizado luego ante la Justicia para constituir monopolios”.

En cambio, la Cámara Argentina de Especialidades Medicinales (Caeme), a la que pertenece Bristol, defendió la medida cautelar del juez: “Las patentes no generan monopolios; por el contrario, alientan la competencia por generar productos innovadores en beneficio de la sociedad”, señaló el organismo en una gacetilla distribuida a la prensa.

El Gobierno tomó el caso como un “abuso” que amenaza el sistema público de salud. Didanosina es una droga que en Argentina toma el 6% de los infectados con el virus (unos 1.800 pacientes). El entonces Ministro de Salud, Ginés González García, señaló que la decisión del juez sobre la didanosina obligaría al Estado a comprarle al solicitante de la medida cautelar, la totalidad de las dosis que necesita, la cual implicaba un mayor gasto ya que se trata de un laboratorio extranjero. Según informó, deberían gastar “2,5 millones de pesos más por año por la misma droga” que ya se fabricaba localmente.

Carlos Correa -profesor de la UBA y especialista en temas de Propiedad intelectual- explicó que la didanosina “no fue desarrollada por el laboratorio Bristol, sino por el Instituto del Cáncer de los EE.UU., que le otorgó a Bristol una licencia exclusiva para su comercialización. En el exterior, las patentes del producto ya han vencido. Lo que hicieron en la Argentina fue conseguir una patente registrando no la droga básica sino una forma particular que le dieron a la tableta de didanosina. Esa pequeña modificación les alcanzó para obtener derechos, con los que impiden la competencia de mercado y anulan la licitación del Ministerio”. “Estamos ante el caso de una patente cuya validez es dudosa, un uso que va más allá de lo que sería permisible”, puntualizó Correa. Para Correa, la medida cautelar se dictó además sin seguir el procedimiento que establece la ley: el juez no llamó a un perito de oficio sino que la otorgó en base solamente a lo que dijo el perito del laboratorio extranjero.

Hasta la década pasada, la ley argentina no reconocía patentes a los medicamentos, de manera que era posible que distintos laboratorios los fabricaran. Esto cambió drásticamente cuando el país adhirió a los compromisos surgidos de la Organización Mundial de Comercio. “El acuerdo internacional de propiedad intelectual de la OMC no permite excluir de la patente una serie de productos”, más allá de cuál sea el valor humanitario de su aplicación, explicó Correa. Se trata de condiciones “negociadas en el ámbito del GATT, entre los años 1986 y 1994, e impulsadas por los países desarrollados, con una fuerte presión de la industria farmacéutica y del software”.

El laboratorio BMS tiene antecedentes de abuso del sistema de patentes en EE.UU. En marzo del 2003, la Comisión Federal de Comercio (FTC) del gobierno norteamericano comunicó que el laboratorio tuvo que aceptar un arreglo extrajudicial millonario por prácticas dudosas. Lo que hizo Squibb fue obstruir durante la década de los ‘90 la venta de genéricos que competían con tres productos de gran venta del laboratorio: dos drogas oncológicas, Taxol y Platinol, y

el ansiolítico BuSpar. De acuerdo a la comisión, Squibb hizo esto para quedarse con un mercado de casi dos mil millones de dólares anuales. Estos medicamentos son muy caros y forzó a los pacientes a pagar sobreprecios de cientos de millones de dólares. La investigación de la FTC puso al descubierto que Bristol, entre otros trucos, le pagó US\$70 millones a otro laboratorio para que no pusiera en el mercado su genérico [a].

*Nota de los editores:*

- a. Ver “BMS paga 670 millones de dólares”, en la Sección Ética y Medicamentos del Boletín Fármacos 2003;6(2).

### **Brasil: Cuestionan la constitucionalidad de las patentes brasileñas de concesión retroactiva**

Claudia Jurberg, *Intellectual Property Watch*, 29 de enero de 2008

Organizaciones de la sociedad civil han manifestado sus dudas en torno a la constitucionalidad de ciertas disposiciones de la Ley de propiedad industrial de Brasil ante el Procurador General, Antônio Fernando Barros e Silva e Souza.

Los artículos 230 y 231 de la Ley 9.279/96 de Brasil instauraron un mecanismo de protección retroactiva conocido como “pipeline”, lo que posibilitó la aceptación y la aprobación de solicitudes de patente en campos tecnológicos no reconocidos hasta el momento, tales como el farmacéutico y de la alimentación, sobre la base de la fecha de la primera presentación de la solicitud de patente en un país extranjero. Según trascendió, dicha medida dio lugar a situaciones de monopolio en casos en que los productos ya se encontraban en el dominio público.

Algunos miembros de la sociedad civil alegan que este tipo de patente infringe el principio que hace valer la supremacía del interés público y de la búsqueda del desarrollo tecnológico y económico nacional sobre los derechos de propiedad intelectual. Es posible que en los próximos días el Procurador General de Brasil tome una decisión sobre esta cuestión. Si Barros consiente el planteamiento, lo presentará ante el Supremo Tribunal Federal, la instancia siguiente, que deberá pronunciarse sobre el fondo de la cuestión.

A fines de la década de 1990, en Brasil se habían solicitado 1.182 patentes a través del mecanismo de protección retroactiva. Cerca de un 45% de esas solicitudes provenía de EE.UU., un 13% del Reino Unido, un 10% de Alemania, un 9,6% de Japón y un 7,7% de Francia, según Lia Hasenclever, economista de la Universidad Federal de Río de Janeiro.

El mencionado mecanismo fue establecido en Brasil a través de la aplicación del Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de la Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) de 1994 de la Organización Mundial del Comercio (OMC), el cual contiene una cláusula que exige el reconocimiento de patentes farmacéuticas y de productos

alimentarios. El párrafo 1 del artículo 27 establece que es posible patentar todas las invenciones, sean de productos o procedimientos, en todos los campos de la tecnología, siempre que sean nuevas.

Brasil podría haber hecho uso, hasta el 2005, del período de transición concedido a los países en desarrollo en el marco de la adopción del Acuerdo sobre los ADPIC, pero se vio obligado a aplicarlo en 1997 debido a fuertes presiones.

En este contexto, se adoptó el mecanismo de protección retroactiva y el país permitió que se aceptaran y aprobaran solicitudes de patentes concernientes a campos tecnológicos no reconocidos hasta el momento, tales como el farmacéutico y de la alimentación. En el marco de dicho mecanismo, el Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INPI), la oficina de patentes brasileña, no realiza ningún análisis técnico de las solicitudes de patentes. Sin embargo, el INPI puede normalmente analizar el cumplimiento de los criterios de novedad, actividad inventiva y aplicación industrial.

Según Mauro Maia, abogado del INPI, el mecanismo de protección retroactiva ha significado grandes ganancias inusuales para las empresas farmacéuticas, gracias a los elevados precios y regalías. “La situación es escandalosa”, afirmó.

*Mecanismo de protección retroactiva: ¿Impulsor de mayores inversiones?*

Mediante la temprana aceptación del Acuerdo sobre los ADPIC, Brasil acordó reconocer las patentes de productos farmacéuticos y alimentarios antes del plazo exigido de 2005. En ese momento, el Gobierno entendía que las empresas multinacionales invertirían en investigación, tal como lo habían prometido. Sin embargo, la realidad demostró ser muy diferente, según señalaron algunos observadores. Las inversiones realizadas por las empresas multinacionales resultaron decepcionantes, sumado al hecho de que las patentes objeto de una concesión retroactiva imponen un costo elevado a la sociedad, concluyeron. Hasenclever aduce que el mecanismo de protección retroactiva es una “aberración”, ya que favorece a las empresas multinacionales en detrimento de la industria nacional.

Por otro lado, un vocero de la empresa farmacéutica Merck, Sharp & Dohme cuestionó dicha evaluación negativa y señaló a Intellectual Property Watch que en el transcurso de los últimos años la empresa había invertido aproximadamente US\$10 millones por año, destinados a la investigación en Brasil.

“Esta cifra es una de las más significativas en comparación con otras empresas farmacéuticas en Brasil y una de cinco en cuanto a las inversiones de Merck en el mundo”, afirmó.

Sin embargo, las organizaciones no gubernamentales (ONG) insisten en que las patentes en cuestión continúan siendo un problema. “Las patentes objeto de concesión retroactiva también vulneran el derecho adquirido de la colectividad al

retirar del dominio público aquellos conocimientos que pertenecen a todos, lo que una vez más es contrario al interés de la sociedad”, sostuvo Renata Reis, abogada de la Asociación Brasileña Interdisciplinaria de Sida, una ONG.

El caso de los medicamentos antirretrovíricos para los pacientes afectados por el VIH/sida constituye un buen ejemplo del perjuicio inherente al mecanismo de protección retroactiva, manifestaron los detractores. Brasil posee un programa nacional de lucha contra el SIDA muy respetado internacionalmente, que sirve de modelo para muchos otros países. Hasta 1990, existía una política que garantizaba el acceso a los medicamentos y el país contaba con la producción de antirretrovíricos. Tras la aplicación del mecanismo de protección retroactiva en 1997, este proceso se vio interrumpido prematuramente, sostuvo Hasenclever.

En Brasil, hay aproximadamente 600.000 personas infectadas por VIH/sida. Más de 200.000 reciben medicamentos gratuitos por parte del Gobierno. Maia explica el efecto de las patentes que son objeto de concesión retroactiva en los individuos infectados por VIH/sida mediante una ecuación. El Ministerio de Salud gasta aproximadamente US\$750 millones en 18 medicamentos para el tratamiento de pacientes con sida y el 80% de este presupuesto se destina únicamente a cuatro medicamentos protegidos por patentes concedidas de forma retroactiva.

En un estudio realizado por economistas de la Universidad Federal de Río de Janeiro, se calculó la eventual pérdida económica de la adopción del mecanismo de protección retroactiva en el caso de la adquisición de cinco antirretrovíricos entre 2001 y 2007. Los resultados revelaron que, debido a la concesión indebida de patentes en relación con estos medicamentos, el Gobierno brasileño pagó un costo adicional de \$420 millones en comparación con los precios mínimos establecidos por la OMS, y de \$519 millones en comparación con los precios mínimos establecidos por la ONG Médecins Sans Frontières.

Según Hasenclever, el margen calculado sobre la base de una regalía del 5% respecto de los cinco antirretrovíricos entre 2001 y 2007 sería de \$35,3 millones.

En la actualidad, Merck produce los antirretrovíricos efavirenz e indinavir únicamente. Si bien estos medicamentos se encuentran en la lista del Ministerio de Salud, dicha empresa no los vende actualmente al Gobierno.

El antirretrovírico efavirenz, para el que el Gobierno brasileño concedió recientemente una licencia obligatoria, está protegido por una patente objeto de concesión retroactiva (la primera solicitud de patente se presentó en 1992). En la actualidad, el genérico efavirenz se importa desde India.

Cuando la solicitud de patente se presentó en Brasil, ya no cumplía con el requisito de novedad, dado que la información sobre la invención había sido publicada cinco años antes. Si la patente no se hubiera beneficiado del mecanismo de concesión retroactiva, este ingrediente activo

podría haberse producido en presentaciones genéricas en Brasil, como es el caso de India. De no contar con dicho mecanismo, las patentes no protegerían estos productos, a pesar de que Brasil comenzó a conceder patentes en 1997.

Otros medicamentos fundamentales para tratar la epidemia del SIDA, tales como lopinavir/ritonavir, abacavir, nelfinavir y amprenavir, también recibieron protección mediante patentes concedidas de forma retroactiva, con lo cual se los retiró del dominio público sin previa evaluación del interés nacional. Asimismo, se concedió una patente de este tipo en relación con el medicamento imatinib (de nombre comercial Glivec) que se utiliza para el tratamiento del cáncer y de la hepatitis B.

Los presuntos daños a la salud pública que se desprenden del sistema de protección retroactiva no sólo hacen referencia al aumento de los costos, sino también a otros problemas, tales como la obstaculización de la producción local de medicamentos, los riesgos de escasez de suministros (como sucedió con el abacavir en 2007) y la deficiente calidad de los productos ofrecidos por las empresas titulares de patentes.

Respecto del cargo presentado por la sociedad civil ante el Procurador General de Brasil, Merck manifestó que no se atrevía a vaticinar el resultado. Sin embargo, la empresa farmacéutica considera que la ley de patentes constituye un instrumento importante a la hora de garantizar la capacidad de innovación y la inversión en investigación en un país.

*Artículos de la Ley de Brasil (traducción no oficial):*

\* Art. 230 de la Ley 9.279/96. Toda parte que goce de protección en virtud de un tratado o convenio en vigor en el Brasil podrá presentar una solicitud de patente relativa a sustancias, materiales o productos obtenidos por medios o procedimientos químicos así como a sustancias, materiales, mezclas o productos alimentarios o químico-farmacéuticos y medicamentos de todo tipo, incluidos sus respectivos procedimientos de obtención o modificación, en cuyo caso queda garantizada la fecha de la primera solicitud de patente presentada en el exterior, a condición de que su objeto no haya sido introducido en ningún mercado por iniciativa directa del titular o de terceros con su consentimiento, y de que terceros, en ese país, no hayan iniciado trámites serios y efectivos para la explotación del objeto de la solicitud o de la patente.

(1) La solicitud se presentará en el plazo de 1 (un) año a contar desde la fecha de publicación de la presente Ley y deberá indicar la fecha de la primera presentación en el exterior.

(2) Toda solicitud de patente presentada en virtud del presente artículo será publicada automáticamente, y toda parte interesada podrá formular comentarios en un plazo de 90 (noventa) días respecto de si la solicitud satisface las disposiciones del párrafo introductorio del presente artículo.

(3) Una vez verificado el cumplimiento de los artículos 10 y 18 de esta Ley y de las disposiciones establecidas en el presente artículo y comprobada la concesión de la patente en el país donde fuera presentada la primera solicitud, se

concederá la patente en el Brasil, tal como fuera concedida en el país de origen.

(4) En virtud del presente artículo, la patente concedida gozará de protección durante el período restante de protección en el país donde fuera presentada la primera solicitud, calculado desde la fecha de presentación en el Brasil y limitado al plazo estipulado en el artículo 40, sin aplicación de lo dispuesto en su “Párrafo único”.

(5) Todo solicitante que haya presentado una solicitud de patente que se encuentre en trámite relativa a sustancias, materiales o a productos obtenidos por medios o procedimientos químicos, y a sustancias, materiales, mezclas o productos alimentarios o químico-farmacéuticos y medicamentos de todo tipo, incluidos sus respectivos procedimientos de obtención o modificación, podrá presentar una nueva solicitud, conforme al plazo y a las condiciones establecidas en el presente artículo, adjuntando pruebas de haber desistido de la solicitud que se encuentra en trámite.

(6) Las disposiciones de la presente Ley se aplicarán, cuando así proceda, a la solicitud presentada y a la patente concedida en virtud del presente artículo.

\* Artículo 231 de la Ley 9.279/96. Toda persona de nacionalidad brasileña o domiciliada en ese país podrá presentar una solicitud de patente relativa a la materia a la que se refiere el artículo anterior, en cuyo caso se garantiza la fecha de divulgación de la invención, a condición de que su objeto no haya sido introducido en ningún mercado por iniciativa directa del titular o de terceros con su consentimiento, y de que terceros, en ese país, no hayan iniciado trámites serios y efectivos para la explotación del objeto de la patente.

(1) La solicitud se presentará en un plazo de 1 (un) año desde la fecha de publicación de la presente Ley.

(2) La solicitud de patente presentada en virtud del presente artículo será tramitada de conformidad con esta Ley.

(3) La patente concedida en virtud del presente artículo gozará de protección durante el período restante de protección de 20 (veinte) años, calculado desde la fecha de divulgación de la invención, que rige a partir de la fecha de presentación en el Brasil.

(4) Todo solicitante que haya presentado una solicitud de patente que se encuentre en trámite relativa a las materias a las que se refiere el artículo anterior, podrá presentar una nueva solicitud, conforme al plazo y a las condiciones establecidas en el presente artículo, adjuntando pruebas de haber desistido de la solicitud que se encuentra en trámite.

#### **Brasil, India y EE.UU.: Cuestionan patente de tenofovir**

Contribución de Judit Rius Sanjuan (Knowledge Ecology Internacional - [www.keionline.org](http://www.keionline.org) / [www.cptech.org](http://www.cptech.org))

El Ministerio de Salud Pública de Brasil ha declarado que tenofovir, el medicamento para el sida de Gilead Sciences, es de interés público. Esta declaración sugiere que no aceptará la solicitud de patente que la firma acaba de presentar en el país.

Brasil no es el único país que ha cuestionado la patente de tenofovir. En EE.UU. el 23 de enero de 2008, la Oficina de Patentes revocó cuatro patentes importantes de Gilead sobre tenofovir, pero el proceso legal está aun sin terminar. Para más información sobre este caso de puede consultar:

<http://www.pubpat.org/gileadhivaidstrug.htm> y <http://www.reuters.com/article/BIOTRX/idUSN2365231820080123>

En Brasil, el Grupo de Trabajo sobre Propiedad Intelectual (GTPI) y Farmaguinhos se opuso a la patente en noviembre de 2006. En India, se opuso la Red India de Personas con VIH/sida.

Se estima que unos 30.000 pacientes usan tenofovir en Brasil y que para el gobierno representa un gasto de US\$1387 por paciente/año.

Si en Brasil, las autoridades de salud no permiten que se patente tenofovir, el gobierno puede importar el medicamento o producirlo en el país. La noticia de prensa difundida por el gobierno indica que la empresa nacional Farmaghinhos producirá el medicamento. Para más información ver:

<http://www.agenciaaids.com.br/site/noticia.asp?id=9631>

#### **Colombia: ¿Más vergüenzas en propiedad intelectual?**

Luis Guillermo Restrepo Vélez [a], *El Signo Vital* (Colombia), Feb-Marzo de 2008

En el primer semestre de 2007, se publicó en el Signo Vital un artículo de mi autoría, titulado “Reforma de la Salud, TLC y Medicamentos” [a continuación reproducimos este artículo] en el que hice una revisión de la forma como el país ha construido y aplicado por décadas, medidas para lidiar con las imperfecciones del mercado farmacéutico, expresadas actualmente en la Política Farmacéutica Nacional, cuyos resultados aunque insuficientes, son tangibles y señalé que los compromisos contraídos por Colombia en el tratado de libre comercio negociado con EE.UU., de llegar a concretarse, pueden revertir esos avances en materia de salud pública al legitimar el aumento desmedido de incentivos ligados a la capacidad de pago del sistema de salud y de los individuos, con la idea de fomentar la investigación y el desarrollo de nuevos productos, de manera tal que afectarán el gasto de bolsillo de las personas y pondrán en peligro la viabilidad del sistema, aún con las reformas implementadas o con otras que en el futuro se puedan plantear.

En la edición siguiente, se publicó un artículo de Hernán Avendaño Cruz, Jefe de Estudios Económicos del Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, en el que hizo ingentes esfuerzos por explicar que las disposiciones en materia de propiedad intelectual negociadas en el TLC no modificaban la protección existente en Colombia desde 1994, cuyo impacto, según él, ya sería evidente en el país.

La norma a la que se refería es la Ley 170 de 1994, mediante la cual se confirmó el ingreso de Colombia al Acuerdo de Marrakech, por el cual se creó la Organización Mundial del Comercio, y que hace obligatorio el cumplimiento del Acuerdo sobre Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC). Los países pertenecientes a la Comunidad Andina de Naciones (CAN), adaptaron su legislación en materia de propiedad intelectual mediante la expedición de la Decisión 486 de 2000, cinco años antes de lo estipulado como plazo para hacer las adecuaciones necesarias en países como el nuestro para cumplir con lo pactado en el Acuerdo sobre los ADPIC.

Está claro que la industria farmacéutica multinacional se propone lograr medidas cada vez más favorables para los titulares de derechos de propiedad intelectual y permanentemente pone sobre la mesa sus requerimientos y le pide insistentemente al Representante Comercial de EE.UU. que presione a sus socios comerciales que les haga concesiones, bien sea como requerimiento para recibir o conservar preferencias arancelarias, o en el marco de las negociaciones de tratados bilaterales de libre comercio, en las cuales, cada nuevo tratado de EE.UU. eleva los estándares de protección obtenidos en el Acuerdo sobre los ADPIC y se convierte a su vez en el piso del siguiente.

Sin embargo, según el funcionario de comercio, “si la teoría de Restrepo relacionada con los nefastos impactos de las patentes sobre el acceso a los medicamentos y la producción de genéricos fuera cierta, la experiencia colombiana la habría demostrado de sobra. Lamentablemente para él, pero no para el país, la realidad derrumba sus argumentos”.

Lamentablemente para quienes defendieron a capa y espada el nocivo acuerdo al que se había llegado, pero no para el país, la discusión interna en EE.UU. y la renovada fuerza política del partido Demócrata dio como resultado la adopción de un Protocolo Modificadorio, que siendo aún gravoso para nuestros intereses, es menos lesivo que el texto al que originalmente adhirieron nuestros gobernantes.

El protocolo demostró que las disposiciones originales evidentemente tienen un impacto, como seguramente lo tendrán las contenidas en el propio protocolo, ya que si así no fuera, cualquier reforma sería innecesaria. Sólo que a juicio de los propios estadounidenses, el primer texto al que nos plegamos de forma tan entusiasta, rebasaba lo que razonablemente podrían esperar, porque hay que recordar que los demócratas no son hermanas de la caridad, como lo ha dicho el mismo Ministerio de Comercio, Industria y Turismo, pero tampoco parecen estar dispuestos a matar la gallina de los huevos de oro.

Y demostró también que el gobierno colombiano no utilizó todos los elementos que tenía a su favor en la negociación, porque en lugar de prestar atención a las discusiones de fondo sobre el balance entre propiedad intelectual y acceso a medicamentos y tecnologías en salud, y negociar por intereses como lo había dicho, terminó aceptando algo peor que las alternativas de que disponía y decidió bajar la cabeza

y aceptar lo que el poderoso le ofreció como tómelo o déjelo.

Por supuesto resulta vergonzoso sentirse mejor representado por los Demócratas de EE.UU. que por nuestros propios dirigentes, pero aquí no termina el asunto.

Hace poco, Perú presentó una propuesta de modificación de la Decisión 486 ante la Comunidad Andina de Naciones. La modificación pretende facilitar la entrada en vigencia del TLC con EE.UU., que para ese país ya fue ratificado por el Congreso de EE.UU.

Ocurre sin embargo, que miembros de la CAN son también Bolivia, que no negoció, Ecuador que se retiró al final, y Colombia, donde todavía falta a nivel interno, el concepto de la Corte Constitucional sobre la constitucionalidad del tratado y del protocolo modificadorio y en EE.UU., la aprobación del tratado por parte del Congreso.

Seguramente ahora el gobierno colombiano dirá que apoya la reforma de la Decisión 486 propuesta por Perú, teniendo en cuenta que el Protocolo Modificadorio es el mismo y que mientras más rápido se adelanten los cambios que nos están pidiendo, más posibilidades tendremos para que se apruebe prontamente el tratado en EE.UU. y entre en vigencia. Y muy probablemente añadirá que se trata simplemente de disposiciones optativas, que de ninguna manera afectan nuestro ordenamiento interno, ni el de los demás socios de la CAN y que no tendríamos ninguna razón para afectar negativamente al Perú, con una eventual negativa a la adopción de su propuesta.

Sin embargo, a pesar de los esfuerzos del gobierno para convencer a los congresistas estadounidenses de que aprueben el TLC con Colombia, el desenlace final permanece incierto y depende sobre todo de condiciones internas que no parecen ser las más favorables para que se haga realidad.

De continuar frente a la solicitud del Perú con la actitud sumisa del gobierno colombiano, develada por el Protocolo Modificadorio en propiedad intelectual, estaremos cada vez más cerca al peor de los mundos: padecer todas las desventajas de un TLC, representadas en un sinnúmero de concesiones, algunas de ellas consideradas excesivas por el propio EE.UU., y no gozar de ninguna de las ventajas de tenerlo.

Entre tanto, quienes sí se benefician de las concesiones, bien lo saben, y harán todo lo posible para seguir impulsando la rápida adopción de medidas que les sean favorables, usando para ello todo su poder, de manera directa e indirecta, con o sin TLC.

Ojalá que por el bien del país, esté equivocado.

*Nota de los editores:*

- a. Luis Guillermo Restrepo V. es Jefe del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia; Presidente del Colegio

Nacional de Químicos Farmacéuticos; ex negociador TLC con EE.UU., propiedad intelectual.

### **Colombia: Reforma de la Salud, TLC y Medicamentos**

Luís Guillermo Restrepo Vélez, *El Signo Vital / Assosalud*, Primer semestre de 2007

Las reformas a la seguridad social en salud, que probablemente estén dirigidas al cumplimiento de los compromisos que el país está a punto de contraer si el Congreso y la Corte Constitucional ratifican el tratado de libre comercio (TLC), firmado con EE.UU., pueden significar un retroceso de los logros obtenidos hasta el momento en materia de salud pública y medicamentos y una amenaza a la viabilidad misma del propio sistema.

Los mercados de medicamentos e insumos para la salud tienden a ser muy imperfectos, porque presentan condiciones inherentes a la fabricación de los productos y comportamientos comerciales en el sector, que limitan o impiden la competencia, existe una gran asimetría de información entre los oferentes y los usuarios, y los oferentes tienen capacidad para ejercer presión y determinar la demanda.

Antes de la promulgación de la Ley 100 de 1993, Colombia había recorrido un largo camino en la búsqueda de soluciones a estos problemas. En 1963, se adoptó una política de genéricos, con el propósito de disminuir los precios de los medicamentos por la vía de la promoción de la competencia, en el marco de la política de sustitución de importaciones y, a finales de la misma década, el Instituto de Seguros Sociales fue pionero en la selección de medicamentos a través de la adopción de un listado básico.

Ambas políticas, que persistieron en el tiempo con algunas modificaciones, sirvieron como ejes de la política farmacéutica adoptada por la Ley 100 de 1993: la selección, expresada en la definición de una lista de medicamentos esenciales (los del Plan Obligatorio de Salud) y en los mecanismos para asegurar su actualización permanente, y el estímulo a la competencia, expresada en la obligatoriedad de la prescripción y las transacciones de medicamentos utilizando su Denominación Común Internacional (DCI).

A pesar de que estas políticas no eran nuevas, tuvieron un fuerte impulso debido a que fueron definidas como herramientas centrales en el sistema, sobre las que las Aseguradoras desarrollaron su papel de agentes del paciente frente a las Instituciones Prestadoras de Servicios (IPS), amparados a su vez en la Comisión Técnica de Medicamentos del Consejo Nacional de Seguridad Social, que ejercía esta misma función frente a los médicos y a los productores de medicamentos e insumos, a través de la selección de los mejores medicamentos y procedimientos disponibles para la configuración del Plan Obligatorio de Salud.

Adicionalmente, la Ley 100 de 1993 creó un sistema de seguro para proveer el Plan Obligatorio de Salud (POS), que incluye los medicamentos, basado en aportes de aquellos con capacidad de pago, del sector productivo y del Estado, y subsidios a los que carecieran del mismo que, teóricamente, garantizaría el pago de los servicios de salud recibidos por cada habitante.

Igualmente, se dotó al país de instrumentos más eficientes que aquellos con los que contaba, para asegurar la calidad de los productos en el mercado.

Gracias a la aplicación de estas estrategias, los productores de medicamentos genéricos suministran cerca del 70% de las unidades del mercado, especialmente de los medicamentos esenciales y sólo unos 1.200 de los 20.000 con registro sanitario (cerca del 6%), son considerados como tales. Colombia es uno de los países latinoamericanos con menores precios promedio.

En diciembre de 2003, bajo la coordinación del Ministerio de la Protección Social, se elaboró un documento que recoge la Política Farmacéutica Nacional, cuyo propósito es optimizar la utilización de los medicamentos, reducir las inequidades en el acceso y asegurar la calidad de los mismos en el marco del Sistema de Seguridad Social en Salud.

A pesar de estos logros, las distorsiones del mercado farmacéutico y de insumos para la salud persisten. Teniendo en cuenta que evidentemente no puede generalizarse, se puede afirmar que las prácticas comerciales inadecuadas de muchas empresas productoras de este tipo de bienes, lejos de desaparecer se han sofisticado; ciertas empresas aseguradoras cumplen un papel de agencia desdibujado por situaciones como la integración vertical, la selección adversa de sus afiliados y los recortes de gastos a costa de servicios que los pacientes realmente necesitan; muchos profesionales de la salud, se apartan de la protección de la salud de sus pacientes en búsqueda de sus propios intereses; el papel del INVIMA, que aún no alcanza su pleno desarrollo como entidad sanitaria, se ve amenazado.

A este difícil panorama se suman ahora los compromisos adquiridos en los tratados de libre comercio, especialmente el suscrito con EE.UU., que hacen temer incluso un retroceso en el terreno ganado en busca del propósito de la Política Farmacéutica Nacional, al relegar a un segundo plano el tema de la salud pública, haciendo primar los intereses comerciales.

De entrar en vigencia el TLC con EE.UU., Colombia tendrá que implementar una serie de medidas que ampliarán el número de productos que es posible proteger mediante patentes, posibilitarán el alargamiento de las mismas más allá de los 20 años pactados en el seno de la Organización Mundial del Comercio y reducirán la capacidad del Estado para utilizar medidas que permiten limitar estos derechos, así como los conferidos por las marcas, con el fin de proteger la salud pública. También obstruirán la capacidad del Gobierno para mantener un sistema de control de precios efectivo, dado que desde la perspectiva de las industrias

multinacionales, estos sistemas constituyen una forma de expropiación indirecta, susceptible de ser demandada como una forma de anulación y menoscabo de los beneficios esperados de la aplicación del tratado.

Todas estas medidas, se traducen finalmente en exclusividad para la comercialización o en posiciones dominantes en el mercado, que disminuyen los niveles de competencia incidiendo no sólo en los precios, sino también en el uso adecuado de los mismos, al propiciar la asimetría de información.

Debido a los incentivos creados a través del sistema, el paciente deja de ser un fin en sí mismo para convertirse en el medio a través del cual fluyen los recursos entre los diferentes actores del mercado de la salud, especialmente hacia los productores de medicamentos e insumos, generando profundos cuestionamientos éticos e inquietudes sobre la constitucionalidad de estas medidas.

El Gobierno colombiano acaba de firmar un TLC en términos muy cercanos a los requeridos por el Representante Comercial de EE.UU., que reflejan muy bien las aspiraciones de la industria farmacéutica multinacional con sede en ese país, defendidas con el argumento de que el hallazgo de nuevas entidades químicas, para tratar enfermedades emergentes o ya existentes, enfrenta dificultades debido a la ausencia de incentivos suficientes para enfrentar los riesgos de la investigación, las medidas de regulación sanitaria, el control de precios y la competencia de los genéricos, a pesar de que es uno de los sectores productivos más rentables del mundo y que dedica la mayor parte de los ingresos reinvertidos a la publicidad y el mercadeo y no a la investigación y el desarrollo.

Aparte del control de precios, que ha sido duramente atacado por la industria multinacional, no se plantea ninguna fórmula distinta a pagar elevados precios, para hacer que los medicamentos efectivamente lleguen a toda la población, con dinero que se proyecta obtener de los beneficios del tratado comercial.

El Gobierno colombiano, que accedió a un capítulo de propiedad intelectual con EE.UU. que, en el mejor de los casos, puede calificarse de cuestionable, ha propuesto una serie de medidas internas para enfrentar los retos que se avecinan, algunas de ellas, dentro del contexto de la reforma de la salud y otras por vías diferentes, como el Consejo Nacional de Política Económica y Social (CONPES):

- Aumentar un punto en la cotización del régimen contribuyente para salud
- Declarar a los hospitales zonas francas
- Utilizar la estrategia de subsidios parciales
- Fortalecer al INVIMA (especialmente para cumplir con requerimientos relacionados con medidas sanitarias y fitosanitarias para la exportación de carne y leche)

Estas medidas pueden aumentar los recursos para el sistema y facilitar las relaciones comerciales, pero no parecen ser un buen remedio contra la inequidad, en cambio sí auguran una

concentración de capitales y de recursos para una minoría que puede pagar de su bolsillo o beneficiarse de la socialización de los gastos.

En conclusión, los compromisos adquiridos por el país, especialmente en materia de propiedad intelectual, en el marco de los tratados de libre comercio, y principalmente en el negociado entre Colombia y EE.UU., pueden revertir los avances que el país ha realizado durante más de 40 años para lidiar con las “imperfecciones” del mercado farmacéutico, al legitimar el aumento desmedido de incentivos ligados a la capacidad de pago del sistema de salud o de los individuos, con la idea de fomentar la investigación y el desarrollo de nuevos productos.

Esta situación puede poner en riesgo (como de hecho ya lo está haciendo no sólo en Colombia sino en el propio EE.UU.) la viabilidad financiera del sistema actual, o de cualquier reforma que se realice en el futuro.

*Nota:*

- Luis Guillermo Restrepo V. es Jefe del Departamento de Farmacia de la Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia; Presidente del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos; ex negociador TLC con EE.UU., propiedad intelectual.

### **Colombia: La constitucionalidad del TLC divide a expertos**

*Portafolio*, 11 de marzo de 2008

Un nuevo debate quedó planteado en la Corte Constitucional que estudia el Tratado de Libre Comercio (TLC) con EE.UU.: ¿qué ocurriría si el alto tribunal no respalda una norma del acuerdo o de su Protocolo Modificatorio, firmado en Washington el 28 de junio del 2007? Esta pregunta abrió un debate ante la Corte en desarrollo de la etapa de intervenciones de los ciudadanos, los cuales se mostraron divididos sobre la constitucionalidad del pacto comercial.

La controversia se produjo ante la Corte a raíz de un escrito presentado por el ex ministro Juan Carlos Esguerra al defender el TLC, y en particular el Capítulo 16, relativo al tema de los derechos de propiedad intelectual, en nombre de la organización gremial Asociación de Laboratorios Farmacéuticos de Investigación, AFIDRO.

Según Esguerra, en distintos foros se ha venido ventilando la idea de que, no obstante resultara inconstitucional alguna de las disposiciones del TLC, el Gobierno de Colombia podría ratificarlo al formular las reservas que llegara a ordenarle la Corte Constitucional.

Esguerra asegura “que el TLC no admite reservas por ser un tratado bilateral. En efecto, de las disposiciones de la Convención de Viena sobre el Derecho de los Tratados y de las de nuestra Constitución Política se desprende con meridiana claridad que la formulación de reservas y

declaraciones interpretativas sólo cabe respecto de tratados multilaterales”.

De inmediato, gremios del sector de medicinas le respondieron a Esguerra ante el alto tribunal al advertir su desacuerdo con esta tesis. El Gobierno, a su vez, indicó que el tema de las reservas no se incluyó en los textos de las leyes aprobatorias del TLC.

La polémica plantea, en la práctica, la perspectiva de qué debe hacer el Gobierno si la Corte le formula reparo a una norma del acuerdo bilateral: ¿Ratificar el acuerdo con reservas? ¿Sería necesario renegociar aquellos puntos objeto de reproche por parte de la Corte?

Para Esguerra, es evidente que, por definición y por naturaleza, un tratado bilateral contiene los acuerdos entre dos partes respecto de una serie de derechos y obligaciones recíprocas. Otra cosa opina el ex magistrado Eduardo Montealegre Lynett, quien estima que no es absoluta la tesis según la cual los tratados bilaterales no admiten reservas.

En su opinión, el Congreso de la República y la Corte Constitucional, en ejercicio de sus funciones, pueden utilizar las reservas y las declaraciones interpretativas frente a los tratados bilaterales.

Entre los argumentos figura, además, el de la impugnación al TLC por falta de consulta previa a los grupos étnicos colombianos y la falta de participación ambiental planteado por la ciudadana Martha Isabel Gómez Lee, y controvertido por el Gobierno.

Con todo, en el caso colombiano, la Corte será la que diga la palabra final sobre la constitucionalidad del TLC, así como si hay lugar o no a reservas en un tratado bilateral y cuáles serán los efectos de sus fallos en esta materia. Por lo pronto, la polémica está abierta.

### **Colombia: Respaldo con reparos formuló la Procuraduría al TLC con EE.UU.**

*El Tiempo*, 11 de marzo de 2008

El Ministerio Público le solicitó a la Corte Constitucional que lo considere ajustado a la constitución, salvo los capítulos relacionados con propiedad intelectual y telecomunicaciones.

Después de varios meses de espera, el Procurador Edgardo Maya Villazón radicó en la Corte su análisis sobre el acuerdo comercial, el más importante suscrito por el país en toda su historia.

De entrada, advierte Maya que difícilmente puede haber equidad en un arreglo entre una superpotencia y una nación en desarrollo.

Por eso, señala que no puede propiciarse “el apresuramiento de la liberalización comercial total e inmediata”, ante las

grandes dificultades que debe afrontar el país vulnerable. Atrasos en infraestructura y las grandes distancias entre las áreas de producción y los puntos de embarque son algunos de los flancos débiles que, según el análisis de la Procuraduría, deben considerarse.

De acuerdo con Maya, hay tal desproporción entre las dos economías que si “solo estuviera en consideración la situación de asimetría, bastaría para el Ministerio Público pedir la inexecutable del acuerdo con base en que no pueden recibir igual trato dos países tan distintos, porque se estaría ante el desconocimiento del principio de igualdad”.

Sin embargo, y considerando la importancia que para el país tiene el acceso a los mercados norteamericanos, el Ministerio Público optó por recomendar la aprobación, sin reserva del derecho a oponerse “cuando determinadas disposiciones del acuerdo o de su protocolo modificatorio sean ostensiblemente injustas en materia comercial para Colombia o generen incertidumbre jurídica en asuntos fundamentales”. Eso es lo que consideró, precisamente, para la mayoría de dos capítulos y una buena parte de otro.

#### *Los reparos*

Según la Procuraduría, en materia formal, la Ley 1.143 de 2007 (que aprobó el tratado, sus cartas adjuntas y sus entendimientos) cumplió con el trámite en el Congreso para su aprobación.

Sobre el capítulo 16, que regula la propiedad intelectual, advierte que no hay disposiciones que protejan el acceso de toda la población a este bien colectivo y que, además, “retrasa las posibilidades de desarrollo” al imponer protecciones de hasta 70 años en algunos casos.

Según la Procuraduría, la referencia a servicios públicos de telecomunicaciones en el capítulo 14 vulnera la igualdad, la equidad, la reciprocidad y la seguridad jurídica de las empresas colombianas que quieran prestar sus servicios en territorio de EE.UU., que estarían sujetas a las regulaciones de cada uno de los estados de la Unión y en algunas localidades.

A su juicio, además, es inaceptable la cláusula sobre prácticas anticompetitivas. Según el acuerdo, se considera práctica anticompetitiva, por la parte colombiana, “no poner a disposición en forma oportuna a los proveedores de servicios públicos de telecomunicaciones (de los Estados Unidos) información técnica sobre instalaciones esenciales y la información comercialmente relevante que estos necesiten para suministrar servicios públicos de telecomunicaciones”.

“Lo pactado en el artículo 14 está encaminado a un intento de toma hostil del mercado de los servicios públicos de telecomunicaciones de Colombia, ya no mediante ofertas económicas irrecusables sino por la vía de la imposición normativa utilizando el derecho internacional como vehículo para dicho propósito”, concluyó la Procuraduría.

El Procurador también señala que hay una diferencia sustancial entre la definición de territorio colombiano en el

acuerdo y la que establece la Constitución. En el TLC se excluye el subsuelo, el segmento de la órbita geostacionaria, el espectro electromagnético y el espacio en donde actúa.

“Esta exclusión implica que el país no ejercería soberanía sobre estos elementos, por lo que se debe condicionar la definición a lo que señala el artículo 101 de la Carta Política de 1991”.

Y agrega: “La cláusula de seguridad esencial, contenida en el subpárrafo (b) del artículo 22.2 del acuerdo, suscita dudas de orden constitucional en materia de soberanía. Puede interpretarse como una manera de comprometer nuestros intereses generales al respetar los de la otra parte. Su interpretación pudiera permitir hasta la práctica de acciones militares sobre territorio de nuestro país sin control alguno, comprometiendo la función del Ejecutivo en defensa de la independencia e inviolabilidad del territorio y la función del Consejo de Estado para pronunciarse previamente a la autorización de tránsito de tropas extranjeras en el territorio nacional”.

Ahora, la Corte Constitucional tendrá un plazo máximo de 90 días para decidir si la Ley que aprobó el TLC con EE.UU. es o no ajustada a la Constitución.

### **Por Colombia, Bush desafía al Congreso**

*La Nación* (Argentina), 8 de abril de 2008

En una iniciativa sin precedente que provocó indignación entre los líderes del Partido Demócrata, el presidente norteamericano, George W. Bush, envió ayer al Congreso de manera unilateral el Tratado de Libre Comercio (TLC) con Colombia al alegar que se trata de una decisión de “seguridad nacional” para una “zona crítica”.

Sin un acuerdo previo con el Congreso, la medida de Bush irritó a los demócratas, que tienen el control del Senado y de la Cámara de Representantes. Los dirigentes advirtieron que la maniobra del presidente condenaba al fracaso el tratado negociado hace más de un año y medio.

Mientras Harry Reid, líder de la mayoría en el Senado, calificó la decisión de Bush como “una falta de respeto hacia el Congreso”, la presidenta de la Cámara de Representantes, Nancy Pelosi, dijo que se trataba de una acción “contraproducente, que sólo pone en riesgo la aprobación [del tratado]”.

Por su parte, la senadora y aspirante presidencial demócrata Hillary Clinton dijo ayer estar “decepcionada” con la decisión de Bush y reiteró que votará en contra del TLC.

“He dicho de manera consistente durante varios meses que me opongo a firmar cualquier tratado de comercio con Colombia mientras continúe la violencia contra los sindicalistas”, dijo Clinton. Los demócratas se oponen al TLC porque consideran que Colombia no ha hecho lo

suficiente por los sindicalistas y defensores de los derechos humanos.

Acompañado por su gabinete, Bush dijo ayer que Colombia no sólo encara las amenazas del terrorismo y el narcotráfico de las Fuerzas Armadas Revolucionarias de Colombia (FARC), sino también “un régimen hostil y antiestadounidense en Venezuela”, cuyo presidente “se ha entrevistado con líderes terroristas de las FARC”.

#### *Nota de los editores:*

- Para más información sobre el TLC de EE.UU. con los países andinos ver “La situación actual de los Tratados de Libre Comercio en Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica” en la Sección de Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(5).

### **Colombia: Alerta de farmacéuticas nacionales por acuerdo comercial con cuatro países europeos**

Editado por Boletín Fármacos de: *El Tiempo* (Colombia), 29 de enero de 2008.

Lo que se convenga con Islandia, Liechtenstein, Noruega y Suiza en términos de patentes para medicamentos se extenderá al TLC con EE. UU., advierte el gremio de los laboratorios locales.

La Asociación Europea del Libre Comercio (AELC o EFTA por sus siglas en inglés) propone que haya patentes para las invenciones en todos los campos tecnológicos y que Colombia se comprometa a hacer su mejor esfuerzo para que se patenten plantas. Actualmente Colombia solo reconoce la propiedad intelectual sobre productos y procedimientos, no sobre usos, métodos de uso, plantas ni animales.

Los cuatro países europeos demandan, igualmente, que se compense al titular de una patente por el tiempo transcurrido entre su solicitud y el visto bueno para comercializar un medicamento, incluidas las demoras originadas por quien pide la protección. Esto podría hacer que el tiempo efectivo de vigencia de los derechos de una patente supere los 20 años que se otorgan actualmente.

“La aspiración de la AELC es absurda y debió ser rechazada de plano por el Gobierno”, opinó el presidente de ASINFAR, Alberto Bravo, quien advirtió que todo lo que se le conceda a ese grupo de naciones se extenderá automáticamente al TLC firmado con EE.UU., en virtud de la “cláusula de nación más favorecida” de la Organización Mundial del Comercio (OMC).

El vicepresidente de Tecnoquímicas, Emilio Sardi, ya había dicho que las multinacionales tratarían de obtener “por la puerta trasera” de otros tratados lo que no consiguieran en el TLC con EE.UU.

En cuanto a la protección de los datos de prueba, que se traduce en la imposibilidad de que el INVIMA le autorice a

un tercero la comercialización de un fármaco con base en información científica suministrada previamente por el laboratorio que lo inventó, la AELC pide que sea por lo menos de cinco años. Según ASINFAR, si el Gobierno acepta las propuestas de la AELC se levantará un muro para el desarrollo de la industria de genéricos y se obstaculizará el acceso de la población a las medicinas. Como en estos y otros puntos sensibles no se ha sellado un acuerdo entre Colombia y las cuatro naciones europeas, está prevista una mini ronda de negociación en Ginebra (Suiza) del 13 al 15 de febrero.

*Nota de los editores:*

- Recomendamos leer “Acuerdo CAN-UE: La Hecatombe”, de Germán Holguín Zamorano en la Sección Ventana Abierta de este número del Boletín Fármacos.

**Costa Rica: Se aprueba ley de patentes requerida para el TLC con EE. UU.**

Editado por Boletín Fármacos de: Irene Vizcaíno, Farmacéuticos y Comex concilian por ley de TLC, *La Nación* (Costa Rica), 10 de noviembre de 2007; Costa Rica aprueba cuarta ley de implementación de TLC con EE.UU., *EFE*, 13 de marzo de 2008.

El Congreso costarricense aprobó en segundo debate una nueva Ley de Marcas y Patentes, que se convirtió así en el cuarto proyecto de un total de 12 que deben ser ratificados para que entre en vigencia el Tratado de Libre Comercio con EE.UU., según informó la Asamblea Legislativa. Según un comunicado oficial, la nueva ley se aprobó el 12 de marzo en el seno de una Comisión Plena, integrada por 19 legisladores y que tiene potestad de ratificar leyes.

De los 14 congresistas que participaron en la sesión, nueve votaron a favor y cinco en contra del proyecto, con lo que, tras su publicación en el diario oficial “La Gaceta”, se convertirá en ley de la República.

La Ley de Marcas y Patentes introduce cambios en los procedimientos de registro y protección de la propiedad intelectual de bienes y servicios, por lo que los diputados del opositor Partido Acción Ciudadana (PAC) sostienen que “solo beneficia a las grandes compañías transnacionales”.

Con la aprobación de esta ley, se reduce a ocho el número de proyectos pendientes en la agenda de implementación del TLC, sin los cuales el tratado no puede entrar en vigencia en el país centroamericano. Según el texto original del acuerdo, esta legislación debía ser aprobada antes del 29 de febrero pasado, pero ante la fuerte oposición y el lento avance legislativo, Costa Rica se vio obligada a solicitar una prórroga de seis meses a EE.UU. y los demás países signatarios del tratado.

Entre las leyes pendientes de aprobación se encuentran los proyectos más polémicos a lo interno del país, como la

apertura de los monopolios estatales de telecomunicaciones y seguros.

*Acuerdo previo con las farmacéuticas locales*

Representantes de la industria farmacéutica y del Ministerio de Comercio Exterior (COMEX) lograron a fines del 2007, conciliar diferencias sobre el proyecto de reforma a la Ley de Patentes. La Asociación de la Industria Farmacéutica Nacional (ASIFAN) había denunciado que COMEX intentaba modificar temas que previamente habían sido negociados sobre ese proyecto de ley.

Según ASIFAN, la negociación se llevó a cabo para buscar mecanismos que mitiguen los efectos del TLC sobre la producción de medicamentos genéricos en el país. “COMEX trajo un texto sustitutivo pero lo introdujo con un goteo de mociones con prerrogativas que favorecen a las multinacionales”, se quejó Álvaro Camacho, presidente de ASIFAN.

El cambio que más les preocupaba era la extensión del plazo de protección de las patentes. De acuerdo con convenios internacionales los derechos de patentes tienen una protección de 20 años a partir de la inscripción o presentación internacional. La moción pretendía que el plazo comenzara a correr cuando la patente estuviera inscrita en todos los países que al dueño de la patente le interesaba.

“Es decir, la misma patente es para toda Centroamérica y otros países del mundo, pero en Costa Rica se alargaría”, agregó Lineth Fallas, abogada de la asociación.

Tras el encuentro entre las partes, el Ministro de Comercio Exterior, Marco Vinicio Ruiz, aseguró que llegaron a acuerdos en tópicos fundamentales. Especificó que en el tema de registro de patentes se usarán los plazos tal y como están indicados en el Convenio de París y en el Tratado de Cooperación de Patentes. Es decir, tal y como se negoció inicialmente.

**México: Senadora pide que se liberen patentes de antirretrovirales**

Editado por Boletín Fármacos de: Se deben liberar patentes de antirretrovirales: senadora, *Agencia NotieSe*, 3 de abril de 2008.

Liberar los 31 medicamentos contra el VIH que actualmente se encuentran en el cuadro básico de patentes fue el exhorto que ayer hizo en tribuna la senadora Claudia Corichi García al Secretario de Salud, José Ángel Córdova Villalobos.

La integrante del Partido de la Revolución Democrática presentó un punto de acuerdo, en el que argumentó que uno de los principales problemas que hoy día enfrentan, tanto el gobierno mexicano, como las personas que viven con VIH/sida, es el alto costo de los medicamentos. “Las empresas justifican los precios elevados, so pretexto de recuperar lo invertido en su desarrollo”.

La importancia de su exhorto, señaló, está en lograr que la administración pública federal y las de los estados consigan, en coordinación, disminuir los costos de los medicamentos y ampliar su cobertura.

Corichi García se basó en el artículo 77 de la Ley de la Propiedad Industrial, el cual prevé que cuando existan causas de emergencia o de seguridad nacional, tales como enfermedades graves, se “determinará que la explotación de ciertas patentes se haga mediante la concesión de licencias de utilidad pública, en los casos en que, de no hacerlo así, se impida, entorpezca o encarezca la producción, prestación o distribución de satisfactores básicos o medicamentos para la población”.

En este sentido, afirmó la perredista, el Consejo de Salubridad General, presidido por Córdova Villalobos, tiene que hacer la “declaratoria de atención prioritaria, por iniciativa propia o a solicitud por escrito de instituciones nacionales especializadas en la enfermedad”.

Después de esto, las empresas farmacéuticas podrán solicitar la concesión de una licencia de utilidad pública ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, quien la podrá otorgar previa audiencia de las partes. En este proceso, la

Secretaría de Salud tendrá la capacidad de fijar las condiciones de producción, calidad, duración y campo de aplicación de tal licencia, además de la capacidad técnica del solicitante, explicó.

Finalmente, “el Instituto establecerá, escuchando a ambas partes, un monto razonable de las regalías que corresponden al titular de la patente”, agregó.

La legisladora del Sol Azteca también citó la recomendación número ocho de la Declaración de Bahía, en la cual la Red de Mujeres Parlamentarias de la Confederación Parlamentaria de las Américas comprometió en 2006 a los países miembros, entre ellos México, a estudiar la posibilidad de rechazar la exclusividad de los derechos sobre los medicamentos antirretrovirales que forman parte del cuadro básico de salud. Asimismo, el texto menciona que Brasil es un ejemplo “eficaz” de que tal decisión gubernamental se puede implementar en otras naciones latinoamericanas.

La propuesta se puede consultar en:

<http://www.senado.gob.mx/gace.php?sesion=2008/04/01/1&documento=67>

## Europa

### **España y otros países europeos: Los últimos casos de litigios por patentes**

Editado por Boletín Fármacos

Como ya hemos comentado en reportes anteriores [a] la situación de los litigios por casos de invalidación de patentes o supuestas infracciones de una patente por uso sin autorización del titular, se hace cada vez más compleja. En España, los laboratorios innovadores se enfrentan a un futuro difícil. De una parte, como sucede a nivel mundial, los productores de genéricos desean vender las versiones genéricas de varios de sus supermedicamentos (o blockbusters, es decir medicamentos que generan ventas de US\$1.000 millones al año) que van a perder la protección en los próximos cinco años. Pero además deben enfrentar las políticas del gobierno español para reducir la factura en medicamentos y el ritmo descendente de introducción de novedades (en 2006, según un informe del Colegio Oficial de Farmacéuticos, se aprobaron en España 18 nuevas moléculas, de las que sólo cuatro ofrecían una “innovación importante o excepcional”) [1].

En España el conflicto por patentes entre las empresas innovadoras y las de genéricos responde además a una situación jurídica particular. Con motivo de la adhesión a la Comunidad Económica Europea en 1986, España modificó su legislación nacional sobre patentes. La reforma incluyó una cláusula de reserva temporal que excluyó de protección a los productos químicos y farmacéuticos hasta octubre de 1992.

Hasta 1992, en España no estaba permitido patentar un medicamento, lo único que se podía patentar era su proceso de fabricación y las demás compañías podían elaborar los mismos productos mientras que usaran un procedimiento diferente. En Europa, en cambio, ya estaba vigente la patente de producto [b]. Algunas empresas farmacéuticas adquirieron en la Oficina Europea de Patentes (OEP), patentes de producto para toda Europa, incluyendo España, aunque las patentes europeas de productos farmacéuticos concedidas hasta de octubre de 1992 no tenían reconocimiento en España.

Como consecuencia de la cláusula de reserva, hasta el año 2012 algunos medicamentos gozan de protección de patente de producto en Europa, pero no en España, pudiendo aparecer, por lo tanto, su genérico en España pero no en Europa.

El 1º de enero del 1996 entró en vigor para España el Acuerdo de la OMC sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (Acuerdo sobre los ADPIC) que establece unas normas mínimas de protección para todos los países miembros.

La interpretación de los artículos 27 y 70 del Acuerdo sobre los ADPIC protagonizan la polémica. La industria farmacéutica innovadora mantiene que el Acuerdo sobre los ADPIC altera el sistema jurídico de patentes en España, derogando la cláusula de reserva. Las empresas farmacéuticas innovadoras han invocado dicho acuerdo internacional para defender con retroactividad la validez de sus patentes de producto que adquirieron en OEP antes de

1992. Ante este intento de adquirir retroactivamente los derechos de exclusividad, los fabricantes de genéricos y los innovadores han presentado demandas ante los tribunales.

La controversia afecta a unos quince fármacos cuyas patentes expiran entre 2008 y 2012, y que en España la facturación conjunta ronda los 1.600 millones de euros [2]. En las últimas sentencias, la interpretación retroactiva del ADPIC en España dando validez a las patentes solicitadas antes de 1992 no es unánime. Igualmente es importante tener en cuenta que los fallos son casi todos de primera

instancia o se encuentran en etapa de apelación, por lo que es posible que pueda haber luego otras conclusiones [3].

Las grandes farmacéuticas Eli Lilly y Pfizer tienen a favor sentencias que reafirman la validez de las patentes de olanzapina y atorvastatina. Merck recibió dos fallos favorables para los casos de losartán + hidroclorotiazida y losartán monodroga; y en otro resultó beneficiado el productor de genéricos. Janssen Pharmaceutica por el momento no logra hacer prevalecer en España su patente sobre risperidona. Alpha Wasserman tampoco lo ha logrado para calcitonina.

**Tabla 1: Algunos casos de litigios por patentes en España**

Laboratorio “innovador”	Laboratorio/s productor de “genérico”	Principio activo sobre el que se debaten patentes
(+) Eli Lilly	Cinfa, Kern Pharma y Alter	olanzapina
(+) Pfizer	Ratiopharm Cinfa, Kern, Alter y Belmac Ranbaxy	atorvastatina
(+) Merck	Ratiopharm y LICONSA (grupo Chemolberica)	losartán + hidroclorotiazida
(+) Merck	ChemoIberica y Química Sintética	losartán monodroga
Merck	(+) Stada	losartán monodroga
Janssen Pharmaceutical (del grupo Johnson&Johnson)	(+)Alter, Ratiopharm y Stada	risperidona
Alpha Wasserman	(+) Valeant Pharmaceutical Iberica	calcitonina

Referencia: (+) indica para cual de los laboratorio en conflicto va a favor el proceso judicial.

Cinfa, Kern Pharma y Alter demandaron a Eli Lilly para que se les permitiera la fabricación de la versión genérica de olanzapina, un supermedicamento que Lilly comercializa desde 1997 como Zyprexa y que sólo en España le permitió facturar 135 millones de euros en 2007. Lilly solicitó la patente como producto en 1991, pero no se concedió hasta agosto de 1995, es decir antes de la aplicación del ADPIC. Los productores de genéricos se basaban en dos argumentos: por un lado, que utilizaban otro procedimiento de fabricación, y además solicitaban la nulidad de la patente que Lilly dice tener. En noviembre de 2006 un juzgado de Barcelona desestimó las dos demandas de las compañías genéricas y reconoció, con efecto retroactivo, la validez de la patente del producto que Lilly había obtenido en la OEP [4,5].

Esta resolución judicial fue apelada y mientras se esperaba la sentencia de la Audiencia provincial de Barcelona, tuvo lugar un segundo capítulo de este litigio por olanzapina. En julio de 2007, varias compañías de genéricos (Lesvi, Kern Pharma, Qualigen, Stada y Raga) solicitaron a la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) la autorización para registrar olanzapina. En aquel momento, el presidente de Lilly en España, Javier Ellena, advirtió que si bien la ley permite a los fabricantes de genéricos presentar a registro la versión genérica de olanzapina para obtener una aprobación

técnica por parte del Comité de Evaluación de Medicamentos de Uso Humano (CODEM), en ningún caso les permite comercializarlas, ya que Lilly cuenta con una “patente europea de producto” que tiene vigencia hasta 2011 –como además había ratificado el juzgado de Barcelona-. A pesar de la advertencia de Lilly, la Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos fijó precio y reembolso para los primeros genéricos de olanzapina, último paso en el proceso de autorización de comercialización [6,4].

Ante esta situación, la filial española de Lilly interpuso una demanda contra estas compañías. Antes del receso vacacional de agosto de 2007, y por presunta vulneración de la patente, el Juzgado nº 1 de lo Mercantil de Barcelona dictó una medida cautelar que prohibía, de forma temporal, la fabricación y comercialización de los genéricos de olanzapina [6,4]. La decisión, en lineamiento con lo dispuesto en noviembre de 2006, afirmaba que “mientras no se declare su nulidad, ciertamente Lilly tiene el derecho a ejercer el derecho de exclusividad que su patente le otorga”. La Asociación Española de Fabricantes de Sustancias y Especialidades Farmacéuticas Genéricas (AESEG) se defendía señalando que la resolución se tomó de urgencia por la proximidad de las vacaciones, que no es definitiva y que al juez le faltaba escuchar a los fabricantes de genéricos y ver las alegaciones a la medida [5]. Sin embargo, el 17 de

enero de 2008 llegó la sentencia favorable a Lilly de la Audiencia provincial de Barcelona, que impedirá a las farmacéuticas genéricas fabricar la versión genérica de olanzapina hasta abril de 2011. Ahora la sentencia puede ser apelada ante el Tribunal Supremo [7].

En España tres sentencias han declarado la aplicación de ADPIC a la patente que se le concedió a Pfizer en 2001 por atorvastatina, y que expiraría en julio de 2010. Por un lado, en el juicio con Ratiopharm, ya se han expresado un juzgado madrileño en primera instancia (diciembre de 2005), uno de apelación (octubre de 2006) y el Tribunal Supremo que lo inadmitió [2]. El otro pleito en el que ha salido favorecido es el que tiene con Cinfa, Kern, Alter y Belmac, en el cual la Audiencia Provincial de Barcelona confirmó la patente (octubre 2007), rechazando así una sentencia de un tribunal de primera instancia que daba la razón a los productores de genéricos (que todavía pueden recurrir la decisión de la Audiencia ante el Tribunal Supremo) [1,8]. Por último, un juzgado de Barcelona de primera instancia, sostuvo (septiembre de 2007) que Ranbaxy también tendrá que respetar la patente [9].

Merck recibió dos fallos favorables en el sentido de consolidación de la aplicabilidad directa de ADPIC, y en otro resultó beneficiado el productor de genéricos. Un Juzgado Mercantil de Barcelona (octubre de 2007) se expresó a favor de Merck para el caso de losartán + hidroclorotiazida (Cozaar Plus y Fortzaar), cuya patente estará en vigor hasta el año 2010. Esta patente fue solicitada en enero de 1989 y concedida el 1 de abril de 1998. Ratiopharm y LICONSA (del grupo Chemolberica), dos empresas de genéricos, demandaron a Merck porque entendían que la patente de producto no podía “surtir efectos en España” y, por tanto, que eran “nulas de pleno derecho”. El Juzgado rechazó este planteamiento y estableció en su sentencia que tales reivindicaciones de producto eran ineficaces mientras existía la reserva, es decir, hasta octubre de 1992, pero una vez vencida la reserva, adquieren plena eficacia. El juez ha impuesto las costas del juicio a las empresas de genéricos [3,6,10,11].

Luego, un Juzgado Mercantil de Madrid (noviembre de 2007) estimó de manera íntegra una demanda de Merck contra Chemolberica y Química Sintética por infringir la patente del producto losartán en monodroga (Cozaar). El juzgado también se expidió sobre el rechazo (en octubre de 2006) de la Oficina Española de Patentes a la revisión de la patente de losartán. Esta resolución fue recurrida por Merck y otras compañías farmacéuticas, y ahora la nueva sentencia desautoriza la resolución que había tomado la oficina de patentes. Como consecuencia de la sentencia, ChemoIbérica deberá indemnizar a Merck España por daños y perjuicios producidos hasta julio de 2007, fecha en la que expiró la patente de losartán en monoterapia. Estas indemnizaciones incluyen: los beneficios que Merck dejó de obtener, los ingresos de ChemoIbérica, excluyendo gastos de fabricación, los perjuicios causados por la aplicación de los precios de referencia a Cozaar y los gastos promocionales en los que incurrió Merck para introducir y comercializar su producto en España [10].

En cambio, Stada le ha ganado a Merck un paso en el pleito que tienen por la patente del losartán. Esta patente fue solicitada en 1987 (antes de 1992, fecha límite hasta la que sólo podían existir en España patentes de procedimiento), concedida para Europa el 26 de octubre de 1994 y publicada en España el 16 de enero de 2005. Una sentencia de un Juzgado Mercantil de Barcelona (octubre de 2007) ha confirmado la tesis de que la protección que otorgan los ADPIC no se puede aplicar con carácter retroactivo [1,12].

Otra sentencia (octubre de 2007) a favor de los laboratorios de genéricos fue la de un Juzgado Mercantil de Madrid que descartó que Alter, Ratiopharm y Stada hayan cometido una infracción contra la patente de risperidona. Así este juzgado no ha dado la razón a Janssen Pharmaceutica (del grupo Johnson&Jonson) y hace prevalecer la patente del procedimiento y no del producto. La decisión judicial sostiene que el procedimiento que utilizan los productores genéricos es “conceptualmente distinto” al de la compañía denunciante. Esta no es la primera sentencia contra Janssen en el ámbito internacional, porque existen otras resoluciones en Corea y Noruega que desestimaron demandas de infracción contra empresas que comercializan risperidona [13].

El fabricante de genéricos Valeant Pharmaceutical Iberica le ha ganado a Alpha el derecho a fabricar calcitonina, una hormona que interviene en el metabolismo del calcio [1].

#### *Otros países de Europa*

Pfizer, por lo general, venía ganando uno a uno los juicios celebrados en los distintos países de Europa por la patente de atorvastatina, sin embargo en los últimos meses de 2007 hubo fallos a favor de los productores de genéricos. Lipitor supuso casi un cuarto de las ventas totales de Pfizer en 2006, unos €9.500 millones [14].

El Tribunal Supremo de Dublín (Irlanda) ha fallado a favor de Pfizer al admitir que la patente básica que protege a atorvastatina no expira hasta 2011. Hasta entonces Ranbaxy no podrá comercializar la copia genérica. La firma india ha dicho que apelará la decisión de la corte [14].

En febrero de 2007 fue un tribunal de Copenhague (Dinamarca) quien dio la razón a Pfizer al prohibir la comercialización de una copia de este principio activo comercializada por Rabanxy en dicho país [14]. Un año después (febrero de 2008) un tribunal holandés dictaminó que Rambaxy estaría infringiendo la patente básica que protege a atorvastatina en ese país [15]. En cambio, en Noruega, el Tribunal de Apelación falló de manera favorable a Ranbaxy [16].

La Corte de Apelación noruega también invalidó una patente noruega de Pfizer sobre un proceso para fabricar atorvastatina amorfa. La Oficina Europea de Patentes ya había revocado anteriormente esta patente. Esta decisión permitirá ahora a Ranbaxy comercializar comprimidos de atorvastatina en Noruega [16].

La Corte Federal de Patentes en Munich (Alemania) también fue favorable a los productores de genéricos al haber revocado una de las patentes de atorvastatina. La decisión forma parte de una recusación de Ranbaxy y la alemana Basics GMBH. Pfizer afirmó que apelará la decisión, un proceso que se espera se alargue dos a tres años más [17].

Eli Lilly, por su parte, perdió en la justicia alemana (lo mismo que en la canadiense) su demanda por olanzapina y los productores de genéricos podrán vender sus versiones de Zyprexa. Según ha expresado la empresa, esta competencia no le significará un impacto muy importante en sus ganancias y apelará ambas decisiones [18].

El fabricante de genéricos israelí Teva Pharmaceutical informó en febrero de 2008 que dos tribunales (uno de Holanda y otro de Francia) decidieron revocar la patente europea de Merck sobre Fosamax (alendronato sódico), utilizado para el tratamiento de la osteoporosis. Ambas decisiones pueden ser apeladas. El fondo del asunto está actualmente en litigio en Bélgica, Francia, Italia, Suecia y España, como así también en la Oficina Europea de patentes [19].

#### *Proyecto para crear un sistema de resolución de litigios por patentes para la Unión Europea*

A fines de noviembre de 2007 los gobiernos de la Unión Europea llegaron a un acuerdo sobre los principales componentes de un sistema de litigios relativos a patentes que se aplicará en los 27 países del bloque. Fueron los ministros europeos encargados de la competitividad de la industria los que dieron amplia aprobación a un proyecto según el cual un solo órgano judicial se ocuparía de evaluar las medidas legales que impugnan la validez de una patente. Según el proyecto, se establecería un órgano especializado adscrito al Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas en Luxemburgo, que sólo se encargaría de atender los casos relacionados con la validez de las patentes [20].

Alemania, el Estado miembro más grande de la UE y el que más patentes solicita, ha insistido en que los así llamados casos de invalidación deberían tratarse por separado de aquellos relacionados con supuestas infracciones de una patente por uso sin autorización del titular. Por lo tanto, se prevé que los casos de infracción serían juzgados por los tribunales nacionales o regionales de los Estados miembros de la UE, y no por el nuevo órgano judicial [20].

La idea de establecer un “órgano judicial europeo de patentes” fue propuesta por Charles McCreedy, Comisario europeo de Mercado Interior, a principios de 2007. Según él, este órgano debería encargarse de examinar las demandas de patentes otorgadas tanto por las administraciones nacionales como por la Oficina Europea de Patentes en Munich. Sin embargo, aunque se han aceptado los principales componentes del sistema de resolución de litigios, se prevé que los debates sobre algunos de sus temas más delicados continúen en 2008. La principal cuestión pendiente es la de los idiomas en que se tratarán las demandas [20].

Un sistema de resolución de litigios es visto por los funcionarios como un paso previo hacia un sistema europeo de patentes más completo. La idea de tener un sistema de este tipo ha estado incluida en el programa de la entonces Comunidad Europea desde el decenio de los setenta. En 2000, la Comisión Europea presentó una propuesta para la creación de una patente europea. Romano Prodi, el entonces Presidente de la Comisión, sostuvo que la falta de un sistema armonizado estaba “restringiendo la competitividad”. Pero la propuesta se ha estancado desde que los gobiernos europeos la debatieran en profundidad por última vez en 2004 [20].

#### *Notas de los editores:*

- a. Ver “Los litigios por patentes están a la orden del día. Diferentes demandas y sentencias” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(1).
- b. En Francia, por ejemplo, se admitió patentar productos farmacéuticos por una ordenanza del 4 de febrero de 1959; en Alemania, por la Ley del 4 de septiembre de 1967; en los países escandinavos (Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia) también en 1967; en Italia se declaró inconstitucional la prohibición de que constituyeran objeto de patente los medicamentos y procedimientos para su producción [21].

#### *Referencias:*

1. Emilio De Benito, Los pequeños laboratorios luchan por sacar antes los genéricos al mercado, *El País* (Madrid), 11 de abril de 2007.
2. M. Esteban y C. García, La batalla por la patente se libra ante la justicia, *Diario Médico* (Madrid), 12 de febrero de 2008.
3. José M. López Agúndez, Una nueva sentencia dibuja la tendencia de aplicar de forma directa el “ADPIC”, *Correo Farmacéutico* (España), 5 de noviembre de 2007.
4. Mónica González Inés, Un juzgado de Barcelona prohíbe la salida al mercado de los primeros genéricos de Zyprexa, *El Global* n° 351, 9 de septiembre de 2007.
5. José María López Agúndez, España: Parados los genéricos de la olanzapina por presunta vulneración de la patente, *Correo Farmacéutico* (España), 10 de septiembre de 2007.
6. España: Olanzapina, primer caso tras la oferta de los 300, *El Global* N°: 342, 3 de junio de 2007.
7. Noemí Navas, La justicia trae claridad sobre las reglas en el sector farmacéutico, *Cinco Días* (España), 11 de febrero de 2008.
8. España: La Audiencia de Barcelona ratifica la patente de Lipitor para Pfizer frente a Lek, *Cinco Días* (España), 24 de octubre de 2007.
9. Atorvastatina, protegida de los genéricos hasta 2010 por un juzgado de Barcelona, *Pfizer*, 4 de septiembre de 2007.
10. Una sentencia estima íntegramente la demanda de Merck contra Chemolbérica por infringir la patente de losartán, *PM Farma*, 8 de noviembre de 2007.
11. Merck Sharp & Dhome gana otra batalla contra los genéricos, *PRSalud*, 26 de octubre de 2007.

12. España: Un fallo confirma que no cabe la aplicación retroactiva del “ADPIC”, *Correo Farmacéutico* (España), 29 de octubre de 2007.
13. Un juzgado resuelve a favor de tres laboratorios de medicamentos genéricos, *Efe*, 9 de octubre de 2007.
14. Irlanda y Dinamarca: Pfizer gana otro juicio en defensa de sus patentes, *El Economista*, 17 de julio de 2007.
15. Pfizer: Netherlands court rules against Ranbaxy in patent case, *Reuters*, 21 de febrero de 2008.
16. Noruega: Ranbaxy gana los cuatro casos sobre patentes noruegas de atorvastatina, *PM Farma* (España), 7 de junio de 2007.
17. Pfizer apelará la decisión sobre la patente alemana de Lipitor, *PM Farma*, 5 de noviembre de 2007.
18. Lilly fails in bid to block generic drugs, *Bloomberg News*, 8 de junio de 2007.
19. Teva Says 2 Courts Revoke Merck Patent, *Associated Press*, 25 de febrero de 2008.
20. David Cronin, Consejo de la UE acuerda proyecto sobre sistema de litigios relativos a patentes, *Intellectual Property Watch*, 28 de noviembre de 2007.
21. La patentabilidad de los medicamentos, *Cinco Días* (España), 4 de diciembre de 2007.

## Generales

### La Federación Internacional de Empresas Farmacéuticas critica a la OMS

Editado por Boletín Fármacos de: Farmacéuticas no quieren mejorar acceso de países pobres a medicamentos, *La Verdad.es* (España), 2 de diciembre de 2007.

La Federación Internacional de Empresas Farmacéuticas (IFPMA) criticó el plan que negocia la OMS para facilitar el acceso de los países pobres a los medicamentos. “El plan de acción en discusión va más allá del mandato de la OMS” aseguró Eric Noehrenberg, responsable del comercio internacional de esa Federación.

Asimismo, criticó el proyecto que la OMS está discutiendo y que en principio deberá ser adoptado en Ginebra durante una reunión del Grupo de trabajo de esa entidad para la salud, las innovaciones y la propiedad intelectual. Ese grupo intergubernamental fue creado a raíz de un informe de la comisión del mismo nombre liderada por la ex consejera federal suiza Ruth Dreifuss.

Según Noehrenberg tanto la Organización Mundial de la Propiedad Intelectual (OMPI) como la Organización Mundial del Comercio (OMC) han discutido ampliamente sobre salud y derechos de propiedad intelectual, por lo que no es necesario continuar el debate.

La industria farmacéutica alega que la falta de medicamentos para las llamadas enfermedades olvidadas, como la leishmaniose, la tracoma, o la fiebre del dengue, no es una consecuencia de la protección de las patentes.

En ese respecto, Noehrenberg cuestionó otros factores, como la falta de infraestructura adecuada, el elevado precio de los medicamentos genéricos y los impuestos sobre importación en los países pobres, hasta la falta de un sistema

de seguridad pública en el mundo desarrollado. En su opinión “insistir sobre las patentes significa desviar la atención de los verdaderos problemas”.

La Federación sugiere a la OMS que “intente obtener de los gobiernos un apoyo financiero acrecentado para la investigación de medicamentos destinados a tratar las enfermedades olvidadas de los países pobres”.

Por su parte, el director de comunicación de la IFPMA, Guy Willis, dijo que si bien “fundaciones privadas como la de Bill y Melinda Gates han permitido liberar importantes recursos, éstos no serán suficientes en el futuro ya que los costos se van a multiplicar por diez con la necesidad de hacer pruebas clínicas más importantes”.

“Los desequilibrios son patentes aseguró Willis, quien dijo que mientras hay en curso 146 investigaciones de medicamentos contra enfermedades cardiovasculares, 646 para el cáncer, 48 contra la diabetes, 42 contra el Alzheimer y 21 para el Parkinson, sólo hay nueve para todas las otras enfermedades tropicales”.

Por el momento, la OMS no ha hecho comentarios acerca de las críticas formuladas por representantes de la industria farmacéutica.

#### Nota de los editores:

- Recomendamos leer la entrevista a Germán Velásquez, Director del Secretariado de Propiedad Intelectual e Innovación en Salud Pública de la OMS: “Los Estados deben invertir en investigar en nuevos fármacos” en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

## Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

### América Latina y el Caribe. La propiedad intelectual después de los Tratados de Libre Comercio

Álvaro Díaz/CEPAL

Año: 2008, Idioma: Castellano, Páginas: 224

Disponible en:

<http://www.eclac.org/publicaciones/xml/4/32614/LCG2330-P.pdf>

Durante los últimos cinco años, 10 países de América Latina y el Caribe han suscrito tratados de libre comercio (TLCs) con EE.UU., que contienen extensos capítulos con disposiciones destinadas a fortalecer significativamente los derechos de propiedad intelectual (PI) y que, en ciertos aspectos, superan lo dispuesto en el Acuerdo de la OMC de 1994 sobre Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC).

La entrada en vigor de las obligaciones que suponen estos tratados se prolongará durante los próximos cinco años, lo que abre diversos escenarios. Uno de ellos es que una aplicación rígida o inadecuada de las obligaciones contenidas en los tratados se traduzca en una sobreprotección de los derechos de PI, que podría afectar negativamente la disponibilidad de medicamentos genéricos, y el acceso social al conocimiento y la cultura, e incluso podría limitar los incentivos a las actividades de innovación en los países de la región.

Pero este no es el único escenario posible. Los 10 países latinoamericanos considerados también tienen posibilidades de aplicar adecuadamente los tratados utilizando todas las flexibilidades que ofrecen estos y los acuerdos multilaterales, entre otros los ADPIC, para lograr un marco regulador adecuado de la PI.

En el presente libro se postula que para comprender el alcance de los TLCs y los desafíos que plantean no basta el estudio de los textos negociados; también se requiere comprender la dimensión económica de las diversas formas de PI, así como la dinámica de negociación e implementación -aún en plena marcha- de estos tratados. Por ello, se exploran ambas dimensiones y se analizan las posibles repercusiones de los tratados en la innovación tecnológica, la economía agrícola, la economía digital y el sector farmacéutico. Como se verá, existen importantes riesgos y desafíos, pero también se han abierto nuevas oportunidades. En suma, las consecuencias no están predeterminadas y dependerán en gran medida de la aplicación legislativa de los tratados, de las políticas públicas y también de la dinámica de los mercados y las estrategias empresariales.

El libro finaliza con una serie de recomendaciones cuya aplicación permitiría dar un trato adecuado a los derechos de PI, a fin de incentivar la creación e innovación, masificar la transferencia de conocimiento y maximizar la difusión social de los beneficios. Estas recomendaciones no se refieren exclusivamente a la legislación y las normas de PI, sino que se extienden a las agendas complementarias en los campos de la salud, la competencia y los derechos del consumidor, así como a las políticas sobre ciencia, tecnología e innovación.

## Revista de revistas

### **Punto de discusión: ¿Los gobiernos deberían comprar patentes?**

Editado por Boletín Fármacos de: Del Llano J, Discussion point: should governments buy drug patents? *Eur J Health Econ* 2007;8:173-7. Resumen traducido por *Gestión Clínica y Sanitaria*.

*Contexto:* En la última década, la industria farmacéutica gastó más para producir un número menor de nuevos compuestos químicos (NCE), aunque de mayor calidad. Los reguladores europeos se enfrentan a un trade-off entre una rápida accesibilidad de los pacientes a los medicamentos novedosos y su sostenibilidad presupuestaria. El actual modelo de protección y tarificación de los NCE muestra signos de agotamiento.

*Objetivo:* Se discute la conveniencia de aplicar en los países desarrollados un modelo de innovación libre que sustituya al actual sistema de patentes, tal y como proponen algunas líneas argumentales desde mediados de los 80.

*Características del modelo:* La investigación básica comenzaría en las universidades y centros de investigación, en entornos abiertos. Después se produciría la entrada de empresas farmacéuticas con experiencia y recursos suficientes para realizar la investigación clínica. En una

tercera etapa, las agencias de evaluación aprobarían las innovaciones de forma rápida.

El modelo de fijación de precios constaría de dos partes. En una primera, el gobierno compraría la patente de la NCE a través de un sistema de subvenciones y compensaciones. El precio pagado dependería de los efectos del compuesto sobre la salud. En una segunda parte, el gobierno ofrecería esta patente a cualquier empresa que lo solicite, a un precio cercano al coste marginal de producción.

Las ventajas de este sistema son los mayores incentivos otorgados a la investigación privada y la rápida accesibilidad de los pacientes a las innovaciones. Las principales limitaciones son una mayor burocracia y la dificultad de establecer el pago concreto a las farmacéuticas.

*Conclusiones:* Ante las dificultades a las que se enfrenta el sector farmacéutico, se debate la idoneidad de instaurar un nuevo modelo de patentes para que las innovaciones lleguen más rápidamente al mercado.

*Financiación:* No consta.

*Conflicto de intereses:* No consta.

## Otros temas de Economía y Acceso

### América Latina

#### **Perú: MINSA realizará dos compras corporativas de medicamentos por más de s/. 248 millones**

Nota de Prensa del Ministerio de Salud de Perú, 16 de enero de 2008

Las compras corporativas de medicamentos entre el Ministerio de Salud, EsSalud y las sanidades de las Fuerzas Armadas y Policiales, superarán éste año los 248 millones de soles, informó el Dr. Víctor Dongo Zegarra, presidente del Comité Especial de la Licitación Pública por Subasta Inversa, que viene desarrollando el MINSA.

En ese sentido, explicó que la compra corporativa interinstitucional de medicamentos se ha dividido en dos partes para este año.

“La primera compra es por 135 millones de soles, tal como lo anunciará el Ministro de Salud, Hernán Garrido Lecca, y que actualmente se encuentra en licitación. La siguiente está prevista para la segunda quincena de febrero y será por 113 millones de soles; haciendo un total de 248, 363,416.29 millones de soles” informó.

Dongo Zegarra, señaló que en ambos casos el Consejo Superior de Contrataciones y Adquisiciones del Estado (CONSUCODE) aprobó un total de 394 fichas técnicas de medicamentos. Es decir, 174 para la primera compra y 220 para la segunda.

Luego explicó, en estas dos compras el Ministerio de Salud, adquirirá alrededor de 235 ítems por un valor referencial de S/. 120 millones; EsSalud, comprará 80 ítems por S/. 87 millones; el Ministerio de Defensa, 308 ítems por S/. 18 millones y el Ministerio del Interior, 224 ítems por S/. 21 millones.

#### *Primera compra*

Dongo Zegarra, recordó que sólo en ésta primera compra (Licitación Pública por Subasta Inversa N° 0029-2007) el MINSA adquirirá 146 ítems por un valor referencial aproximado de 83 millones de soles; EsSalud comprará 39 ítems por 43 millones; el Ministerio de Defensa 137 ítems por 4 millones de soles y el Ministerio del Interior 98 ítems por 4 millones de soles.

De acuerdo al calendario del proceso de licitación hoy se realizará la apertura de sobres de habilitación para la participación de los laboratorios farmacéuticos nacionales e internacionales, quienes ofrecerán sus propuestas.

Una vez evaluados los documentos presentados por las empresas proveedoras de medicamentos se procederá a la fase de “puja” en presencia de un notario público, quien certificará la transparencia del proceso.

“Uno de los objetivos principales de estas compras corporativas de medicamentos es obtener medicinas esenciales, económicas y de calidad que deben ofertarse principalmente a la población más necesitada del país”, concluyó del Dr. Dongo Zegarra.

Para cualquier consulta respecto al proceso de licitación pública puede consultar a la siguiente dirección virtual: <http://www.minsa.gob.pe/portal/09InversionSalud/ccorporativas/default.asp>

#### *Nota de los editores:*

- Para más información sobre el primer proceso de compras corporativas con la modalidad subasta inversa que se realizó en diciembre del 2006 y en enero del 2007, se puede consultar: “Perú: Con algunas críticas finalizó la primera compra corporativa de medicamentos por subasta inversa” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(2).

#### **Venezuela: Otra vez denuncias de desabastecimiento de medicamentos por falta de divisas**

Editado por Boletín Fármacos

Similar a lo que informamos en otras oportunidades [a], una vez más algunos laboratorios farmacéuticos y el gobierno venezolano se cruzaron en declaraciones porque unos sostienen que hay desabastecimiento o escasez de medicamentos por la entrega a destiempo de las divisas y el gobierno niega ambas cosas.

Según informó Edgar Salas, presidente de la Federación Farmacéutica Venezolana (FEFARVEN), la Comisión de Administración de Divisas (CADIVI) no ha entregado al sector los recursos necesarios para la importación de materias primas esenciales para la elaboración de medicamentos en el país. Explicó que, desde el noviembre de 2007, la industria farmacéutica no recibe divisas, por lo que se corre el riesgo de que disminuyan los inventarios [2]. Señaló que entre diciembre de 2007 y enero de 2008, los faltantes se habían incrementado en casi 10 puntos, pues pasaron de 18% al 28% [1].

Salas explicó que luego de obtener la materia prima para la elaboración de los medicamentos, “éstos tardan entre uno y dos meses para llegar a los establecimientos para la venta a los consumidores”. Y a esto había que sumar que desde el 15 de diciembre de 2007 hasta el 15 de enero de este año, los laboratorios farmacéuticos estarían cerrados por la temporada navideña. Entonces, para asegurarse que el abastecimiento de medicamentos no resulte afectado durante las vacaciones, las empresas deben acumular una reserva de tres meses para que las ventas en enero transcurran con normalidad, pese al cese en la producción. Sin embargo para

el 2008 los laboratorios sólo recibieron recursos para almacenar hasta 45 días de inventario, asumiendo el riesgo de que en el primer trimestre de 2008 se registre un desabastecimiento de medicinas por las limitaciones en su acceso a las divisas.

Por su parte, Stefano Zampa, presidente ejecutivo de la Cámara Venezolana de Medicamentos (CAVEME) afirmó que los 26 laboratorios farmacéuticos afiliados a CAVEME no han tenido inconvenientes este año para recibir los dólares que le han solicitado a la Comisión de Administración de Divisas, con el fin de importar medicamentos o las materias primas que requieren para producirlos en el país.

“CADIVI les ha autorizado dólares a los laboratorios de CAVEME normalmente. No se puede hablar de escasez de medicamentos en el país, y menos cuando, en los últimos tres años, el mercado ha crecido 42% en cantidad de unidades vendidas”, declaró Zampa [2].

No obstante, señaló que, en las últimas semanas del año, los inventarios suelen resultar afectados, porque la demanda aumenta considerablemente. “Por ejemplo, mucha gente viaja y debe comprar la reserva de su tratamiento, pero CAVEME le ha despachado todo a las droguerías”, dijo.

Una de las alertas fue por las supuestas faltas de insulina. El laboratorio Eli Lilly a través de un aviso publicado en prensa nacional aclaró que el suministro de insulina se realizaba con total normalidad, tanto al mercado institucional como al privado, y exhortó a los pacientes diabéticos a evitar realizar compras exageradas de este medicamento, para evitar distorsiones en el mercado.

El presidente de la Cámara Nacional de Medicamentos Genéricos y Afines (CANAMEGA), Jorge Rivas, asegura que el abastecimiento de medicamentos en Venezuela es satisfactorio, con las excepciones propias de un universo de más de 6.000 medicamentos, en el que siempre será posible no conseguir un producto en particular. Informó que el mercado farmacéutico nacional creció en un 10%, es decir, más de 520 millones de unidades fueron producidas en el recién finalizado 2007 en comparación con el año 2006. Esto indica que hay mayor consumo y mayor producción [4].

#### La respuesta del gobierno

CADIVI, el organismo encargado de distribuir las divisas al tipo de cambio oficial de 2,15 bolívares por dólar, afirma que del 1 de enero al 13 de febrero de este año ha autorizado 475 millones para las empresas del sector farmacéutico, a fin de garantizar el abastecimiento de medicinas y que funcionarios de CADIVI sostuvieron un encuentro con representantes de la industria farmacéutica para evaluar las necesidades del sector [4].

CADIVI ha comenzado a restringir la entrega de divisas a sectores considerados como no prioritarios a fin de privilegiar la compra de alimentos básicos y medicinas. Entre los sectores que están recibiendo menos dólares destaca el automotor, electrodomésticos y licores.

La ejecución de proyectos para el desarrollo en el país de medicamentos figura hoy en los planes del gobierno venezolano con vistas a mejorar los indicadores de salud, afirmó el ministro de Ciencia y Tecnología, Héctor Navarro. En declaraciones a Venezolana de Televisión, el funcionario indicó que en esas acciones participan centros como la Fundación de Estudios Avanzados (IDEA) y el Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC) [5].

#### Nota de los editores:

- a. Ver “Problemas con el abastecimiento de medicamentos y el Programa Farmacias Solidarias en Venezuela” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(4).

#### Referencias:

1. Fallas en suministro de medicamentos alcanzan 28%, *El Universal* (Venezuela), 10 de enero de 2008.
2. Temen escasez de medicamentos a finales de enero, *El Carabobeño* (Venezuela), 4 de enero de 2008.
3. Garantizan medicinas para diabéticos, *El Universal* (Venezuela), 31 de enero de 2008.
4. Laboratorios aseguran que no hay desabastecimiento de medicinas, *El Carabobeño* (Venezuela), 4 de febrero de 2008.
5. CADIVI autoriza \$475 millones al sector farmacéutico, *El Universal* (Venezuela), 17 de febrero de 2008.
6. Venezuela desarrolla proyectos para la producción de medicamentos, *Prensa Latina*, 17 de marzo de 2008.

## Estados Unidos

### Una píldora amarga para Gran Pharma. Los “supermedicamentos” le pasan factura a la industria farmacéutica

Traducido por Graciela Canal para Boletín Fármacos de: Melody Petersen, A bitter pill for Big Pharma, *The Angeles Times*, 27 de enero de 2008.

La estrategia que ha hecho de la industria farmacéutica una de las más ricas y poderosas de la Tierra finalmente se vuelve traicionera.

En pocas semanas y dentro de unos pocos años, algunos de los medicamentos más vendidos y rentables de la historia perderán sus patentes. Al expirar el plazo de la patente de un medicamento –al término de 20 años– las ventas caen porque otras empresas pueden vender las versiones genéricas a menor precio.

Merck, por ejemplo, perderá el 6 de febrero su patente de Fosamax, medicina para el tratamiento de la osteoporosis – y se estima que sus ventas de US\$3.000 millones anuales caerán rápidamente. Más adelante este mismo año, Johnson

& Johnson perderá su monopolio de Risperdal, medicamento antipsicótico que reporta US\$4.000 millones al año. Pero la mayor pérdida le corresponderá a Pfizer, productor de Lipitor, el medicamento con mayor éxito de venta en el mundo. Se espera que para el 2010 la píldora para reducir los niveles de colesterol ingrese al mercado de genéricos.

Por supuesto, no era ningún secreto que estas patentes tienen una vigencia limitada. Todo el mundo en la industria farmacéutica sabía que con el tiempo terminarían estos monopolios. Pero el problema real es la crisis que atraviesan sus científicos, quienes no están descubriendo la cantidad suficiente de medicamentos nuevos para reemplazar a las opciones tradicionales que pierden la protección de sus patentes. El año pasado, la FDA aprobó sólo 19 medicamentos nuevos; según datos preliminares, la cifra más baja desde 1983.

Moody's, la firma calificadora de riesgos, dio la voz de alarma el otoño pasado en Wall Street al advertir sobre el oscuro panorama financiero que amenaza a la muy rentable industria farmacéutica. Algunas empresas –informó– enfrentaban pérdidas de hasta la mitad de sus ingresos. El Wall Street Journal complementó el informe el mes pasado con un artículo en primera plana titulado “El Gigante Farmacéutico enfrenta un pronóstico sombrío”.

En medio de las preocupaciones financieras de Wall Street apenas si se reconoce cómo la industria llegó a esta situación. Durante 25 años, la industria de los medicamentos ha imitado el modelo de negocios de Hollywood. Los ejecutivos de las grandes empresas farmacéuticas, al igual que los magnates del cine, se han centrado en la creación de “superventas”. Lanzan al mercado productos pensados para atraer masivamente a los consumidores, y luego desarrollan una frenética campaña de promoción. La estrategia no sólo ha creado Fosamax y Lipitor, sino también Prozac para el tratamiento de la depresión, Nexium para el ardor estomacal, y Viagra para las disfunciones sexuales.

Recién ahora se hace evidente que este modelo de negocios no podía funcionar para siempre. La estrategia tenía una falla que los ejecutivos ignoraron durante años: Requería una extraordinaria promoción a expensas de la creatividad científica. Para que la estrategia funcionara, los empresarios pusieron profesionales del mercado en los lugares de liderazgo, y desplazaron a los científicos a un lugar secundario. ¿Es de extrañar entonces que los ejecutivos de muchas empresas se encuentren hoy con que apenas tienen nuevos supermedicamentos en desarrollo?

La historia del primer “supermedicamento” –Zantac, para el tratamiento del ardor estomacal– explica por qué el mercado ha predominado sobre la ciencia en el ámbito de la industria farmacéutica.

Lanzado en 1983, Zantac no era en realidad un medicamento nuevo. Glaxo, su productor, simplemente copió el trabajo innovador de los científicos de una compañía competidora. Esos científicos habían trabajado

durante años para obtener un producto tan novedoso que cambió la práctica de la medicina. Su invención, Tagamet, fue la primera píldora utilizada para el tratamiento de las úlceras. Antes de Tagamet, los pacientes aquejados de esa enfermedad no tenían muchas opciones más allá de la cirugía.

En lugar de gastar dinero en investigación para descubrir su propio producto importante, Glaxo fue tras el dinero fácil. Sus científicos modificaron levemente la fórmula química de Tagamet de manera tal que esa pequeña diferencia fuese suficiente para garantizar una patente propia. Luego, Glaxo fijó el precio de Zantac en un 50% más alto que el de Tagamet, e invirtió los ingresos extraordinarios en una campaña de comercialización tan eficaz que todavía se habla de ella. Glaxo promocionó Zantac no sólo para el tratamiento de las úlceras sino también para el ardor estomacal (o lo que la empresa, de un modo más escalofriante, prefiere llamar “enfermedad por reflujo gastroesofágico”). Para 1988, Zantac se había convertido en un supermedicamento de la industria farmacéutica.

La cuestión de las píldoras de imitación no es muy diferente de lo que han venido haciendo los estudios de cine durante décadas –tratar de obtener mega- beneficios mediante la promoción de las sucesivas secuelas de los éxitos de taquilla de años anteriores.

Hollywood siempre ha entendido la magia del cine. Como afirmó el fallecido productor cinematográfico Joseph E. Levine, “Puedes engañar a todo el mundo todo el tiempo si la publicidad es buena y el presupuesto lo suficientemente grande.”

Los empresarios farmacéuticos dicen que deben gastar US\$1.000 millones en la promoción de un medicamento en sus primeros dos años en el mercado para que ese producto se convierta en una “mega marca” con ventas anuales de por lo menos \$1.000 millones. Ese gasto extremo en promoción explica por qué hoy es más probable que la dirección general de una empresa farmacéutica esté al mando, no de los científicos, sino de gurús de la comercialización, vendedores, abogados, o licenciados en administración de empresas de Harvard. AstraZeneca y Johnson & Johnson, por ejemplo, están dirigidas por hombres que empezaron sus carreras como representantes de ventas farmacéuticas. Pfizer se convirtió en la empresa de medicamentos más grande del mundo bajo la dirección de William C. Steere Jr, quien se inició como visitador de Pfizer. Hoy, Pfizer está dirigida por un abogado procedente de McDonald's, la empresa de las hamburguesas.

Hubo algunas grandes empresas que hasta llegaron a poner profesionales del mercado en sus laboratorios. Así lo hizo Pfizer en los años '90, por ejemplo, en el marco de un programa denominado CRAM o “Central Research Assists Marketing” [a]. El nombre dejaba en claro quién llevaba los pantalones. “Queremos asegurar que la investigación no avance en algo que nadie quiere,” explicó el Dr. John F. Niblack, científico número uno de Pfizer, en el año 2000.

Las empresas farmacéuticas se han vuelto tan ingeniosas en cuestiones de promoción que hasta han logrado megaventajas con medicinas que funcionan poco mejor que una píldora de azúcar. Basta con mirar el exceso de prescripciones de antidepresivos, incluidos Zoloft y Paxil. Los científicos han realizado decenas de ensayos clínicos para probar estos medicamentos, y en aproximadamente la mitad de ellos, la tableta de azúcar funcionó tan bien o mejor que el medicamento. Sabemos esto porque investigadores emprendedores recientemente localizaron información, que las empresas decidieron no publicar hace años, y la dieron a conocer en un artículo en el *New England Journal of Medicine*.

Los medicamentos no siempre funcionan, pero el modelo de negocios operó milagros para el balance financiero de las empresas. Entre 1980 y 2003, el gasto anual de los norteamericanos en medicamentos recetados aumentó de US\$12.000 millones a US\$197.000 millones, generando un crecimiento pocas veces visto en este tipo de negocio. Mientras que los norteamericanos duplicaron el gasto en autos nuevos entre esos años, y triplicaron lo que pagaban por prendas de vestir, aumentaron su gasto en medicamentos casi 17 veces.

Los pacientes no han tenido tanta suerte. Un medicamento no es como una película. Cada uno tiene riesgos potencialmente letales. De hecho, la mentalidad especulativa de la industria ha llevado a miles de muertes innecesarias.

Esto ocurre porque los ejecutivos hacen todo lo que está a su alcance para que los médicos receten un medicamento recientemente aprobado a la mayor cantidad posible de pacientes. Wall Street observa el consumo de recetas de un medicamento en sus dos primeros meses en la misma forma en que se concentra en la taquilla de un estreno cinematográfico de fin de semana. Un fracaso en el lanzamiento de una nueva píldora puede significar una caída en el precio de las acciones de la empresa y en el valor de las opciones de compra de acciones de sus ejecutivos. Así de críticas son las primeras ventas.

Incluso mientras las empresas promocionan implacablemente las nuevas medicinas, los médicos saben muy poco acerca de ellas. Un nuevo medicamento puede haber sido probado en sólo unos pocos miles de pacientes antes de ser aprobado por la FDA, pero se lo prescribe rápidamente a millones. Una y otra vez se ha comprobado que determinados medicamentos nuevos pueden dañar a los pacientes en formas que no aparecen en los primeros ensayos clínicos.

Ejemplo de ello es el lamentable caso de Vioxx, un analgésico sumamente promocionado. Vioxx fue prescrito a más de 20 millones de pacientes antes de que Merck lo retirara del mercado en el 2004 debido a que duplicaba el riesgo cardiovascular. Un científico de la FDA estimó que Vioxx podría haber causado infartos o derrames en 139.000 norteamericanos y que en 30% a 40% de ellos tuvo un efecto letal.

Al mismo tiempo, el modelo de negocios de los supermedicamentos ha descuidado la producción de medicinas sumamente necesarias para los enfermos. Los ejecutivos de la industria no han mostrado tanto interés por medicamentos como los antibióticos, por ejemplo, que realmente curan la enfermedad, como por los que sólo tratan los síntomas. La mayoría de los supermedicamentos son píldoras para condiciones como la ansiedad, colesterol elevado, o estreñimiento, que se deben tomar diariamente, a menudo durante meses o años. Son productos diseñados para los norteamericanos ricos, que pueden adquirirlos. Pero los medicamentos para las enfermedades tropicales, incluida la malaria, que están devastando al mundo en desarrollo y causando la muerte de un niño cada 30 segundos, nunca han sido una prioridad para la industria. Los pobres no pueden pagar los altos precios que exigen los supermedicamentos.

Tampoco ha sido una prioridad producir medicinas para enfermedades que padecen los norteamericanos mismos, si el número de enfermos es demasiado pequeño.

Esto quedó claro cuando los ejecutivos de Bristol-Myers Squibb anunciaron en una conferencia de prensa en el 2000 que estaban iniciando un nuevo plan de negocios que llamaron “Mega-Double”. Para aumentar los beneficios de la empresa, los ejecutivos ordenaron a sus científicos trabajar únicamente en “mega – supermedicamentos,” como por ejemplo Lipitor. Los científicos con proyectos de medicamentos que prometían no más que US\$100 millones en ventas al año no tuvieron más remedio que encajonar su trabajo. (Y ahora los ejecutivos se preguntan por qué no tienen suficientes medicamentos nuevos.)

Sería un error creer que éste es el fin de la riqueza y el poder de la industria. Algunas compañías, incluidas Pfizer y Bristol-Myers, están despidiendo a miles de empleados. Pero estas compañías han sido tan rentables durante tanto tiempo que no están haciendo más que empezar a reducir actividades algo redundantes. Por ejemplo cuando Pfizer empezó a reducir su equipo de ventas, los ejecutivos explicaron que ahora asignarían a los visitantes dos visitas por médico –frente a tres o aun más.

En medio de la lucha de las empresas, los pacientes se llevan la peor parte. Los precios de los medicamentos de marca subirán aun más rápido. Las campañas de promoción serán más agresivas. Los profesionales del mercado volverán a lanzar medicamentos viejos –modificados sólo lo necesario para asegurar una flamante patente– y nos dicen que son nuevos.

Este mes, Eli Lilly celebró la aprobación de su último medicamento: una nueva versión de Cialis, la píldora para las disfunciones sexuales que, a su vez, fue copia de Viagra. Fiel al modelo de los supermedicamentos, la nueva Cialis no se toma sólo cuando es necesaria, sino todos los días.

Melody Petersen realizó la cobertura de la industria de los medicamentos para el *New York Times* entre 1999 y 2003, y es la autora de “*Our Daily Meds*” que se publicará en marzo.

Nota de la traductora:

- a. Central de Investigación de Ayuda a la Comercialización.

### **Según PhRMA se invirtieron US\$58.800 millones en productos nuevos**

Editado por Boletín Fármacos de: La I+D farmacéutica en EE.UU. alcanzó un nivel record en 2007, con 58.800 millones de dólares invertidos en nuevos productos, *PM Farma*, 1 de abril de 2008.

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) ha publicado detalles de los esfuerzos en I+D de la industria farmacéutica americana en 2007, concluyendo que el sector alcanzó los US\$58.800 millones de inversión en nuevos productos. Sin embargo, la noticia llega debido a que los fabricantes de fármacos informaron sobre su ritmo más lento de ventas desde 1961, de acuerdo a los datos de IMS Health.

En total, el ítem I+D 2007 representa un incremento de US\$3.000 millones sobre la figura del año anterior, dijo PhRMA. La información fue reunida por el grupo de la industria farmacéutica y el banco mercantil Burrill & Co,

coincidiendo la publicación con el 50º aniversario de la fundación de PhRMA en 1958.

Las compañías miembros de PhRMA por sí solas gastaron un estimado de US\$44.500 millones en I+D farmacéutica el año pasado, por sobre el record previo de US\$43.400 millones en 2006, de acuerdo al estudio. Las compañías farmacéuticas basadas en investigación en EE.UU. que no están afiliadas a PhRMA gastaron un estimado de US\$14.300 millones en investigación el año pasado, en comparación con los US\$12.700 millones de 2006.

El grupo de la industria farmacéutica tomó conciencia que la inversión creció modestamente el año pasado en “un entorno económico desafiante y una continua desaceleración brusca en el crecimiento de gasto en fármacos”. La tasa de crecimiento de inversión fue más lenta que en los años anteriores, pero sigue siendo alta como la proporción de recibos de ventas. En los últimos siete años ello se mantuvo en un nivel consistente del 18%.

Como en los años previos, PhRMA informa sobre un número creciente de nuevos fármacos potenciales entrando a ensayos clínicos. El grupo dice que hay más de 2.700 medicamentos en desarrollo en el país para casi 4.600 indicaciones diferentes. Ello se compara con los cerca de 2.000 compuestos en desarrollo de 2002.

## **Generales**

### **Reducciones de precios y transferencias de tecnologías en el tratamiento del sida**

Editado por Boletín Fármacos

GlaxoSmithKline Plc redujo los precios de su conjunto de fármacos contra el VIH en los países en desarrollo. La rebaja promedio en sus 14 medicinas contra el virus del sida fue del 21%, informó la compañía.

La disminución más importante es la de casi el 40% sobre Ziagen (abacavir), una píldora que la OMS recomienda como tratamiento de primera y segunda línea, sobre todo en los niños.

“Estos precios tendrán efecto inmediato para los clientes del sector público y las organizaciones sin fines de lucro en los países menos desarrollados y en África Subsahariana (además de otros países)”, indicó Glaxo en un comunicado [1].

Entre los factores que han permitido a GSK llevar a cabo estos cambios de precios están mejoras en la fabricación y suministro así como reducciones en los costes de los principios activos. Para JP Garnier, CEO de GlaxoSmithKline, esta nueva reducción en los precios de los medicamentos para el VIH “demuestra el actual compromiso de GSK con los pacientes de los países más pobres del mundo”. “También continuamos enfocados en la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos y vacunas y en establecer colaboraciones con otros para

ayudar a mejorar el acceso e inversión en estas comunidades” aseveró [2].

En el año 2000 la compañía se convirtió en uno de los miembros fundadores de la Accelerating Access Initiative (AAI Iniciativa de Acceso Acelerado), un grupo público-privado dedicado a incrementar el acceso a una intervención apropiada y de buena calidad en la lucha contra el VIH/sida incluyendo la terapia antirretroviral.

En 2001 la compañía amplió su programa de acceso bajo sus precios preferentes y los extendió a más clientes países y medicamentos. También se comprometió continuar encontrando modos de reducir costes y transmitir ese ahorro a los pacientes siendo ésta la quinta reducción de precios desde entonces.

#### *Roche transfiere conocimientos tecnológicos libres*

La farmacéutica suiza ha acordado cuatro nuevas transferencias tecnológicas con compañías fabricantes locales de África y Asia: Regal Pharmaceuticals en Kenia, CAPS Holdings en Zimbabue, Shelys Pharmaceuticals en Tanzania y Beximco Pharmaceuticals Ltd en Bangladesh. En el marco de la Iniciativa para la Transferencia Tecnológica de Roche, estas compañías recibirán sin cargo los conocimientos técnicos necesarios para producir un genérico contra el VIH sobre la base del proceso de fabricación del saquinavir, fármaco de Roche para el tratamiento de segunda línea de la infección por el VIH.

Desde su lanzamiento hace dos años, Roche ha firmado acuerdos de transferencia tecnológica con un total de nueve compañías del África Subsahariana y otros países subdesarrollados. Además, ha recibido solicitudes de 35 fabricantes de 15 países aptos para su selección, como Kenia, Ghana, Zimbabue y Nigeria. Roche continuará trabajando con estos solicitantes para evaluar las respectivas capacidades de producción.

William M. Burns, director general (CEO) de Roche Pharma, ha comentado: “Estos nuevos acuerdos ponen de relieve el valor que mantiene nuestra Iniciativa para la Transferencia Tecnológica de cara al refuerzo y la expansión de la capacidad local para producir medicamentos contra el VIH/sida en países con recursos limitados. Ante el interés mostrado por un mayor número de fabricantes locales para tratar de elevar la producción de medicamentos esenciales, esta iniciativa refleja y refuerza el carácter innovador de Roche a la hora de apoyar soluciones sostenibles para mejorar la asistencia a los infectados por el VIH allí donde es más necesario” [3].

Además de estos cuatro nuevos acuerdos, Roche ha ampliado la Iniciativa para la Transferencia Tecnológica con seminarios formativos para fabricantes locales del África Subsahariana y otros países subdesarrollados. Estos encuentros se centran en el desarrollo de procesos de fabricación mejorados y proporcionan a Roche un foro donde compartir sus conocimientos y experiencia con quienes sólo tienen acceso a recursos más reducidos. La formación recibida por los fabricantes locales les permite reforzar su capacidad de producción e incrementar a la vez sus conocimientos sobre la fabricación de medicamentos más allá del ámbito del VIH/sida.

Krishna Karnataki, director general de GMP & Formulations, Shelys Pharmaceuticals, Tanzania, ha señalado: “El apoyo práctico que Roche nos ha proporcionado ha sido una gran experiencia de aprendizaje para mi equipo, que nos permite mejorar todos nuestros sistemas técnicos y de control de calidad. Estamos entusiasmados con esta cooperación y deseamos de trabajar con Roche en el marco de esta iniciativa para ayudar a nuestra gente que sufre la infección por el VIH y mejorar el acceso a estos medicamentos tan sumamente necesarios” [3].

#### Nota de los editores:

- Recomendamos ver “Los grandes laboratorios y el acceso a los medicamentos” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2008;11(1).

#### Referencias:

1. Glaxo reduce precios de fármacos contra sida para países pobres, *Reuters*, 19 de febrero de 2008.
2. GlaxoSmithKline anuncia la quinta reducción del precio de los antirretrovirales a precio de coste para países pobres, *Terra* (España), 20 de febrero de 2008.
3. Cuatro nuevas transferencias tecnológicas de Roche para combatir el sida y reforzar la producción local en

los países más pobres del mundo, *PM Farma* (España) 10 de enero de 2008.

#### Europa: Un nuevo estudio reitera la desigualdad de acceso a los medicamentos huérfanos

Editado por Boletín Fármacos de: *Correo Farmacéutico* (España), 31 de marzo de 2008.

El retraso en el acceso a los medicamentos huérfanos continúa siendo uno de los principales obstáculos en la lucha europea contra las enfermedades raras. Esta es una de las principales conclusiones que se desprende de la IV encuesta realizada por la Organización Europea de Enfermedades Raras (Eurordis) sobre el acceso a los fármacos huérfanos en Europa, cuyos resultados reiteran las grandes desigualdades que actualmente existen en Europa en torno a esta materia.

En concreto, los países con el mayor número de medicamentos huérfanos disponibles para los pacientes (20 ó 21 medicamentos huérfanos) son Finlandia, Francia, Alemania y Suecia. En segundo lugar, les siguen Austria, la República Checa, Dinamarca, Italia, Holanda, Noruega, España, Suiza y el Reino Unido (15 a 19 medicamentos disponibles). Pero el estudio desvela una situación mucho más desfavorecedora para países como Islandia, Latvia y Lituania, que con sólo cuatro medicamentos huérfanos se sitúan a la cola de Europa.

#### Propuestas

Actualmente, los procesos de designación de un medicamento huérfano, asistencia del protocolo y autorización de mercado están centralizados, pero el asesoramiento de tecnología sanitaria (HTA, siglas en inglés) y decisiones como el precio y reembolso son responsabilidad de los Estados miembro.

Por esta razón, para mejorar el acceso a los medicamentos huérfanos, Eurordis propone la creación de un Grupo de Trabajo de la UE para la Transparencia de los Medicamentos Huérfanos, formado por Estados miembro voluntarios que pondrán en común la experiencia que existe para dirigir la parte científica del HTA, es decir, la evaluación del valor añadido terapéutico (TVA, siglas en inglés), y negociar un precio franco fábrica de referencia con el titular de la autorización de mercado.

Esta propuesta ya ha sido presentada en muchos foros como la Conferencia Europea de Enfermedades Raras de Lisboa 2007 (ECRD), en noviembre; o el Foro Farmacéutico de la UE en diciembre 2007. “El precio de referencia europeo proporcionaría un argumento que podrían utilizar los Estados miembro para fijar los precios y el reembolso”, explica Yann Le Cam, director ejecutivo de Eurordis.

Además, el Grupo de Trabajo daría una opinión científica sobre el valor real de un nuevo medicamento dentro de la estrategia terapéutica de la enfermedad. Añade que, además, la opinión se actualizaría según los resultados de los

estudios de obligaciones específicas después del mercado, incluyendo estudios de observación en la vida real, algo fundamental para las enfermedades raras.

“Este nuevo enfoque dará la competencia a los Estados miembro de las decisiones económicas, mientras mejorará en transparencia y rapidez de acceso”, apunta Yann Le Cam, y apuesta por que “cada Estado miembro debería desarrollar un plan o estrategia para las enfermedades raras, bajo el marco de la Comunicación de la Comisión de Enfermedades Raras, que cubra investigación, medicamentos huérfanos y organización de asistencia”.

#### *Precio medio europeo*

En la República Checa, Italia y Eslovaquia, el precio que los pacientes tienen que pagar por los medicamentos huérfanos es más del doble respecto al precio medio europeo de todos los medicamentos huérfanos. Mientras, los pacientes de Hungría, España y el Reino Unido tienen que pagar hasta un 94% del precio por los mismos medicamentos.

## Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

### **Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos 2007**

Management Sciences for Health (MSH)

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 342

Documento completo disponible en:

[http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide\\_2007\\_sp.pdf](http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide_2007_sp.pdf)

La Guía brinda un espectro de precios de 30 fuentes, incluyendo proveedores de medicamentos, organizaciones de desarrollo internacional y agencias gubernamentales de distintos países. La Guía ofrece ayuda a los funcionarios de las oficinas de suministro a determinar el costo probable de los productos farmacéuticos para sus programas, permite a los usuarios comparar los precios actuales pagados con los precios disponibles en el mercado internacional y evaluar los impactos financieros potenciales a los cambios en la lista de medicamentos. Se puede constituirse en una herramienta de apoyo para educación en uso racional.

### **III Congreso de Economía de la Salud de América Latina y el Caribe**

Fecha: 28 al 31 de octubre de 2008

Lugar: La Habana, Cuba

Convocan: Asociación de Economistas y Contadores, y Sociedad de Economía de la Salud de Cuba.

El III Congreso de Economía de la Salud de América Latina y el Caribe que tendrá como tema central “El papel de la Economía de la Salud como vía para enfrentar las necesidades de salud de los pueblos de América Latina y el Caribe, en el marco de la solidaridad y los procesos de integración regional”.

En el mismo sesionarán: I Jornada Científica de Regulación y Evaluación Económica de Tecnologías Sanitarias y el VIII Simposio Internacional de Economía de la Salud.

Más información:

[http://www.cecmec.sld.cu/Pages/Events.htm#CongEcoSalud\\_ALC](http://www.cecmec.sld.cu/Pages/Events.htm#CongEcoSalud_ALC)

## Revista de revistas

### **Conocimiento de los médicos sobre el costo de los medicamentos: Una revisión sistemática**

Editado por Boletín Fármacos de: Allan GM et al., Physician awareness of drug cost: A systematic review, *PloS Med* 2007;4:e283. Resumen traducido por *Gestión Clínica y Sanitaria*

Artículo completo disponible en:

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0040283>

*Objetivo:* Evaluar el conocimiento de los profesionales médicos sobre el precio de los medicamentos y determinar los factores que influyen sobre ese conocimiento.

*Diseño:* Revisión sistemática de la literatura.

*Método:* Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas Medline, Embase y Cochrane Library hasta el año 2005. También se incluyeron estudios

adicionales identificados a partir de referencias de artículos potencialmente elegibles y contacto con autores relevantes en el tema. La búsqueda bibliográfica localizó 2.954 referencias, de las cuales se seleccionaron 24 (12 encontradas en Medline y 12 a través de referencias bibliográficas). El número total de médicos de todos los estudios incluidos en la revisión fue de 3.321.

En 11 de estos estudios se entrevistó a médicos exclusivamente, en 2 a personal hospitalario y otros 11 incluyeron una mezcla de varios tipos de personal. En 8 trabajos participaron médicos de familia, en 7 se entrevistó a especialistas de una única área clínica, en 6 a especialistas de varias áreas y en 3 no estaba claro la especialidad de los facultativos. La gran heterogeneidad de los resultados de los estudios seleccionados impidió la realización de un metanálisis, por lo que se procedió a una síntesis cualitativa de los resultados. Cabe destacar la diversidad de encuestas utilizadas y la debilidad desde el punto metodológico de

muchos de los estudios encontrados, ya que se observaron bajas tasas de respuesta y a veces éstas no fueron claras. Estos factores jugaron un papel muy importante en los resultados finales del trabajo de síntesis.

*Limitaciones reconocidas:* Esta revisión sistemática posee dos limitaciones importantes: la primera es, que de los 24 estudios seleccionados, 21 provienen de países de habla inglesa, existiendo una falta de representación del resto de países del mundo. La segunda limitación es que solamente 3 trabajos fueron realizados después de 1999, por lo que los resultados y conclusiones que se obtienen pueden no reflejar el conocimiento actual de los profesionales médicos sobre el precio de los medicamentos.

*Resultados:* La estimación de los precios de los medicamentos por parte de los profesionales médicos fue bastante baja. El 31% de las estimaciones estuvo dentro de los márgenes de error del 20% y 25% del coste verdadero del medicamento, que es como se definió la exactitud del conocimiento del precio.

La respuesta en relación al precio de los fármacos más caros fue estimada con mayor precisión que los baratos (74% de exactitud en la respuesta frente a 31%,  $p < 0,001$  según la prueba de chi-cuadrado). Asimismo, los profesionales médicos sobrestimaron el precio de los fármacos más baratos e infravaloraron el precio de los más caros en el 89% de los casos ( $p < 0,001$ ). Los estudios de menor calidad metodológica mostraron un mayor conocimiento por parte de los profesionales médicos del precio de los medicamentos. La distinta formación del personal entrevistado así como la especialidad de éste, no influyó en los resultados obtenidos. Existe una gran variabilidad en relación a la estimación de los precios de los medicamentos entre los diferentes estudios incluidos en esta revisión, ya que para un mismo producto farmacéutico, el precio está infravalorado o sobrevalorado según el trabajo del que provenga.

*Conclusiones:* El conocimiento de los profesionales médicos del precio de los medicamentos es bastante pobre. Además, el país, la especialidad, la formación y otros factores analizados parecen tener un impacto muy pequeño sobre ese grado de conocimiento.

*Financiación:* Institute of Health Economics.

*Conflicto de interés:* Uno de los autores declara tener relación con una compañía de genéricos canadiense. Los demás autores no tienen reconocido conflicto de intereses.

### **El costo de promocionar los medicamentos: Una nueva estimación de los gastos en la promoción farmacéutica en EE.UU.**

Gagnon MA, Lexchin J, The Cost of Pushing Pills: A New Estimate of Pharmaceutical Promotion Expenditures in the United States, *PLoS Med* 2008;5(1):e1.

Artículo completo disponible en:

[http://medicine.plosjournals.org/archive/1549-1676/5/1/pdf/10.1371\\_journal.pmed.0050001-L.pdf](http://medicine.plosjournals.org/archive/1549-1676/5/1/pdf/10.1371_journal.pmed.0050001-L.pdf)

Según este estudio, realizado por investigadores de Canadá, se gasta casi el doble en actividades de promoción que en investigación y desarrollo. Los autores incluyeron en su estudio actividades de promoción como productos de muestra, los costes de las visitas a doctores de representantes, publicidad directa a consumidores, publicidad por correo electrónico y pruebas clínicas destinadas a promocionar los productos en vez de a producir información médica.

Se determinó que en EE.UU., las empresas farmacéuticas gastaron US\$57,5 mil millones en promoción de sus drogas en 2004. Esta cifra revelada por el estudio es casi el doble de lo que hasta ahora se calculaba como costes de promoción del sector. En cambio, destinaron sólo US\$31,5 mil millones a la investigación de nuevos productos. El sector farmacéutico siempre ha negado que destine más dinero a la promoción de sus medicamentos que a la investigación.

### **Economía de los medicamentos genéricos en América Latina**

Tobar F, *Rev Panam Salud Publica* 2008;23(1):59-67.

Los medicamentos son bienes de consumo, sin embargo, desde el punto de vista económico poseen algunas particularidades que los hacen específicos. Como bienes de salud constituyen el recurso médico y terapéutico más frecuentemente utilizado. Esto significa que las limitaciones en su producción, circulación y consumo pueden tener un importante impacto negativo en la salud de la población y en la distribución de las reservas de salud dentro de la sociedad.

La principal consecuencia de tales limitaciones o fallas es el desajuste que se produce entre los recursos ofertados y las necesidades de salud de la población, lo que genera deficiencias en el acceso a los medicamentos

### **Editorial. Nuevos desafíos para la capacitación tecnológica nacional de vacunas: Innovación tecnológica autóctona y transferencia de tecnología**

Traducido por Boletín Fármacos de: Homma A, Moreira M, Editorial: Novos desafios para capacitação tecnológica nacional de vacinas: inovação tecnológica autóctone e transferência de tecnologia, *Cad Saúde Pública* 2008;24(2).

El Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) viene introduciendo en su rutina vacunas tecnológicamente modernas y de alto valor agregado. Si por un lado estas vacunas impactan positivamente en la situación sanitaria, por el otro, presionan bastante sobre los gastos del Ministerio de Salud. La capacidad tecnológica de los productores nacionales, en su mayoría instituciones públicas, presionaron un dominio de las tecnologías de

producción de vacunas del calendario de inmunización, a excepción de la vacuna contra el rotavirus, introducida en 2006. Esto fue posible gracias al Programa de Autosuficiencia Nacional de Inmunobiológicos (PASNI), creado en 1993, que investiga la ampliación y modernización del parque productor. Algo fue dirigido a proyectos de desarrollo e innovación.

Actualmente, la mayor prioridad es para los proyectos de desarrollo autóctono de vacunas, caracterizados por riesgos y gastos elevados y que consumen más de diez años para llegar al producto. El segmento mundial de vacunas viene despertando intereses de las multinacionales farmacéuticas en función de las ganancias del sector. Estas firmas están invirtiendo anualmente miles de millones de dólares en desarrollo para mantenerse al frente de los competidores, lanzando nuevas vacunas con precios elevados, protegidas por patentes en la forma de monopolio. Sólo los países más desarrollados utilizan esas nuevas vacunas. La vacuna contra pneumococos, meningitis C conjugada, hepatitis A y HPV, son ejemplos recientes.

Este cuadro se altera cuando se lanzan los similares, permitiendo la competencia, el aumento de la oferta y la reducción de precios. Los países menos desarrollados acceden a estas vacunas décadas después de su lanzamiento. Existe un esfuerzo colectivo entre los productores nacionales con vistas a nacionalizar la producción de nuevas vacunas, a un menor plazo y a un menor precio, con el objetivo de posibilitar su introducción en el calendario de vacunación. Para esto, el Ministerio de Salud viene apoyando acuerdos de transferencia de tecnología para la producción local de nuevas vacunas. Así fueron recientemente introducidas por el PNI la vacuna triple viral (sarampión, rubéola y paperas), la vacuna HIV y la vacuna contra la gripe. La estrategia de nacionalización de la producción vía acuerdos tecnológicos es posible gracias a la capacitación de los productores nacionales, a la dimensión del mercado público y a la pujanza del PNI. Estas condiciones han atraído la atención de las multinacionales del sector que identifican a Brasil como mercado atractivo y promisorio.

El Ministerio de Salud en este contexto viene usando su poder de compra para viabilizar los acuerdos de tecnología. Al mismo tiempo, en movimiento sinérgico y complementario a estos acuerdos, está induciendo proyectos de desarrollo e innovación. La política Nacional de Biotecnología y el Programa INOVACINA son iniciativas que van en esta dirección. Esos dos marcos definen cuáles vacunas son prioritarias, y permiten inducir proyectos de desarrollo orientados a productos. Se están creando fuentes de fomento especiales para esos proyectos y, a su turno, los productores nacionales están reformando sus modelos de gestión adoptando herramientas para la innovación. El escenario es alentador, pero es fundamental garantizar que las políticas y programas para este segmento sean sostenidos para que Brasil se torne autónomo en el desarrollo y producción de vacunas que interesan al país.

### **Acceso a medicamentos de uso continuo en adultos y ancianos en las regiones Sur y Nordeste de Brasil**

Traducido por Boletín Fármacos de: Paniz VM et al., Acceso a medicamentos de uso continuo em adultos e idosos nas regiões Sul e Nordeste do Brasil, *Cad Saúde Pública* 2008;24(2):267-280.

Artículo completo disponible en:

<http://www.scielo.br/pdf/csp/v24n2/04.pdf>

El objetivo de este estudio es evaluar la prevalencia del acceso a medicamentos de uso continuo para tratar la hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y/o problemas de salud mental y factores asociados.

El estudio transversal se desarrolló en el ámbito del Proyecto de Expansión y Consolidación de Salud de la Familia (PROESF) en 41 municipios del Sur y Nordeste de Brasil. La muestra incluyó 4.060 adultos y 4.003 ancianos residentes en el área de las unidades básicas de salud (UBS). La prevalencia del acceso de los medicamentos de uso continuo en adultos fue de 81% y en ancianos, 87%. El mayor acceso entre los adultos de la Región Sur estuvo asociado con una mayor edad, mejor nivel económico, tipo de enfermedad crónica y participación en grupos de UBS; entre los adultos del Nordeste, con la hipertensión arterial sistémica exclusiva o combinada con diabetes mellitus; entre los ancianos del Sur, con mayor escolaridad; entre los ancianos del Nordeste, con mayor edad, mayor escolaridad, no fumadores, vínculo con una UBS y modelo de atención Programa Saúde da Família (PSF).

Los resultados revelan una importante inequidad en salud, reforzando la necesidad de políticas para ampliar el acceso, principalmente a la población de menor poder adquisitivo.

### **Precios minoristas de medicamentos esenciales en Brasil: Una comparación internacional**

Nóbrega de Toledo O et al., Retail prices of essential drugs in Brazil: an international comparison, *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(2):118-123.

*Objetivo:* Los precios constituyen un obstáculo clave para el acceso del consumidor a los medicamentos esenciales, especialmente en los países en desarrollo. El objetivo de este estudio fue comparar los precios minoristas de los medicamentos esenciales en el mercado privado de Brasil con los de dos estándares internacionales de precios.

*Métodos:* Se compararon los precios minoristas de todos los medicamentos de la Lista de Medicamentos Esenciales de Brasil, edición de julio de 2000, con los precios minoristas de los mismos medicamentos en el mercado de Suecia y los indicadores de precios mayoristas de referencia de suministradores de bajo costo en el mercado internacional. Se calculó la razón entre los precios de cada medicamento en Brasil y en Suecia y entre los de Brasil y los precios mayoristas internacionales promedio por unidad. Se empleó el análisis de regresión lineal para estudiar también las razones según el número de productores.

*Resultados:* Los precios unitarios minoristas de los 132 medicamentos contenidos tanto en la lista de Brasil como en la de Suecia fueron 1,9 veces mayores en Brasil. De los 94 medicamentos que están tanto en la lista de Brasil como en el indicador internacional de precios unitarios, los precios unitarios nacionales promedio en Brasil fueron 13,1 mayores. No se encontró relación entre el número de productores de cada medicamento y la razón de precios.

*Conclusiones:* Los precios minoristas promedio de los medicamentos esenciales en Brasil son significativamente mayores que en Suecia. Además, según los precios mayoristas internacionales, las compañías farmacéuticas privadas de Brasil pudieran estar sacando al mercado medicamentos con precios excesivamente altos en relación con los costos de producción, lo que origina elevados márgenes de ganancia. No se encontró el efecto esperado de reducción de precios debido a la competencia.

# Regulación y Políticas

## Reportes Breves

### **Una fuerte actividad cabildera de la industria de EE.UU. y UE debilitó el Reglamento REACH (Registro, Evaluación y Autorización de Productos Químicos)**

Traducido por Boletín Fármacos de: A Strong US and EU industry lobby weakened the REACH Regulation, *Rev Prescrire* 2007;27(285):537-539.

- La Comisión Europea inició la reglamentación REACH en el año 2001 con el fin de mejorar los controles de los productos químicos fabricados o importados en la Unión Europea. Esto provocó una intensa actividad de cabildeo en cada paso del procedimiento.
- Documentos internos procedentes de las agencias estadounidenses muestran que, para aplacar a la industria química, la administración Bush ejerció presión sobre los directivos europeos de alto rango.
- Las empresas europeas también entraron en acción con una presión constante y muy agresiva para intentar debilitar la Reglamentación REACH.
- Esta presión de los cabilderos tuvo un impacto negativo sobre el texto final de la Reglamentación REACH, pero a pesar de todo el texto se adoptó y ahora falta por ver la rigurosidad de su implementación.

En septiembre de 2003, el Parlamento Europeo publicó una tira cómica, “Aguas turbulentas”, diseñada para explicar cómo funciona el Parlamento [1,2]. El protagonista de este proyecto educativo era un diputado europeo que trabajaba como enviado especial para la Comisión de Medio Ambiente en una Directiva relativa a la contaminación del agua y cuyos esfuerzos iban dirigidos a asegurar que el texto final fuera congruente con el espíritu de la iniciativa original [2]. Varios cabilderos intentaron influir en la toma de decisiones durante todo el proceso hasta la adopción final de la Directiva. Pero esto no es ficción.

Todas las Directivas y Reglamentaciones, especialmente aquellas con importantes implicaciones sociales, económicas y medioambientales, están sujetas a una intensa presión por parte de los cabilderos poco visible al público en general. Los textos del anteproyecto de la Reglamentación REACH (Registro, Evaluación y Autorización de Productos Químicos) no son una excepción.

### **Políticos del nivel más alto ayudaron a los fabricantes a socavar la Regulación REACH**

La Comisión Europea inició la Reglamentación REACH con el fin de intentar controlar las sustancias químicas producidas o fabricadas en la Unión Europea, es decir, más de 100.000 sustancias cuyo impacto sobre la salud o el medio ambiente en la gran mayoría de los casos nunca ha sido evaluado [a]. Esta iniciativa fue objeto de un libro blanco que se publicó en febrero de 2001 y la Comisión Europea presentó el anteproyecto de la Reglamentación en

octubre de 2003 [3].

La adopción de la Reglamentación REACH tendrá repercusiones no sólo para la industria química europea sino para la de todo el mundo [3]. Estas implicaciones globales para el sector privado se reflejaron en la intensidad de su cabildeo.

**La administración Bush intentó bloquear la iniciativa europea.** Rara vez se hacen visibles los métodos empleados por las multinacionales para influenciar la toma de decisiones políticas [4]. Por ello, un informe escrito para el demócrata Henry Waxman publicado en abril de 2004 resulta particularmente informativo. El informe se basa en documentos internos (comunicados, memorándums, correos electrónicos) procedentes de varias administraciones estadounidenses y obtenidos por la Fundación de Salud Medioambiental a través de la Ley de Libertad de Información [b] [5].

Según el informe Waxman, cerca del 80% de los fondos destinados a las campañas electorales por la industria química entre 2000 y 2004, es decir, 21 millones de dólares, tuvieron como receptor al Partido Republicano. Varios departamentos, incluido la Agencia para la Protección del Medioambiente (EPA) de EE.UU., así como directivos de alto rango como el Secretario de Estado Colin Powell intentaron socavar la propuesta de la Reglamentación REACH [5].

Desde la toma de poder, la administración Bush ha pedido a la industria química sus puntos de vista e inquietudes. Se han organizado encuentros en Estados Unidos y Europa entre representantes de la administración Bush, diplomáticos enviados a Europa, organizaciones que representaban distintos sectores de la industria química y compañías como DuPont y Dow, para preparar una lista de argumentos contra la Reglamentación REACH. Posteriormente personal estadounidense ocupando altos cargos presentaron estos argumentos a los estados miembros de la UE y a la Comisión Europea [5].

**La oposición estadounidense a la Reglamentación REACH se basó en tres líneas de ataque.** La primera línea de ataque consistió en aproximarse a los países a priori más influenciados debido a la importancia de su industria química: Alemania, Reino Unido, Francia, Italia, Países Bajos e Irlanda. Los argumentos medioambientales de países como Suecia y Finlandia debían ser neutrales. También se consideró necesario obtener la oposición a la Reglamentación REACH por parte de los representantes europeos. Un correo electrónico de un directivo del Representante de Comercio de Estados Unidos, con fecha de 4 de abril de 2003, menciona “el apoyo obtenido” de Margot Wallström, por aquel entonces comisionada europea para el

medio ambiente.

La segunda línea de ataque consistió en la organización de visitas, reuniones y conferencias por representantes de la EPA y el Consejo Químico de Estados Unidos para “educar” a los gobiernos europeos y a la Comisión Europea sobre el funcionamiento del sistema de controles impuesto por la EPA en Estados Unidos.

La tercera línea de ataque se centró en el desarrollo de una estrategia de oposición a la Reglamentación REACH en los países europeos, principalmente a través de los medios de comunicación y los representantes de gobierno [5].

Los argumentos de la industria química estadounidense, repetidos por sus portavoces, eran que la propuesta REACH era “costosa, gravosa y compleja”, disuadiría la innovación y obstaculizaría el comercio. La industria impulsó un análisis coste-beneficio “realista” antes de dar ningún paso. Defendió la implantación de medidas voluntarias en vez de medidas vinculantes. Estos argumentos se resumieron en los comentarios oficiales de la administración Bush dirigidos a mediados de 2003 a la Comisión Europea. Los mismos argumentos también se comunicaron a los principales socios comerciales de Estados Unidos, como Canadá, México, Japón y Australia, para que apoyaran la misma postura [5].

**El cabildeo estadounidense fue efectivo.** En septiembre de 2003, Jacques Chirac, Gerhard Schröder y Tony Blair enviaron una carta a Romano Prodi, por aquel entonces presidente de la Comisión Europea, en la que insistían en que la Comisión tuviera en cuenta el legítimo interés de las compañías europeas y en la que solicitaban una evaluación global del impacto de la reglamentación propuesta sobre la industria química europea [c] [5,6].

El informe Waxman observó una serie de diferencias entre el primer borrador publicado por la Comisión Europea en febrero de 2001 y el anteproyecto de la Reglamentación REACH presentado en el Parlamento y el Consejo Europeo el 29 de octubre de 2003 [5]. Estas diferencias incluyeron: exclusión del ámbito de la Directiva de algunos polímeros e intermediarios, reducción de los requisitos legales sobre las sustancias presentes en el producto final y el anuncio de una evaluación del impacto, todas ellas medidas muy similares a las propuestas por la administración Bush. En su informe del 2003, el Consejo Químico de Estados Unidos se regocijó de que la oposición al texto del anteproyecto de la Comisión Europea, respaldado por una importante intervención del gobierno estadounidense y transmitido a los responsables franceses, alemanes y británicos, había conducido a “cambios significativos” del texto [5].

La Reglamentación REACH sólo se aplicará a sustancias producidas o importadas en cantidades superiores a una tonelada, es decir, 30.000 sustancias, y el informe de seguridad química, inicialmente requerido para todas estas sustancias, ahora sólo es necesario para aquellas sustancias producidas o importadas en cantidades superiores a 10.000 toneladas, es decir, 12.500 sustancias [3].

**Europa es más opaca que Estados Unidos.** Resulta evidente la falta de transparencia de las autoridades europeas en el informe escrito por el Observatorio Europeo Corporativo (CEO) [d] [7]. El CEO intentó en vano obtener, mediante la regulación de libertad de información de la UE, copias de la correspondencia y las actas de las reuniones entre la Comisión Europea y los representantes de la industria química sobre REACH (estimada en más de mil por el CEO). La Comisión Europea denegó esta solicitud por considerarla “desproporcionada y excesiva”. El CEO también intentó, otra vez sin éxito, averiguar, de las 35 empresas de relaciones públicas con sede en Bruselas que aportaron consejo a la industria química, cuánto dinero gastaron las compañías para influenciar a los responsables europeos [e] [7]. Sin embargo, lo poco que sabemos ya lo dice todo.

**Los cabilderos químicos europeos estaban omnipresentes.** Tanto antes como después de la presentación del anteproyecto de la Reglamentación REACH, las federaciones del sector privado ejercieron una presión continua, especialmente CEFIC (Consejo Europeo de la Industria Química) y UNICE (Unión de Confederaciones Industriales y de Empresarios Europeos) [f] [7,8].

Las compañías químicas alemanas, especialmente BASF y Bayer, fueron particularmente agresivas e influyentes, tanto a nivel nacional como europeo. En 2005, BASF confirmó a la prensa alemana que tenía “bajo contrato” a 235 responsables de las tomas de decisiones políticas. Un informe de Greenpeace titulado “Cabildeo tóxico” proporciona varios ejemplos de personas que trabajaron para BASF o Bayer antes de obtener puestos importantes con UNICE o CEPIC y, en algunos casos, con el grupo encargado de la Reglamentación REACH en la Comisión Europea o el Parlamento Europeo. Otros siguieron el camino inverso [7,8].

Según declaraciones de Inger Schörling, por aquel entonces miembro del Parlamento por el partido Los Verdes y enviada especial del primer borrador, los cabilderos de la industria intentaron influenciar a los miembros del Parlamento Europeo mediante “seminarios, talleres, reuniones, almuerzos, cenas, cartas, correos electrónicos, llamadas telefónicas, visitas a las plantas, comunicados de prensa y cualquier otro medio que pueda utilizarse” [9].

En noviembre de 2005, el día antes de la votación tras la primera lectura de la propuesta REACH en el Parlamento Europeo, Guido Sacconi, enviado especial para la Comisión de Medio Ambiente, manifestó: “Los miembros del Parlamento estamos sometidos a una presión increíble por parte de las grandes compañías” [8]. El enviado especial para la Comisión del Mercado Interior, Harmut Nassauer, recibió asistencia directa de un empleado de la industria química alemana [8].

### **La batalla final por la Reglamentación REACH**

El anteproyecto de la Regulación REACH se sometió al procedimiento de codecisión, el cual se basa en la

consecución de un acuerdo entre el Parlamento Europeo y el Consejo. En la primera lectura, durante las sesiones plenarias del 16 y 17 de noviembre de 2005, el Parlamento Europeo votó por la implementación de una serie de enmiendas al anteproyecto de la Comisión Europea [3]. En julio de 2006, el Consejo comunicó su opinión [10]. Las opiniones del Parlamento y el Consejo divergieron en varios puntos importantes.

**El compromiso final.** A principios de diciembre de 2006, el enviado especial de la Comisión de Medio Ambiente indicó que se había alcanzado un compromiso y que las negociaciones sobre todo el texto de la Reglamentación REACH habían logrado un acuerdo con la presidencia finlandesa [11].

El 13 de diciembre de 2006, el Parlamento Europeo aprobó el compromiso negociado con el Consejo Europeo con 529 votos a favor, 98 en contra y 24 abstenciones [12]. Posteriormente el Consejo aprobó la Reglamentación REACH votada por el Parlamento. La Reglamentación REACH se publicó finalmente en el *Official Journal of the European Union* el 30 de diciembre de 2006 [g] [13].

En la mayoría de los puntos en litigio, la autorización y sustitución de sustancias dañinas (cerca de 3.000), la Reglamentación crea un procedimiento de autorización gestionado por la futura Agencia Europea de Productos Químicos (ECHA), para la comercialización de sustancias con potencial carcinogénico, mutagénico y de toxicidad reproductiva (CMR, categoría 1 ó 2) [h]; sustancias persistentes, bioacumulables y tóxicas (PBT); sustancias muy persistentes y muy bioacumulables (vPvB); sustancias (especialmente aquellas que producen alteraciones de tipo endocrino) para las cuales existe una evidencia científica de efectos potencialmente graves sobre la salud de los humanos o sobre el medio ambiente y que pueden ser tan peligrosas como la categoría previa [13].

Se concederá la autorización si se prueba que el riesgo está controlado, es decir, que los niveles de exposición estimados carecen de efectos sobre los humanos o el medio ambiente. También se podría conceder la autorización si los beneficios socioeconómicos pesan más que los riesgos para la salud o el medioambiente y si no existen sustancias o la tecnología adecuada para reemplazarlas. La decisión de la autorización de comercialización tendrá que tener en cuenta el análisis de las soluciones de reemplazo o el plan sustitutivo enviado por el fabricante. Estas autorizaciones tienen una vigencia de tiempo limitado y su duración se decidirá en cada caso según los planes enviados por el fabricante [13].

Los diputados europeos no lograron imponer la necesidad de un informe sobre la seguridad química de las sustancias producidas o importadas en cantidades entre una y diez toneladas, es decir, 17.500 sustancias [12,14,15].

El Parlamento Europeo pudo entrevistar a los candidatos al puesto de Jefe Ejecutivo de la futura Agencia de Productos Químicos, con sede en Helsinki (Finlandia), antes del nombramiento. El Parlamento designará dos miembros del

consejo administrativo. Sin embargo, los diputados tampoco lograron las garantías que buscaban sobre la independencia de los miembros de la junta procedentes de la industria, especialmente en lo relativo a la publicación de los conflictos de intereses [12].

**Alivio y decepción.** Las organizaciones a favor de una Reglamentación REACH fuerte, como Greenpeace y la Confederación de la Unión Europea, dieron la bienvenida a las mejoras incluidas en la Reglamentación. Sin embargo, se lamentaban que las presiones ejercidas por la industria química hubieran tenido éxito al suavizar la reforma [15,16]. La Reglamentación REACH se tornó en ley en junio 1 de 2007 y será implementada en forma gradual. La fecha límite para el registro de los productos químicos es el año 2018 [12]. Se prevé la realización de revisiones antes de esa fecha [12,15]. Comprobaremos si traen consigo o no mejoras al respecto.

#### Notas

- a. El anteproyecto REACH propuso que deben registrarse las sustancias químicas cuya producción o importación supere una tonelada (aproximadamente 30.000 sustancias), mientras que aquellas producidas en cantidades superiores a 10 toneladas deben someterse a examen; tras su registro se concederá la autorización del producto durante un tiempo limitado si las sustancias son motivo de preocupación para la salud y el medio ambiente [ref. 3]. De forma significativa, la Reglamentación REACH eliminó la realización de este examen: ahora corresponde a los fabricantes demostrar que sus productos son seguros (o que los peligros están controlados) y ya no corresponde a los gobiernos demostrar que son potencialmente peligrosos [ref. 3].
- b. La Fundación para la Salud Medioambiental es una organización independiente sin ánimo de lucro con sede en Boston (EE.UU.) [ref. 5].
- c. El impacto económico de la Reglamentación REACH ha sido objeto de muchos estudios. Los resultados no confirman de ninguna manera los peores temores de los fabricantes [ref. 3].
- d. El CEO es un grupo de investigación independiente sin ánimo de lucro con sede en Ámsterdam (Países Bajos). Su investigación se centra en las amenazas a la democracia, la equidad, la justicia social y el medio ambiente planteadas por el poder económico y político de las corporaciones y sus cabilderos. Para más información, consultar la página web [www.corporateeurope.org](http://www.corporateeurope.org).
- e. En noviembre de 2005, la Comisión Europea y el Comisionado para Asuntos Administrativos, Auditoría y Acción contra el Fraude, Siim Kallas, lanzaron la iniciativa europea para la transparencia, en la que se enfatizaba la importancia de una “transparencia de alto grado” para la Unión Europea para que esté “abierta al escrutinio público y sea responsable de su trabajo”. Un libro verde, publicado para la consulta pública desde el 3 de mayo al 31 de agosto de 2006, proporciona información de los tres elementos principales de esta iniciativa: la necesidad de establecer un marco más estructurado para las actividades de “intereses de

- terceros"; feedback sobre normas mínimas para las consultas efectuadas por la Comisión; y la obligación de divulgar información sobre todos los beneficiarios de los fondos europeos gastados conjuntamente con los estados miembros [ref. 17]
- f. UNICE y CEFIC emplearon en primer lugar tácticas de amedrentamiento para presentar la Reglamentación REACH como una iniciativa que iba a costar millones de empleos, sólo en Alemania y Francia, y que incluso conduciría a la desindustrialización de Europa [ref. 7,8]. Posteriormente argumentaron que el coste para la pequeña y mediana empresas sería exorbitante. Finalmente, iniciaron propuestas que habrían paralizado virtualmente la futura Agencia Europea de Productos Químicos [8].
  - g. La publicación de la Reglamentación REACH se acompañó de una Directiva que tiene en cuenta los cambios efectuados por la Reglamentación [ref. 18].
  - h. En la Reglamentación de la Unión Europea, la categoría 1 corresponde a sustancias conocidas como carcinogénicas, mutagénicas o tóxicas para el sistema reproductivo humano. La categoría 2 corresponde a sustancias próximas a estos productos. El Instituto Francés de Investigación y Seguridad (INRS) ha publicado un resumen de esta clasificación [ref. 19].

#### Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "EU lobbies" *Prescrire* Int 2003;12(67): 194.
2. David D et al. "Les eaux blessées" Direction générale information et relations publiques du Parlement européen, Office des publications officielles des Communautés européennes, Luxembourg 2002. Website [www.europarl.europa.eu](http://www.europarl.europa.eu) consulted on 25 April 2007: 40 pages.
3. Prescrire Rédaction "La proposition REACH, pour un meilleur contrôle des substances chimiques commercialisées dans l'Union européenne" *Rev Prescrire* 2006;26(270): 218-224.
4. Loewenberg S "US chemical companies leave their mark on EU law" *Lancet* 2006;367:556-557.
5. United States House of Representatives "A special interest case study: the chemical industry, the Bush administration, and European efforts to regulate chemicals" Report prepared for Rep. Henry A, Waxman, April 2004: 21 pages.
6. Délégation de l'Assemblée nationale pour l'Union européenne "Rapport d'information sur la modernisation du cadre réglementaire des produits chimiques dans l'Union européenne, dit système *Reach*" October 2005: 82 pages.
7. Corporate Europe Observatory (CEO) "Bulldozing REACH - the industry offensive to crush EU chemicals regulation" March 2005. Website [www.corporateeurope.org](http://www.corporateeurope.org) accessed 28 September 2006: 16 pages.
8. Contiero M "Toxic Lobby. How the chemicals industry is trying to kill REACH" Greenpeace International, May 2006. Website [www.greenpeace.org/chemicals](http://www.greenpeace.org/chemicals) accessed 28 September 2006: 23 pages.
9. Schörling I "REACH-The only planet guide to the secrets of chemicals policy in the EU. What happened and why?" The Greens/European free alliance in the European Parliament, Bruxelles 2004: 145 pages.
10. "Council adopts its common position on new chemicals EU legislation - the REACH system" Council of the European Union, July 2006, PRES/06/191: 6 pages.
11. "REACH: deal between MEPs and Council" Press release of the Environment, Public Health and Food Safety Committee of the European Parliament 1 December 2006: 1 page.
12. "Parliament adopts REACH - new EU chemicals legislation and new chemicals agency" Press release of the European Parliament 13 December 2006: 4 pages.
13. "Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC" *Official Journal of the European Union* 30 December 2006: L396-1 - L396-849.
14. "REACH: the second half kicks off" Press release of the Environment, Public Health and Food Safety Committee of the European Parliament 13 July 2006: 2 pages.
15. Greenpeace "Réglementation REACH: entre avancées et déceptions", Website [www.green-peace.org/france](http://www.green-peace.org/france) accessed 16 December 2006: 4 pages.
16. "European Parliament adopts REACH: completing an important step forward" Press release of the European Trade Union Confederation (ETUC) 13 December 2006: 1 page.
17. "Commission of the European Communities" Green Paper European Transparency Initiative Brussels, May 2006 COM(2006) 194 final: 18 pages.
18. "Directive 2006/121/EC of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 amending Council Directive 67/548/EEC on the approximation of laws, regulations and administrative provisions relating to the classification, packaging and labeling of dangerous substances in order to adapt it to Regulation (EC) No 1907/2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) and establishing a European Chemicals Agency" *Official Journal of the European Union* 30 December 2006: L396-850 - L396-856.
19. "Institut national de recherche et de sécurité 'Produits chimiques cancérogènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction. Classification réglementaire", Aide-mémoire technique, April 2006. Website [www.inrs.fr](http://www.inrs.fr) accessed 3 April 2007: 68 pages.

## América Latina

### **Centroamérica: Crearán secretaría regional de salud**

Resumido por Boletín Fármacos de: Kathia Martínez, *Associated Press*, 22 de febrero de 2008.

Los ministros de Salud de Centroamérica y República Dominicana analizarán en Panamá la creación de una secretaría regional para definir políticas en torno a la desnutrición, el VIH/sida y el alto costo de los medicamentos.

“Teniendo una secretaría ejecutiva especial, podemos analizar todos los temas relevantes de salud en todos los países centroamericanos”, explicó el Dr. José Ernesto Navarro, Viceministro de Salud de El Salvador.

Señaló que a través de la secretaría regional, los ministros de Salud pretenden definir una agenda especial en asuntos que afectan a toda la región: desnutrición, dengue, VIH/sida, diarreas producidas por rotavirus, y neumonías, entre otros.

“Sabremos de alguna manera como abordar de forma integrada todos estos temas y porque no decirlo, la compra conjunta de medicamentos que nos es un tema propio de los países centroamericanos, sino de todo el mundo”, enfatizó el Dr. Navarro.

En Centroamérica, los altos costos de medicamentos “nos afectan mayormente porque somos una región en vías de desarrollo y porque los países hacemos compras por separado”, apuntó.

En la región los presupuestos destinados a la compra de medicamentos se desgastan ante el constante incremento en los precios, pero si los países tienen políticas como la compra conjunta de medicamentos a través de COMISCA (Consejo de Ministros de Salud de Centroamérica) “podremos tener logros que nos abaraten la compra de medicamentos”, señaló Navarro.

El tema, empero, requiere superar escollos como por ejemplo el hecho de que cada país tiene sus regulaciones fiscales. Navarro explicó que las compras podrían comenzar con los medicamentos que son más caros como los empleados para el tratamiento del cáncer y el VIH/sida y luego seguir con otros esenciales.

Durante la reunión de COMISCA, se inauguró en la víspera un laboratorio para diagnosticar y tratar casos de VIH/sida en Centroamérica.

El proyecto, que funcionará en el edificio de investigación del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud en la capital panameña beneficiará a Guatemala, El Salvador, Honduras, Nicaragua, Costa Rica y Panamá. La iniciativa, financiada por el Banco Mundial tiene un costo de ocho millones de dólares.

### **Costa Rica: 15 medicinas deben superar pruebas de bioequivalencia**

Editado por Boletín Fármacos de: Ángela Ávalos R., *La Nación* (Costa Rica), 10 de enero de 2008

El Consejo Técnico de Inscripción de Medicamentos del Ministerio de Salud publicó la lista con los 15 principios activos de medicamentos multiorigen obligados a pasar por pruebas de bioequivalencia y biodisponibilidad [a].

Tras varios años de estudio, el Consejo decidió que los siguientes principios activos deben hacer esas pruebas por medio de estudios in vivo (en seres humanos), complementados con análisis in vitro (en laboratorio) con el producto de referencia: nelfinavir, carbamazepina, ciclosporina, verapamilo y valproato semisódico.

Los siguientes productos solo deben pasar por análisis in vitro: didanosina, lamotrigina, levodopa (+carbidopa), anastrozol y tamoxifeno. También deben mostrar estudios in vitro la zidovudina, fenitoína, digoxina, levotiroxina sódica y la warfarina.

Según explican en la resolución, la selección de la lista de medicamentos, fue elaborada de acuerdo al puntaje obtenido al aplicar los criterios epidemiológicos y clínicos, farmacológicos, físico-químicos y especiales, haciendo énfasis en los criterios farmaepidemiológicos y los clínicos, puesto que se tomaron en cuenta los criterios reconocidos internacionalmente más importantes, así como la situación particular de consumo elevado de los medicamentos genéricos en Costa Rica. Para el primer año se escogieron los que obtenían un mayor puntaje, es decir los que representaban mayor riesgo sanitario.

Todos esos productos forman parte de los medicamentos de margen terapéutico estrecho porque si se ingieren en una dosis menor podría no tener el efecto deseado para la salud del enfermo y si toma una mayor sufriría efectos tóxicos.

*Nota de los editores:*

- a. La resolución se encuentra disponible en: [http://www.imprenal.go.cr/pub/2008/01/09/DOVA\\_09\\_01\\_2008.html](http://www.imprenal.go.cr/pub/2008/01/09/DOVA_09_01_2008.html)

### **Cuba: Nuevas normativas permiten solicitar medicamentos en cualquier farmacia y buscan mejorar el sistema de vigilancia**

Editado por Boletín Fármacos de: Los cubanos podrán comprar medicamentos en cualquier farmacia, *Reuters / El País.com*, 25 de marzo de 2008; y de los textos normativos del Buró Regulatorio de Protección de la Salud.

En marzo de este año Cuba ha dejado sin efecto la norma que obligaba a las personas a solicitar medicamentos siempre a la misma farmacia asignada por el Estado. Los cubanos podrán entonces disponer de los medicamentos con

receta en cualquier farmacia del país. Hasta ahora, tenían que rellenar una solicitud y presentarla en la farmacia asignada previamente por un hospital o clínica local, una medida introducida por Fidel Castro durante la severa crisis de la década de los 90, cuando los recursos comenzaron a escasear coincidiendo con el colapso de la Unión Soviética.

“La gente tenía que ir a una única farmacia y si este establecimiento no tenía la medicación correcta o tenía que elaborarla, la persona enferma tenía que regresar a pedirla tiempo después incluso aunque viviera lejos de allí”, ha explicado Maribel, una médica de La Habana.

A su vez, se han definido nuevas normativas sobre vigilancia de medicamentos. La primera es el “Reglamento para la Vigilancia de Medicamentos de Uso Humano durante la Comercialización”. Aprobado por la Resolución N° 04/07 del Buró Regulatorio de Protección de la Salud y por el cual deberá velar el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED). El reglamento consta de 10 capítulos y 56 artículos que versan sobre múltiples temas, teniendo en cuenta las tendencias actuales, como ser: la organización y funciones del sistema de vigilancia postcomercialización; el control de la calidad de los medicamentos durante la comercialización; la promoción comercial de los medicamentos; los estudios de vigilancia postcomercialización; los informes periódicos de seguridad y procedimientos de comunicación expedita y periódica; las infracciones, y el régimen de medidas, sanciones y operatividad del proceso.

Reglamento completo disponible en:

<http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/Pubs/AmbReg/2007/AmbReg-62.pdf>

La segunda, es una Resolución (N° 08/2007) derivada del Reglamento anterior, que fija los “Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos”, disponible en: <http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/Pubs/AmbReg/2007/AmbReg-63.pdf>. El objetivo de esta normativa “es normalizar los requisitos técnicos que el CECMED considera aceptables y necesarios para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad (IPS) para la Inscripción, Renovación del Registro de Medicamentos que circulen o se comercialicen en el territorio nacional”.

Finalmente, otra Resolución (N° 03/2008) fija los “Requisitos para la Comunicación Expedita y Periódica de Reacciones, Eventos Adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización”, que puede consultarse en: <http://www.cecmecmed.sld.cu/Docs/Pubs/AmbReg/2008/AmbReg-65.pdf>. El objetivo de esta Regulación es “normalizar los requisitos técnicos que el CECMED considera necesarios para la Comunicación Expedita y Periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos, incluyendo vacunas con el objetivo de facilitar la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos durante la comercialización, siendo de vital importancia

para la adopción de medidas sanitarias con el objetivo de prevenir riesgos a la Salud Pública”.

### **México: El estado de Coahuila establece “Farmacias de la Gente”**

Editado por Boletín Fármacos de: Ofrecen medicamentos a 10 pesos en Coahuila, *PM Farma* (México), 10 de enero de 2008.

Al poner en marcha la habilitación de 100 “Farmacias de la Gente”, el Gobierno del Estado de Coahuila pondrá a disposición de los ciudadanos de escasos recursos económicos medicamentos al valor de diez pesos mexicanos (aproximadamente equivale a un dólar estadounidense) por producto. El estado de Coahuila invierte más de cinco millones de pesos en este programa.

El gobernador explicó que en una primera etapa se habilitarán 100 farmacias y señaló que la intención es llegar a los 300 establecimientos, que se habilitarán en zonas urbano-marginadas, en las cabeceras municipales de localidades con escasa población y en diferentes comunidades rurales.

En este contexto, el Secretario de Salud del estado, Virgilio Verdusco Rosán, dijo que cada farmacia contará con 100 medicamento claves, que mayor demanda tiene entre la población de escasos recursos. “Supimos el tipo de medicina que debíamos adquirir y poner a disposición de la gente en las farmacias en base a las múltiples peticiones que recibe el gobernador. Hoy en día podemos decir que una de las principales demandas que el gobernador tiene por parte de la gente que se le aproxima durante los eventos, tiene que ver con salud y especialmente con apoyo para medicamento”, señaló.

El gobernador añadió que las “Farmacias de la Gente” servirán como centros de enlace para encaminar a hospitales especializados a personas que requieran otro tipo de atención médica. “En las farmacias originalmente habrá medicamento para atender enfermedades, digamos, ordinarias, medicamentos básicos y si alguien requiere medicamentos y atención médica específica por alguna enfermedad, como hipertensión o deficiencias renales, entonces podrá acudir a cualquier “Farmacia de la Gente” donde se le enlazará de inmediato con un centro de salud especializado para que reciba de manera inmediata la atención médica requerida”, explicó.

### **México: La Secretaría de Salud crea comisión para negociar precios de medicamentos**

Editado por Boletín Fármacos de: Instala SSA comisión para negociar precios de fármacos, *Notimex* (México), 8 de abril de 2008.

El titular de la Secretaría de Salud (SSA), José Angel Córdova Villalobos, instaló la Comisión Coordinadora para

la Negociación de Precios de Medicamentos y otros Insumos para la Salud, con la cual se pretende alcanzar ahorros de hasta 10% [a].

Entre las funciones de esta Comisión está la de desempeñarse como instancia única para la negociación anual de precios de medicamentos con los particulares que posean la titularidad y licenciamiento exclusivo de una patente.

Asimismo, deberá instrumentar estrategias de negociación y de adquisición que coadyuven a hacer más eficiente la compra pública y el cumplimiento de las condiciones de pago ofrecidas por el sector público. También se apoyará en el trabajo de expertos que conformarán al menos tres comités: un Comité Técnico Clínico, un Comité de Evaluación Económica y un Comité de Análisis de Precios y Patentes.

En ese sentido, Córdova Villalobos abundó que con esta comisión se podrán adquirir a mejor precio los medicamentos de patente que se surten al sector Salud, pero sobre todo estará garantizado el abasto de estos insumos, en beneficio de toda la población. “El propósito es lograr mejores precios de los fármacos contenidos en el cuadro básico y el catálogo de insumos que cuenten con patente vigente”, precisó.

Ante representantes de las Secretarías de Hacienda, Economía, Función Pública, Marina, Defensa Nacional, así como del IMSS, ISSSTE, y Petróleos Mexicanos (Pemex), sostuvo que los primeros resultados de esta Comisión se verán reflejados en el 2009 debido a que las compras de medicamentos e insumos de este año ya se realizaron.

Subrayó que la industria farmacéutica tendrá que ajustarse a las propuestas que emanen de esta Comisión y los recursos que se ahorren en la compra de medicamentos se utilizarán en otros servicios y programas prioritarios en materia de salud pública.

El encargado de la política de Salud detalló que el primer acuerdo de negociación de fármacos que se tomó es el de la adquisición de antirretrovirales para el tratamiento de casi 50.000 enfermos de VIH-sida. Especificó que por el monto se decidió que los antirretrovirales fueran el primer medicamento que se negociara, ya que en 2007 se gastaron 6.000 millones de pesos [1 peso mexicano equivale a US\$0,095] y de los cuales 45% fue para la SSA, 39,6% al IMSS y 15,3% al ISSSTE. Indicó que 98,8% de estos medicamentos son de patente vigente y sólo 2,15% son Genéricos Intercambiables.

*Nota de los editores:*

- a. El acuerdo está disponible en el siguiente enlace:  
[http://cdvirtual.salud.gob.mx/interiores/diario\\_oficial/diario\\_2008/pdfs/febrero/a260208.pdf](http://cdvirtual.salud.gob.mx/interiores/diario_oficial/diario_2008/pdfs/febrero/a260208.pdf)

### **Nicaragua: Amplían Proyecto de Ventas Sociales de Medicamentos**

Editado por Boletín Fármacos de: Farmamundi inaugura en el Departamento de León (Nicaragua) siete nuevas Farmacias Sociales, *Farmacéuticos Mundi*, 14 de mayo de 2004; 22 municipios nicaragüenses desarrollan un proyecto de venta de medicamentos para mejorar la gestión de salud, *Europa Press* (España), 14 de enero de 2008.

Este programa puesto en marcha por la ONG Farmacéuticos Mundi cuenta con el respaldo de la Diputación de Valencia quien ha aportado para su desarrollo una subvención de €38.555 euros procedente de los programas de financiación a proyectos de cooperación internacional al desarrollo.

Según indicó el diputado de Cooperación Municipal responsable también de estos programas internacionales, Juan José Medina, se trata de consolidar redes de salud comunitaria y comisiones de salud en los municipios de Villa El Carmen y Tipitapa, ampliando la cobertura de la Red de Ventas Sociales de medicamentos en 22 municipios pobres de nueve departamentos de Nicaragua. Las áreas de intervención se centran exactamente en los departamentos de Managua, León, Granada Nueva, Segovia, Madriz, Estela Jinotega, Boaco y Río San Juan consideradas como zonas de “extrema pobreza” y con una dotación de servicios básicos de salud “muy precaria”.

Las Farmacias Comunitarias, que allí se llaman Ventas Sociales de Medicamentos, tienen el objetivo fundamental de ofrecer a la población un abastecimiento alternativo de medicamentos esenciales genéricos, de calidad y a bajo coste. Estas pequeñas farmacias tienen un número limitado de medicamentos esenciales, que no suelen ser más de 200, pero que son los necesarios para tratar las enfermedades más comunes y la población paga un precio simbólico por ellos. De esta manera el dinero que se recauda se reinvierte en la compra de más medicamentos consiguiendo que los propios ciudadanos hagan sostenible su Farmacia, de ahí el nombre de Farmacias Sociales. En la actualidad Farmamundi, junto a varias ONGs locales, ha montado más de 350 botiquines comunitarios y 75 farmacias sociales. Este tipo de establecimientos tiene otra función muy importante que es formar a dispensadores de farmacia, desarrollar acciones de divulgación y promocionar el uso racional del medicamento entre el personal de salud y la población.

“Si conseguimos que estas zonas vendan medicamentos de primera necesidad a las comunidades vecinas estaremos apostando por que tengan un medio de vida y unos ingresos económicos pero también que mucha gente mejore su salud y a corto y medio plazo reduzca su morbi-mortalidad porque dispondrán de medicinas de forma inmediata” concretó el diputado Juan José Medina.

Según el estudio elaborado por Farmacéuticos Mundi la población que se beneficia de la gestión de este proyecto asciende a 295.216 personas de las cuales 150.560 son mujeres. De ellas un total de 124.051 personas (63.266 mujeres y 60.785 hombres) son beneficiarias directas.

Las zonas en donde se ubica el proyecto se caracterizan por estar habitadas por una población de escasos recursos económicos en algunos casos las familias sobreviven de la agricultura y de la pesca artesanal para el autoconsumo. Además las zonas de intervención se encuentran en una situación epidemiológica con una elevada tasa de mortalidad general sobre todo entre la población infantil y una prevalencia importante de enfermedades transmisibles y parasitarias.

Por este motivo, dijo Juan José Medina, decidimos colaborar en esta iniciativa, ya que vimos que era la mejor manera de garantizar el abastecimiento de medicamentos y el mantenimiento de la red de salud comunitaria y hacer viable la autogestión y el funcionamiento coordinado y concertado de las organizaciones de salud de las comunidades. Este proyecto tendrá un periodo de ejecución que durará hasta principios del 2009.

### **Perú: Quejas porque el Ministerio de Salud aplicará sanciones y multas a los profesionales que no receten por DCI**

Editado por Boletín Fármacos de: “Hay médicos que tienen negociados con los laboratorios”, *La República on line* (Perú), 2 de abril de 2008.

En respuesta a las duras críticas que el Colegio Médico del Perú (CMP) emitió en su contra, el Ministro de Salud, Hernán Garrido-Lecca, aseguró que “hay médicos que tienen negociados con los laboratorios” y por ello recetan medicamentos de marca, en lugar de genéricos.

El CMP publicó un comunicado en diversos medios de comunicación a través del cual tildó de “incompetente” y “de persona no grata al titular de salud”, por -entre otras cosas- haber establecido sanciones y multas para todos aquellos profesionales médicos, cirujanos, dentistas y obstétricas que consignen en la prescripción de medicamentos únicamente el nombre de la marca del medicamento sin hacer mención explícita a la Denominación Común Internacional (DCI) del mismo [a].

“Combatir la corrupción es importante. Está comprobado que el 90% del gasto que realiza una familia en salud se va en medicinas (...) una medicina de marca puede costar 6 o 7 veces más que un genérico”, apuntó Garrido-Lecca.

Asimismo, recordó al decano del CMP, Julio Castro Gómez, que su postura no tiene sustento, puesto que la sanción económica de 6.000 nuevos soles, se aplicará cuando el médico haya incurrido en esa falta por cuarta vez.

Del mismo modo, descartó cualquier acto de mala fe en sus visitas sorpresa a los establecimientos de salud del interior del país, pues también ha felicitado a quienes hacen bien su labor. Pese a todo, el titular de Salud, dijo tener la esperanza de que retorne el diálogo.

### *Nota de los editores:*

- a. Se trata de la Resolución Ministerial N° 192-2008/MIMSA, disponible en: <http://www.minsa.gob.pe/portal/06transparencia/normas.asp>.

### **Perú: El Poder Ejecutivo proyecta crear una Central de Compras Públicas**

Editado por Boletín Fármacos

Ante graves denuncias de corrupción en los procesos de compra de patrulleros, ambulancias, y en el Sistema Integral de Salud, el Poder Ejecutivo presentó ante el Congreso de la República de Perú un proyecto de ley para crear la Central de Compras Públicas (Perú Compras). Las Comisiones de Descentralización y Economía del Congreso están revisando el proyecto de ley.

El proyecto ley (N° 01701-2007-PE, texto disponible en: <http://www2.congreso.gob.pe/Sicr/TraDocEstProc/CLProLey2006.nsf>) propone crear un organismo público descentralizado denominado Central de Compras Públicas - Perú Compras, adscrito al Ministerio de Economía y Finanzas (MEF), con las funciones de: a) realizar las Compras Corporativas obligatorias; b) realizar las Compras Corporativas facultativas; c) realizar las adquisiciones que le encarguen otras entidades del Estado; d) asesorar a las entidades estatales que realicen Compras Corporativas facultativas, así como en la planificación y gestión de sus procesos de adquisiciones que realicen de manera institucional; entre otros.

Los defensores del proyecto destacan de la propuesta la realización de compras corporativas, a precios justos y transparentes; la conformación de la Central con profesionales especializados, independientes, no “partidarizados” y, sobre todo, honorables; las mejoras en los procesos de tramitación [1]; la centralización de las compras del Estado como una forma de mejorar la fiscalización sobre las mismas; y que el CONSUCODE (Consejo Superior de Contrataciones y Adquisiciones del Estado) continuaría realizando una función reguladora y actuando como tribunal [2].

En una editorial del diario El Comercio se plantea la posibilidad de llegar a cambiar la cultura del gasto público del aparato estatal: “pasar de ser un país preparado para no gastar, a otro capaz de realizar una gestión eficiente, con mecanismos suficientes para poder adquirir cada vez más bienes y servicios, de manera rápida y al precio justo, sin escándalos ni corruptelas.” Se reclama asimismo que el proyecto aprobado esté basado en consideraciones técnicas, no políticas y al amparo de las experiencias aplicadas en otros países [1].

Desde el interior del propio Ministerio de Economía y Finanzas se presentaron algunas dudas sobre la efectividad del nuevo organismo. Una fuente del Ministerio informó que es necesario definir qué categoría tendrá la nueva

entidad para evitar que se burocratice el nuevo espacio en requisitos y procedimientos formales. En ese sentido, señaló que habrá que determinar si tendrá la calidad de pliego presupuestal o de unidad ejecutora, más aún si se quiere poner un tope a la cantidad de personal que contratará el organismo. Según el proyecto de ley, Perú Compras podrá contratar hasta un máximo de 20 personas [3].

El presidente Alan García aseguró que no será un organismo de miles de empleados y que ninguno de sus miembros será de filiación aprista [1]. “Sugieranme los periodistas, analistas y académicos quién es la persona respetable, honorable y capaz para tener este cargo. No es necesario abarrotar de burócratas algo que debe ser extra del partido, extra del gobierno y autónomo”, dijo García. Sostuvo también que no busca cargar todas las contrataciones públicas a la nueva entidad sino que “solo se encargará de las grandes compras”, precisó [4].

Sin embargo, el congresista César Zumaeta, quien fue el encargado de hacer la presentación del proyecto en el Congreso, no descartó que un aprista presida el nuevo organismo. “En el partido hay excelentes profesionales que pueden estar a cargo de este nuevo organismo. Ninguno de ellos está vetado”, aseguró [4]. Por su parte, la Ministra de Trabajo, Susana Pinilla, planteó que se reclute a los mejores funcionarios de cada ministerio para que se incorporen a Perú Compras [3].

También hicieron sus advertencias los integrantes PERUCÁMARAS (Cámara Nacional de Comercio, Producción y Servicios). Hicieron notar que actualmente a las pequeñas empresas no les resulta fácil venderle al Estado, y con la propuesta del Ejecutivo, las posibilidades serían aún menores [5].

“Por ejemplo, si una pequeña empresa antes le vendía al Estado productos como carpetas escolares que pueden ser elaboradas en cada región, con el nuevo sistema de compras centralizadas, el Estado podría demandar una única licitación para abastecer sus requerimientos en varias zonas, con lo cual difícilmente las empresas pequeñas podrán competir”, subrayó Alan Kessel del Río, presidente de esta institución [5].

Kessel del Río explicó que a nivel nacional existirían entre 2.5 y 3 millones de micro y pequeñas empresas entre formales e informales, de las cuales aproximadamente 648.000, que son las formales, podrían acceder a las compras del Estado. No obstante, alertó que debido a la escasa información existente referida a los requisitos, plazos, trámites, entre otros aspectos, son muy pocas las que realmente le venden al Estado [5].

PERUCÁMARAS a través del Proyecto Business to Government (B2G), que cuenta con el respaldo del Banco Interamericano de Desarrollo (BID), brinda asesoría a las pequeñas empresas en la presentación de propuestas para postular a las compras estatales, en el proceso de evaluación y adjudicación de propuestas; así como asesoría para la conformación de consorcios o alianzas entre las pequeñas

empresas. Para ello, se han creado cuatro Unidades de Negocios y Servicios (UNS) en Lambayeque, Tacna, Huancayo y Huaraz, respectivamente, las cuales asisten a las empresas en la mejora de su competitividad para venderle al Estado [5].

Por otro lado, PERUCÁMARAS recibió con agrado que las contrataciones y adquisiciones efectuadas por los Gobiernos Regionales y Locales no se encuentren sujetas a esta iniciativa, y puedan, si así lo desean, seguir manejando sus propias compras [5].

#### Referencias:

1. Editorial: Perú Compras, a la luz del día, *El Comercio* (Perú), 12 de octubre de 2007.
2. Afirman que Perú Compras no generará más burocracia, *El Comercio* (Perú), 12 de octubre de 2007.
3. MEF teme burocracia en Central de Compras, *Diario Correo* (Perú), 12 de octubre de 2007.
4. Dos comisiones analizarán proyecto de Perú Compras, *Diario Correo* (Perú), 12 de octubre de 2007.
5. PERUCÁMARAS: Preocupa que pequeñas empresas queden de lado con creación de una central de compra, *SurNoticias.com*, 11 de octubre de 2007.

#### **Puerto Rico: Fallas en los controles de medicamentos contaminados y cierre de plantas**

Editado por Boletín Fármacos de: Aura N Alfaro, Compra evitaría cierre de una farmacéutica, *El Nuevo Día* (Puerto Rico), 18 de diciembre 2006; Michael Melia, Plantas farmacéuticas abandonan Puerto Rico, *Associated Press*, 26 de noviembre de 2007; Michael Melia, Puerto Rico: Píldoras contaminadas en laboratorios farmacéuticos, *Associated Press*, 5 de febrero de 2008.

Una investigación de Associated Press ha revelado docenas de ejemplos a lo largo de cuatro años de descuidos en el control de calidad en la industria farmacéutica de Puerto Rico, que produce cada año medicamentos por US\$35.000 millones, principalmente para su venta en EE.UU.

En momentos de preocupaciones por la calidad de los medicamentos y otros productos procedentes del mundo en desarrollo, las 100 páginas de informes de la FDA revisadas revelan que aun las plantas modernas bajo la vigilancia de los reguladores estadounidenses no logran mantener estériles los laboratorios y han exportado píldoras contaminadas.

Las autoridades de la FDA dicen que los problemas en Puerto Rico no son más graves que en otros laboratorios del país, pero los defensores de los consumidores están alarmados por considerar que la agencia reguladora no vigila suficientemente la industria.

“La gente se sorprendería al conocer toda esta variedad de contaminación”, dijo el Dr. Sidney Wolfe, de la organización Public Citizen. “El denominador común de

todo esto es que realmente hay un control de calidad deficiente”.

Los informes fueron producidos por inspecciones de la FDA a 13 plantas farmacéuticas, aproximadamente la mitad en Puerto Rico, uno de los lugares en el mundo con mayor concentración de fabricantes de medicamentos.

La FDA suele resistirse a sancionar al primer síntoma de problemas que detecta debido a que los fabricantes pueden atribuirlos a descuidos aislados, según John Scharmann, ex administrador de la FDA en el distrito de Denver, asociado ahora a un grupo de vigilancia.

Ese fue el caso de la fábrica propiedad de Biovail donde un trabajador notó manchas en las píldoras del mismo color azul con que estaban pintadas las puertas del laboratorio. “Se le consideró un hecho aislado... aun cuando el empleado dijo haber observado las mismas partículas antes”, dijo el informe.

Cuando se detectaron las partículas azules por segunda vez, la planta empezó a cubrir los remedios en las zonas de producción. Pero los inspectores de la FDA dijeron que eso no era suficiente y culparon a la compañía por no investigar la posible contaminación de las medicinas.

Una planta de propiedad de Teva exportó remedios, incluyendo metformina, para la diabetes, aun sabiendo que contenían partículas metálicas, dicen los informes. La unidad de control de calidad de la firma dijo que la presencia de algún material metálico era de esperar debido a que el equipo de manufactura es de metal, según un informe de inspección de la FDA en junio del 2006.

Teva retiró 21 productos diferentes como resultado de la inspección, según funcionarios de la FDA, y anunció dos meses después que cerraba la planta, aduciendo una reestructuración de la compañía. La portavoz de Teva, Denise Bradley, insistió en que las medicinas de la planta ahora cerrada eran seguras y efectivas pese a la contaminación.

David Elder, director de aplicación de la ley en la oficina de regulación de la FDA, dijo que los laboratorios farmacéuticos por lo general solucionan los problemas de por sí y que una vez notificados retiran productos de ser necesario. “Elaboran productos que salvan o preservan vidas, de modo que no es de su interés elaborar productos riesgosos o inefectivos”, dijo. “Creo que en general son buenos ciudadanos corporativos y que quieren cumplir con sus pacientes”.

Cuatro de las plantas descritas en los informes cerraron o anunciaron planes de cierre después de descubrir problemas significativos de control de calidad, aunque ninguna de ellas los citó como un motivo para el cierre.

Una de las cuatro compañías, GlaxoSmithKline, produjo tabletas de Paxil [hidroclorhidrato de paroxetina], un antidepresivo, que se abría y podía hacer que los pacientes

ingiriesen dosis incorrectas. Cuando la empresa no retiró todas las píldoras deficientes, efectivos del Servicio Federal de Alguaciles de EE.UU. allanaron la planta en marzo del 2005 en la mayor incautación de medicamentos en la historia de la FDA.

Algunas plantas en Puerto Rico tienen tres décadas, construidas cuando la industria farmacéutica tomaba vuelo gracias a incentivos impositivos destinados a desarrollar una manufactura más tecnológica.

Por ejemplo, exenciones fiscales aprobadas por el Congreso en 1976 animaron a las empresas a crear el mayor número de puestos de trabajo y que permitía a las empresas remitir sus beneficios al territorio continental estadounidense sin apenas pagar impuestos. Pero las exenciones fiscales prescriben este año.

La isla todavía elabora 13 de los 20 remedios de mayor venta en EE.UU., pero la industria se ha reducido en algún sentido: las compañías han eliminado más de 3.000 empleos en los últimos 18 meses y han cerrado varias plantas por una variedad de motivos, incluyendo la pérdida de beneficios fiscales y el aumento de costos (por ejemplo, de la energía).

Parte de estas pérdidas fueron paliadas mediante nuevas inversiones en biotecnología: industria que ha cabildeado intensamente el gobernador Aníbal Acevedo Vila, que desarrolló nuevas exenciones fiscales especiales para investigación y desarrollo.

En el 2007, las plantas farmacéuticas que cesaron operaciones fueron: Pfizer, en Arecibo; Ivax Pharmaceuticals, GlaxoSmithKline y Teva Pharmaceutical Industries Ltd, en Cidra; Schering Plough, en Manatí; Bristol-Myers Squibb Co, en Barcelonesa; Watson Pharmaceuticals Inc, en San Juan y Medtronic Puerto Rico, en Villalba.

### **Uruguay: Proponen que el Fondo Nacional de Recursos gestione la compra de medicamentos de alto costo**

Victoria Alfaro, *La República* (Uruguay), 12 de febrero de 2008

El Fondo Nacional de Recursos (FNR) [a] tiene interés en centralizar el manejo de los medicamentos más caros, a través de un programa de gestión, por varias causas. Entre ellas destaca la negociación para bajar el costo de los fármacos y la comprobación científica de la efectividad de los mismos.

Los objetivos de la participación del FNR en la gestión de medicamentos de alto costo son varios. Uno es asegurar el acceso equitativo de la población a tratamientos con drogas muy caras. También se revisarán los protocolos que serán parte de la cobertura.

#### *Uso racional*

Además se verán las condiciones que deberán cumplir las instituciones y el seguimiento de los resultados, actualizando la información para el control del uso racional de los medicamentos.

Los fármacos elegibles deberán contar con evidencia científica, incluyendo períodos de seguimiento suficientemente largos para sustentar la decisión. “En los resultados tenemos que ver los impactos y las respuestas. Hay una tendencia a pensar que el Estado y la sociedad deben financiar todo, pero no hay que financiar lo inútil, lo que es poco efectivo”, afirmó a La República, el presidente del FNR, Dr. Miguel Fernández Galeano.

#### *Autonomía técnica*

El sistema que propone el FNR requiere un marco de autonomía técnica. La incorporación de tratamientos a la cobertura sólo se debería hacer cuando estén acreditadas las condiciones generales definidas, evitando actuar al impulso de problemas individuales.

También se busca establecer mecanismos para asegurar la oposición de intereses entre el personal a cargo del programa, los proveedores que suministran las drogas y quienes indican los tratamientos. Son aconsejables las condiciones de alta dedicación y exclusividad.

En lo inmediato el FNR analizará a nivel de la Dirección Técnico Médica cuales son las drogas que pueden ser candidatas a ingresar a la cobertura del FNR.

El FNR tiene la posibilidad de incorporar determinada medicación a la cobertura pero con ciertas restricciones. La principal restricción para avanzar en este sentido es el límite económico.

#### *Drogas nacionales*

El FNR tiene interés en constituir un paquete de varias drogas, de diversos proveedores entre los cuales haya espacio para laboratorios nacionales, partiendo de descuentos iniciales del 50% sobre los precios “de lista” y mejorando luego las condiciones a medida que el programa se consolide.

A una situación de desigualdad en el acceso de la población a los medicamentos de alto costo, se suma hoy la irrupción de una nueva generación de drogas, con una efectividad que todavía es objeto de debate.

“Su elevadísimo costo es una amenaza grave para la estabilidad de los sistemas y la sustentabilidad de las políticas de salud”, indica un documento del FNR.

En el mundo el 50% del gasto en esta tecnología está en manos del 5% de la población, mientras que el 50% de la población no tiene acceso ni a las drogas esenciales.

#### *Juegan varios intereses*

Los medicamentos innovadores tienen varias características en común. En primer lugar son drogas dirigidas al

tratamiento de enfermedades de baja prevalencia, pero que implican un alto riesgo de vida para los pacientes que las padecen.

“Estos, además, suelen ser jóvenes, lo que incrementa el significado social del problema, y eso vuelve a los sistemas de salud muy vulnerables a las presiones”, explica el documento.

En segundo lugar estos medicamentos son de incorporación muy reciente y si bien han superado las etapas de investigación, la experiencia todavía es escasa para poder afirmar cuál es la ganancia de vida que otorgan y en qué condiciones.

Una tercera característica de estas nuevas drogas es la existencia de estrategias de comunicación e implementación de gran despliegue, desarrolladas por una industria farmacéutica en general muy relacionada con grupos restringidos de especialistas y con asociaciones de pacientes.

Uruguay es una sociedad “medicalizada” y el contexto cultural tiende a ver en las organizaciones públicas o estatales una garantía de acceso a prestaciones casi ilimitadas.

#### *Nota de los editores:*

- a. El FNR es una persona pública no estatal que brinda cobertura financiera a procedimientos de medicina altamente especializada a toda la población de Uruguay. Estos actos se efectúan a través de los Institutos de Medicina Altamente Especializada (IMAE), que son prestadores privados o públicos - habilitados por el Ministerio de Salud Pública - para realizar las técnicas cubiertas. Más información en: <http://www.fnr.gub.uy/web2002/inicio.html>

#### **Uruguay: Reforma tributaria afecta la venta de medicamentos**

Editado por Boletín Fármacos: Guzmán Laguarda, Los precios en el mercado farmacéutico bajan, pero la eliminación del Cofis causa pérdidas, *La República* (Uruguay), 15 de julio de 2007.

Laboratorios, droguerías y farmacias se adecuaron a las nuevas reglas de la reforma tributaria. Lázaro Cabral, presidente de la AFI, explicó que antes de la reforma los precios de los medicamentos estaban gravados con un 2% de la CJP (Caja de Jubilaciones Profesionales), la tasa mínima del IVA (14%) y un 3% del Cofis. Luego del 1 de julio de 2007 se eliminó el Cofis y bajó la tasa mínima del IVA a un 10%, aunque se mantiene el impuesto de la CJP. Algunos otros productos que se expenden en las farmacias están exentos de IVA, como los yuyos no manufacturados.

“La gente tiene que entender que el costo de los medicamentos, la raíz del precio, no varió. Lo que bajó fue el costo final por las modificaciones de los impuestos”, puntualizó. La AFI es un gremio que nuclea a más de 600

farmacias de los 18 departamentos del interior y se encarga de asesorarlas con el manejo de la lista de precios y del vínculo con sus diferentes proveedores. Esta asociación tuvo sus raíces en 1948 en Paysandú, con la creación de la Confederación de Farmacias del Interior. La idea de nuclear a las farmacias del interior germinó en 1981 en el departamento de Tacuarembó, con la creación de AFI. La gremial se encarga también de realizar actividades y cursos que apunten a mejorar el desarrollo profesional de sus asociados.

*“La eliminación del Cofis ocasionó una gran pérdida”*

El entrevistado, dueño de tres farmacias en Rocha, dijo que la eliminación del Cofis ocasiona importantes pérdidas a las farmacias del Interior, debido a que tienen stocks muy superiores a las de la capital.

“Por tener menos competencia que las farmacias de Montevideo, las del Interior se abastecen de grandes stocks de mercadería. A los propietarios que lo hicieron antes de la reforma, la eliminación del Cofis les ocasionó grandes pérdidas. Cuanto mayor fuera el stock, más elevadas serían estas pérdidas. Ese 3% no lo recuperan más, pero no les queda otra que perder”, remarcó.

Cabral agregó que existe un libre mercado a la hora de tasar los medicamentos, pero explicó que si, en la práctica, no se elimina el Cofis y se baja la tasa mínima del IVA, “el dueño de la farmacia queda vendiendo más caro que el vecino, y sale perdiendo”. “Yo no tuve más remedio que bajar los precios de los medicamentos en mis farmacias, si no ningún cliente me viene a comprar”, apuntó.

Cabral subrayó que tanto los laboratorios como las droguerías, mayoristas donde compran las farmacias, también se adaptaron a las nuevas reglas de la reforma tributaria. “Estoy de acuerdo con el nuevo sistema tributario.

Cualquier mecanismo para bajar la maraña de impuestos que había, bienvenido sea”, finalizó.

*Para el Presidente de la CFU: “Espero una reforma equitativa”*

Por su parte, Milton Lofredo, presidente de la CFU [Centro de Farmacias del Uruguay], dijo que su gremio, creado hace 70 años, nuclea a casi 500 farmacias de la capital. Con respecto a la reforma, agregó que todos -laboratorios, droguerías y farmacias- se adecuaron a las nuevas reglas, principalmente por la libre competencia. “El principal contralor es el cliente, que si nota los precios más caros compra en la farmacia de la esquina. La libre competencia es lo mejor, no como sucedió en épocas pasadas, cuando se controlaban los precios”, sentenció. Según Lofredo, a partir del 1 de julio los laboratorios envían sus listas a las farmacias adecuándose a las nuevas imposiciones del nuevo sistema tributario.

El presidente de la gremial, a su vez, espera que la reforma tributaria sea equitativa, no sólo para los farmacéuticos sino para todos los uruguayos. Señaló además que no va a ocasionarle grandes perjuicios a su gremio. “Es difícil saber ahora si va a incidir negativamente en los negocios de los farmacéuticos, ya que todo es muy confuso y ni los contadores saben lo que va a suceder. La reforma nos perjudica un poco la rentabilidad, por la eliminación del Cofis (3%), pero esta pérdida es pequeña y no incide mucho en el costo final del medicamento. A su vez, nos bajaron el Impuesto a la Renta del 30% al 25%, lo que compensa en parte la pérdida del Cofis”, subrayó.

Un gran problema para el mundo farmacéutico es la venta ilegal de medicamentos en las ferias. “Algunos están vencidos, y la gran mayoría al rayo del sol. Venden medicamentos robados y falsificados, y la mayoría no sabe que pueden ocasionar, en algunos casos, hasta la muerte de quien los consuma”, finalizó.

## Europa

### **España: Balance anual de las autorizaciones de medicamentos**

Editado por Boletín Fármacos de: En 2007 se autorizaron 32 nuevos principios activos, once de ellos medicamentos huérfanos, según los farmacéuticos, *Europa Press*, 29 de febrero de 2008.

En 2007 se autorizaron en España 32 nuevos principios activos de los que se aprobaron 573 nuevos medicamentos, con un total de 1.399 presentaciones comerciales o formatos, según recoge en su último número la revista “Panorama Actual del Medicamento”, que edita el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Además, se consolida la tendencia iniciada en 1998, que supone un notable incremento de medicamentos y un fuerte aumento en el número de presentaciones.

Según este estudio, también se ha registrado un aumento progresivo en la aparición de nuevos medicamentos huérfanos. Concretamente, durante el pasado año de los 32

nuevos principios activos, once correspondían a medicamentos huérfanos, destinados a tratar enfermedades raras.

El año 2007 se cerró con un mercado total de 16.205 formatos de medicamentos comercializados, un 26,5% más que en 1997. Por otro lado, durante la pasada década se incorporaron al mercado 9.269 presentaciones, desapareciendo del mismo 5.870, lo que supone que el 57% de los formatos comerciales de medicamentos actualmente disponibles tienen menos de 10 años. Estas tendencias a la renovación, determinada por el incremento del número de bajas, y al incremento de la amplitud del mercado farmacéutico en España, van al alza.

El número de principios activos calificados como innovadores durante el 2007 fue de 28, frente a 4 no innovadores. Esto se considera un buen nivel de renovación del arsenal terapéutico español, en lo que parece consolidarse como una tendencia estable en cuanto a

innovación relativa, con una ratio de innovación del 88%, lo cual está por encima de la media correspondiente al período 1998-2007.

En lo relativo a la composición cuantitativa de los nuevos medicamentos en 2007, el 91% de estos fueron monocomponente, es decir sólo tenía un principio activo, mientras que un 8% contienen dos principios activos y el restante 1% son medicamentos multicomponente. En este sentido, se mantiene la tendencia hacia los medicamentos monocomponentes, que supone una media del 89% de las especialidades comercializadas en los últimos cinco años.

#### *Medicamentos huérfanos*

El informe destaca también la progresiva incorporación de los medicamentos huérfanos al mercado farmacéutico español, desde que se introdujeron en el año 2000. Desde entonces se ha comercializado nada menos que 36 nuevos principios activos como medicamentos huérfanos, lo que supone en ese período el 15% del total de nuevos principios activos. Esta tendencia creciente se ha reforzado especialmente en el último año, con 11, lo que supone que uno de cada tres de los 32 nuevos principios activos de 2007 ha sido un medicamento huérfano.

Considerando la clasificación terapéutica de los nuevos principios activos, se han incorporado nuevos principios activos a 10 de los 14 grupos terapéuticos existentes. Así, los grupos con mayor número de nuevos principios activos durante el año han sido los antiinfecciosos sistémicos y los antineoplásicos e inmunomoduladores, ambos con seis; y los de aparato digestivo y metabolismo y del sistema nervioso, con cinco cada uno.

#### **España: Anuncian inversiones en el área de salud para fomentar los ensayos clínicos**

Editado por Boletín Fármacos de: El Ministerio de Sanidad y Consumo dedica diez millones de euros para potenciar las unidades hospitalarias de ensayos clínicos, *Nota de Prensa del Ministerio de Sanidad y Consumo*, 4 de abril de 2008.

La inversión tiene por propósito dotar al Sistema Nacional de Salud (SNS) de mecanismos estables que permitan fomentar la investigación clínica independiente. Éste es el objetivo del primer Consorcio de Apoyo a la Investigación Biomédica en Red (CAIBER), uno de los subprogramas recogidos en la recientemente publicada Acción Estratégica en Salud (AES). Los CAIBER, que en futuras convocatorias podrán abrirse a otras temáticas, contarán con una financiación de €10 millones en esta primera edición de la convocatoria. El plazo de solicitud para el acceso a estos fondos finalizó el 11 de abril.

Los problemas de salud de mayor preocupación para los españoles, ya sea por su frecuencia o por su impacto social, requieren la puesta en marcha de estudios complementarios ajenos al interés comercial. Ésta es la filosofía que subyace en la puesta en marcha del primer CAIBER. Por un lado, se pretende incrementar la actividad investigadora

independiente en el SNS y, por otro, constituir soportes estables de investigación, en la línea emprendida en los últimos años por el Instituto de Salud Carlos III.

La meta de la iniciativa CAIBER es mejorar la información que el SNS tiene sobre sus intervenciones preventivas, diagnósticas, terapéuticas y asistenciales, tarea que en la actualidad está ligada fundamentalmente a la industria mediante los ensayos clínicos.

A diferencia de otras estructuras, como los Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER), en la evaluación del CAIBER se considerará fundamental la estructura de la unidad central de investigación clínica en su conjunto. Por tanto, el fin de las ayudas es fortalecer la estructura de dichas unidades y no la de los grupos de investigación que utilizan sus servicios.

#### *Enfermedades de interés social y sanitario*

La inclusión en el CAIBER previsto este año tiene que ser solicitada por instituciones y centros del SNS o por sus entidades gestoras, siempre que tengan servicios asistenciales.

Según refleja la AES, se prestará especial atención a las unidades de investigación clínica que emprendan ensayos clínicos no ligados a la industria y diseñados para profundizar en las patologías de interés social y sanitario más relevante como el cáncer, las enfermedades neurológicas y mentales, las crónicas, las inflamatorias o las del aparato locomotor y tejido conectivo.

Además de las patologías muy prevalentes, tendrán especial interés las unidades que aborden ensayos relacionados con las acciones estratégicas de investigación biomédica: terapias avanzadas en medicina regenerativa, psiquiatría infantil y juvenil, genética humana, enfermedades raras y medicamentos huérfanos, y la acción transversal en cáncer, aprobadas en Consejo de Ministros el 11 de octubre de 2007.

#### **Francia: Venta libre de medicamentos publicitarios**

Editado por Boletín Fármacos de: Julio Trujillo, Libre servicio de fármacos publicitarios en las boticas francesas desde abril, *Correo Farmacéutico*, 11 de febrero de 2008.

Así lo anunció la Ministra de Sanidad, Roselyn Bachelot, que es doctora en Farmacia, ante los medios de comunicación de su país en la presentación de una serie de medidas que afectan al sector farmacéutico francés, sometido, igual que el español, a presiones de la Unión Europea para su desregulación [a] y a la necesidad de reducir el gasto público.

La Ministra Bachelot ha afirmado que estos productos estarán a la vista y al alcance de los pacientes, aunque siempre irán acompañados de una “recomendación personalizada” del farmacéutico sin que haya precisado cómo va a articularse este requisito.

“Cuando un producto se vende delante del mostrador - sostiene Bachelot-, usted puede comparar fácilmente los precios” y ha asegurado que esta medida está encaminada, entre otras cosas, a que los pacientes “se beneficien de una bajada de precios haciendo jugar a la competencia entre los productos”.

El acceso libre afectará únicamente a los medicamentos fuera de prescripción y comprenderá inicialmente a cerca de 200 especialidades, respondiendo a criterios de seguridad establecidos por las autoridades francesas.

La Ministra ha explicado que la selección de productos a libre disposición de los consumidores se hará siempre en función de criterios de seguridad sanitaria, y “no entra en estos requisitos el hecho de que sean medicamentos reembolsables o no”.

Se examinarán con atención los medicamentos susceptibles de producir efectos secundarios o de interactuar con otros - ha subrayado la Ministra- y, a la vez, ha insistido en que los pacientes deben leer con atención las instrucciones de los mismos.

El Ministerio francés de Sanidad ha señalado que al final del proceso serán cerca de 3.000 los productos que podrán comprarse libremente en las oficinas de farmacia.

En una primera lista, las autoridades francesas han incluido analgésicos, antitúxicos, medicamentos dermatológicos o de ciertas especialidades indicadas en gastroenterología, oftalmología y productos relativos a terapias de deshabituación al tabaco.

Hasta el presente, en Francia sólo los productos de parafarmacia eran de acceso libre para los pacientes, mientras que el resto de los medicamentos, como en España, estaban detrás del mostrador y tenían que ser dispensados por los encargados de la botica.

La Ministra ha expresado su esperanza en que esta medida “contribuya a una reducción del gasto farmacéutico y del presupuesto de las familias en medicinas”. La industria del medicamento ha aplaudido la medida. “Las oficinas de farmacia deben inscribirse también en la búsqueda de este objetivo nacional de reducir el gasto”, ha dicho Bachelot.

“Estamos muy preocupados con el aumento del gasto y queremos el compromiso de todos para invertir la tendencia” ha añadido. Bachelot ha anunciado que está preparando un decreto que creará “un estatuto de central de compras” que “permitirá a los farmacéuticos agruparse para comprar a precios competitivos medicamentos no reembolsables”.

*Nota de los editores:*

- a. Para más información sobre estas presiones se puede consultar “Unión Europea: Avances conflictivos en la liberalización de la farmacia” en la Sección Dispensación y Farmacia del *Boletín Fármacos* 2007;10(3).

### **Unión Europea: Medicamentos falsificados para la disfunción eréctil y para adelgazar. Pfizer pide que Viagra sea de venta sin receta**

Editado por Boletín Fármacos

La justicia alemana cree que en Mallorca se esconden los tres autores intelectuales de una red delictiva -dos ciudadanos americanos y un británico- acusados de estafar a más de 50.000 personas de toda Europa vendiéndoles medicamentos falsificados. La causa penal por esta masiva estafa la instruye un juzgado de la localidad alemana de Saarbrücken (capital del Estado de Sarre, cerca de la frontera con Francia). Por ello, reclama a España que se les detenga y se dicte contra ellos prisión preventiva con vistas a una futura extradición. El proceso judicial que Alemania abrió en 2005 contra los cinco miembros de la red (dos de ellos, ya detenidos y condenados) es por estafa y por vulnerar las leyes del medicamento y de patentes [1,2].

Según fuentes de la investigación, los acusados -contra los que ya existe una orden de búsqueda y captura internacional- obtuvieron €12 millones por venta de medicamentos falsos en toda Europa. Lo hacían a través de Internet. En concreto, lograron poner en el mercado miles de cajas de pastillas con falsas etiquetas de Viagra y Cialis (para tratar la disfunción eréctil) y de Reductil y Xenical (para adelgazar). Los acusados montaron una compleja red de empresas distribuidoras y colaboradoras para despachar los pedidos que les llegaban a Alemania desde prácticamente todos los países europeos [1,2].

La justicia alemana, donde la red tenía su centro de operaciones, sí pudo localizar en su momento a dos miembros de la organización -de nacionalidad alemana- cuya misión, dentro de la red, era preparar los pedidos de medicamentos para su distribución a través de las empresas distribuidoras. Estos dos ciudadanos alemanes ya han sido procesados y condenados en Alemania a penas de tres años de prisión por distintos delitos. Las declaraciones de los ya procesados han permitido a los jueces alemanes conocer el alcance real de la estafa y los nombres de los cerebros de la trama, que están prófugos de la justicia y se cree residen ahora en Mallorca [1,2].

Los miembros de la red hacían llegar por correo electrónico a millones de europeos ofertas para los medicamentos mencionados. Los interesados pagaban por adelantado en las direcciones que les indicaba la red. Y, apenas una semana después, recibían la medicación en sus casas, en discretos paquetes, por un precio módico, y sin tener que solicitarlas a un médico. Las etiquetas de los fármacos eran falsas. Las elaboraba la propia red en ordenadores. A pesar de que en las cajas de pastilla aparecían los nombres de los medicamentos innovadores, en realidad se trataba de medicamentos parecidos pero con algunos componentes diferentes, señalan los citados medios [1,2].

*En Holanda, confiscan lotes de fármacos falsos*

Las autoridades holandesas activaron a mediados de febrero de 2008 una alarma sanitaria internacional después de requisar miles de pastillas ilegales contra la impotencia

masculina en el aeropuerto internacional de Ámsterdam. Procedentes de China sin licencia farmacéutica, la policía supone que estaban destinadas a la venta por Internet [1,2].

A pesar de que los envases indicaban sólo la presencia de hierbas con propiedades terapéuticas, las sustancias empleadas en la fabricación superaban con creces las dosis máximas consideradas seguras. De colores naranja, rojo y gris, incluían principios activos similares a los utilizados, de forma legal, en los fármacos más conocidos para tratar la disfunción eréctil. Las naranjas presentaban una dosis 2,5 veces superior a la permitida de tadalafilo, principio activo de Cialis. En las rojas, la concentración de vardenafilo (principio activo del Levitra) era 1,5 veces mayor de lo permitido. Las grises tenían un 1,5 más de lo permitido de noracetildenaflilo, un equivalente del sildenafil empleado en la Viagra [1,2].

Las sustancias químicas halladas en las pastillas chinas son usadas por los médicos, pero en concentraciones mucho menores. “Estas dosis no se consideran seguras porque no han sido probadas antes en las personas”, señalaron fuentes policiales holandesas. La alerta sanitaria internacional llegó a la Unión Europea y a la FDA. Irán y Sudáfrica también fueron informados del peligro de las pastillas [1,2].

#### *Algunos números sobre los medicamentos falsificados en Europa*

Un comité de expertos en materia penal de la Unión Europea, dependiente del Consejo de Europa, elaboró un informe en 2006 en el que concluye que el problema de los medicamentos falsos se ha agravado por su distribución, venta y compra a través de Internet. Según este informe, el 57% de los spam (correos por la Red basura o no solicitados) afectan a productos de salud, el 44% del Viagra que se vende en la red está falsificado y el 95% de las medicinas en venta son inseguras [3].

En 2006, las autoridades europeas estimaron en 2,5 millones las unidades de falso Viagra intervenido por las aduanas, policía y otras autoridades. Aproximadamente, 2,7 millones de medicinas falsas fueron incautadas en Europa, un incremento del 384% sobre 2005. Viagra y otros productos similares fueron los más falsificados [3].

Las autoridades señalan que es difícil determinar quién está detrás de estas campañas de falso Viagra, pues se hace desde ordenadores zombis a los que les dan las órdenes de enviar los spam. Consideran que tienen poco margen de acción y que lo único que pueden hacer es alertar a la población del peligro que tienen esos falsos medicamentos [3].

#### *Pfizer pide a la UE que Viagra sea de venta libre*

Pfizer vende Viagra en dosis de 25, 50 y 100 mg, y ha solicitado a la Agencia Europea del Medicamento (EMA) la venta sin receta de las dosis de 50 mg. Uno de los principales argumentos de Pfizer para lograr la venta libre en farmacias es la avalancha de falso Viagra y productos similares que se comercializa en la web [3].

Según informes confidenciales de Pfizer, la falsificación alcanza de 12,5 a 57 millones de pastillas al año y afecta entre 600.000 y 2,5 millones de consumidores en Europa. Para la compañía farmacéutica, Viagra es el medicamento más falsificado en Europa. Según estudios de consumo hechos en Reino Unido, Francia y Alemania entre 2,2 y 2,4 millones de europeos compran este producto ilegal o falsificado a través de la web. Y añaden que entre el 44% y el 59% de Viagra obtenida en Internet no es auténtica o no ha sido fabricada por su empresa. La compañía estima en sus informes internos que la Viagra ilegal que se vende en Europa representó entre el 27% y 125% del comercio legal de este producto en 2006 y afecta entre el 25% y el 100% de los usuarios, según diferentes estudios y variables [3].

Técnicos y colaboradores de la Agencia Española del Medicamento preparan informes en contra de la propuesta de Pfizer y consideran imprescindible la prescripción médica para tomar este producto, según aseguran fuentes médicas consultadas por El País. Un portavoz de la Agencia Española señaló que mientras el proceso de evaluación no haya concluido no se tomará ninguna decisión [3].

Carlos Ibáñez, director general del Colegio de Farmacia de Madrid, se muestra en contra de la petición de Pfizer. “No se debería aprobar. La Viagra debe seguir bajo estricto control médico porque su uso inadecuado puede provocar graves problemas. No lo podemos considerar como un producto de parafarmacia que se venda sin receta. Aprobar esta solicitud sería un error”. El conjunto de la clase médica comparte esta opinión, asegura Ibáñez. Otro especialista lo explica así: “Para los pacientes no es bueno. Si se aprueba provocará que los pacientes no vayan al médico y acudan a las farmacias. Y no es lo mismo. Implicará un factor de riesgo elevado. Hay más intereses económicos que beneficios para el paciente. ¿Por qué se va a poder vender en Europa sin receta y en EE.UU. con ella?”, se pregunta. “Suprimir la receta a la dosis de 50 [mg] es una trampa porque el paciente puede tomar dos y ya tiene la de 100 [mg] sin ver al médico”, advierte otro especialista [3].

El otro país que está evaluando la propuesta es Holanda y previsiblemente apoyará el pedido de Pfizer. Además del debate sobre la conveniencia o no de dispensar este producto sin receta, están en juego cifras multimillonarias para la industria farmacéutica. Desde que se aprobó Viagra en 1998, se han convertido en un icono y lo han usado más de 30 millones de hombres en 120 países. Alrededor de 2,5 millones de estos consumidores son europeos. Además de Viagra se comercializa Cialis y Levitra. Bayern y Lilly, otros dos gigantes farmacéuticos, son los competidores de Pfizer [3].

Según informa Pfizer, entre 1.083 muestras de Viagra ilegal decomisada y analizada entre 2005 y 2007, el 72% eran falsas, el 15% copias y el 13% auténticas. La pureza y calidad fue variable y algunas muestras tenían concentraciones incorrectas y sustancias peligrosas como pintura de carreteras, polvos de talco, cera para limpiar suelo e ingredientes activos de productos farmacéuticos completamente ajenos [3].

#### *Algunas iniciativas contra la falsificación*

Recientemente la Comisión Europea ha puesto en marcha una consulta pública sobre medicinas falsificadas. La OMS viene trabajando en el Grupo de trabajo internacional anti-falsificación de productos médicos [4].

Estas iniciativas son bien recibida por la Asociación Europea de Proveedores Farmacéuticos al por Mayor (GIRP, en sus siglas en francés). La asociación, que representa a más de 600 empresas en 32 países, se ha comprometido a trabajar conjuntamente con las instituciones para colaborar en la “protección de los pacientes contra este riesgo manifiesto” [4].

La Asociación se ha puesto a disposición de la Comisión Europea para colaborar en la evaluación de la consulta pública y en futuras propuestas legislativas que puedan nacer de las respuestas al documento al que están invitados a contestar todos los actores interesados [4].

GIRP considera especialmente interesante la propuesta de establecer una base de datos de distribución de licencias. Además, la asociación apuesta por un enfoque multisectorial y polifacético y por eso trabaja asociado a otras organizaciones como la Asociación de Medicinas Genéricas de Europa y el Grupo Farmacéutico de la Unión Europea, con las que creó un “pacto de integridad”. Éste consistía en fortalecer la cooperación y mejorar la transparencia en las operaciones con actores que cuentan con certificación [4].

#### *Referencias:*

1. Isabel Ferrer, Holanda: Alerta por la venta de falsos fármacos para la impotencia, *El País* (España), 16 de febrero de 2008.
2. José Antonio Hernández, Una red vendió Viagra falsa por Internet a 50.000 europeos, *El País* (España), 25 de marzo de 2008.
3. Irujo JM, Viagra quiere ser libre, *El País* (España), 23 de diciembre de 2007.
4. Los proveedores de fármacos europeos acogen satisfechos la consulta pública sobre medicamentos falsificados, *Aquí Europa – Eupharlaw*, 17 de marzo de 2008.

#### **Unión Europea: Acuerdos con Canadá en la regulación de los medicamentos y nueva directiva para armonización de autorizaciones nacionales**

Editado por Boletín Fármacos de: La UE compartirá información con Canadá, *EMEA*, 4 de marzo de 2008; Europa prepara una directiva para armonizar las autorizaciones nacionales, *Correo Farmacéutico*, 24 de marzo de 2008.

Los expertos que trabajan en las instituciones reguladoras de la Unión Europea (UE) y Canadá podrán intercambiar desde ahora información confidencial sobre autorizaciones y seguridad de medicamentos. Así se acordó en una reunión entre ambas partes en la que intervinieron, por una parte, la

Comisión Europea y la agencia europea EMEA y, por otra, la Health Products and Food Branch of Health de Canadá.

Esta cooperación, a juicio de la agencia europea, proveerá de un acceso más rápido a la información y, por tanto, hará más fácil tomar acciones en pro de la salud de los pacientes. Compartir esos datos y experiencia ayudará tanto a las autoridades de Canadá como a las de la UE a fortalecer la protección de los pacientes.

#### *Confianza mutua*

La UE y Canadá han estado colaborando durante varios años en el área de la regulación de medicamentos y productos terapéuticos. Así, entre otras colaboraciones, se ha llevado a cabo un acuerdo de reconocimiento mutuo en la fabricación de medicamentos, derivado de las conclusiones de la Conferencia Internacional sobre Armonización (ICH, según sus siglas en inglés) y de la Conferencia Internacional sobre Armonización de Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos Veterinarios (VICH).

Los nuevos acuerdos de confidencialidad firmados ahora se construyen sobre la cooperación anterior entre ambas autoridades, y permitirá intercambiar datos de interés como parte de sus procesos científicos y reguladores, tanto antes como después de la comercialización del medicamento.

El tipo de información que ambas partes podrán compartir incluye el consejo científico sobre el desarrollo de productos que se ha dado a las compañías para fomentar la innovación y la investigación, decisiones acerca de solicitudes de comercialización de medicamentos, información sobre la seguridad de fármacos ya comercializados o informes sobre legislaciones futuras o guías terapéuticas.

#### *Nueva directiva para armonización de autorizaciones nacionales*

La Dirección General de Farmacia de la UE ha publicado una propuesta para elaborar una nueva directiva con la que se pretende armonizar los cambios introducidos en las autorizaciones de comercialización de medicamentos exclusivamente nacionales. Estos cambios se refieren en su mayoría a productos relativamente “viejos”, que con frecuencia fueron autorizados antes de que se estableciera el procedimiento de autorización centralizado de 1995, y que afectan principalmente a la introducción de una nueva indicación terapéutica o un nuevo modo de administración de un fármaco.

La propuesta indica que en algunos Estados miembro, los requisitos nacionales relativos a los cambios introducidos en las autorizaciones exclusivamente nacionales se ajustan, por analogía, a los Reglamentos sobre variaciones (Reglamento (CE) nº 1084/2003 y Reglamento (CE) nº 1085/2003). No obstante, en la mayoría de países no existe este paralelismo con la legislación comunitaria, por lo que existen diferencias entre las normativas de los Estados miembros.

Esta situación, según considera la CE, desde un punto de vista práctico, incrementa las cargas administrativas y financieras de las empresas farmacéuticas y de las

autoridades competentes de los Estados miembro, ya que se enfrentan a distintos requisitos legales “que pueden afectar, perjudicar o incluso impedir la introducción de determinados cambios para mejorar la seguridad o eficacia de un producto y puede afectar al funcionamiento del mercado del sector farmacéutico”.

Por otro lado, señala que, desde un punto de vista jurídico, “no parece estar justificado que los requisitos para la concesión de una autorización de comercialización inicial estén totalmente armonizados en el ámbito comunitario y, sin embargo, los requisitos posteriores a la introducción en el mercado no lo estén”.

De esta manera, la propuesta busca modificar las Directivas 2001/82/CE, para medicamentos de uso veterinario y la 2001/83/CE, para medicamentos de uso humano, a fin de otorgar poderes a la Comisión para que amplíe el ámbito del correspondiente Reglamento sobre variaciones (Reglamento (CE) nº 084/2003).

## Estados Unidos y Canadá

### EE.UU.: Descenso de las aprobaciones de nuevos medicamentos y retrasos en los plazos de aprobación

Editado por Boletín Fármacos de: Menos medicamentos nuevos, *La Rioja2* (España), 28 de febrero de 2008; La FDA prevé un retraso en algunos plazos de evaluación, *Diario Médico* (España), 13 de marzo de 2008; La directora de fármacos de la FDA niega presión en la agencia, *Diario Médico* (España), 28 de marzo de 2008.

Las aprobaciones de nuevos medicamentos por parte de la FDA están descendiendo. En 2007 fueron aprobadas 17 nuevas entidades moleculares (NME, por sus siglas en inglés) y 2 solicitudes de licencia para productos biológicos (BLA), una cifra que sólo fue inferior en 1983.

Entre los productos que han superado el proceso el año pasado, los dos que mayores expectativas han suscitado en el mercado son Letairis (ambrisentan DCI, de Gilead), para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, e Isentress, para la infección por VIH. Al primero, según Datamonitor, se le asigna una proyección de ventas de US\$400 millones en los siete mayores mercados en los próximos cuatro años. La estimación para el segundo es de más de US\$500 millones en sólo dos años, con la posibilidad de que las ventas se eleven a US\$1.000 millones si el fármaco logra la aprobación como terapia de primera línea.

Se cuestiona si la tendencia a un menor número de aprobaciones es fruto de una menor o peor productividad de la industria, o si por el contrario es la FDA la que está endureciendo en exceso sus criterios reguladores.

La reciente elección de Janet Woodcock para dirigir oficialmente el Centro de Investigación y Evaluación de Medicamentos (CDER, por sus siglas en inglés) de la FDA - tarea que Woodcock llevaba desempeñando

### Unión Europea: Se mantiene el número de autorizaciones en 2007

Resumido de Boletín Fármacos de: La EMEA mantiene sus opiniones positivas en 2007, *PM Farma* (España), 14 de enero de 2008.

La Agencia Europea de Medicamentos dio una opinión positiva a la Comisión Europea para otorgar una autorización de comercialización para 50 fármacos en 2007, el año anterior habían sido 51.

En 2004, la EMEA dio opiniones positivas en 34 casos con siete solicitudes retiradas antes de que la agencia emitiera una decisión. El año siguiente vio un incremento en el número de solicitudes considerado por una baja en el ratio de aprobación: 24 positivas, 1 negativa y 15 retiradas. Sin embargo, el surgimiento de solicitudes de autorización de comercialización positivas en 2006, con 51 recomendadas, 4 opiniones negativas y 8 retiradas, parece haberse mantenido en 2007.

extraoficialmente desde septiembre de 2007- es de gran importancia fundamentalmente porque el citado departamento es el encargado de garantizar la seguridad y eficacia de los fármacos de prescripción, publicitarios o sin receta y genéricos que se autorizan en EE.UU.

La agencia recibe intensas críticas por parte de asociaciones de pacientes y compañías farmacéuticas debido a la elevada cifra de nuevos medicamentos rechazados en el procedimiento regulador. Por contra, políticos y organizaciones de consumidores han acusado al organismo de aprobar medicamentos sin haber identificado previamente sus posibles riesgos, sobre todo a partir del caso Vioxx, retirado en septiembre de 2004.

Sin embargo, Woodcock rechaza las acusaciones de que la agencia esté siendo demasiado conservadora y afirma en *Financial Times* que cuando la FDA rechaza un medicamento lo hace basándose en la valoración de su seguridad y eficacia; no como resultado de la presión política. “Tenemos una historia diferente a la de las compañías. Entendemos sus problemas de productividad, pero nos ajustamos a los criterios de seguridad y eficacia que están en nuestros cimientos”, aseguró.

Reconoce que la industria está pasando una etapa difícil, pero advierte que la agencia está “viendo medicamentos que plantean muchas dudas”. También niega que la FDA rechace solicitudes de nuevos fármacos porque sean más caros o menos coste-eficaces que otros disponibles. “Pero, si hay alternativas comercializadas y un producto nuevo es menos seguro no lo vamos a poner el mercado si no aporta alguna ventaja”, sostiene Woodcock.

Lo cierto es que varios nuevos medicamentos que han llegado al mercado europeo en los últimos dos años se han encontrado con obstáculos en la regulación estadounidense,

lo que está llevando a algunas compañías a plantearse renunciar a ese mercado.

Según informa The Wall Street Journal, compuestos tan importantes como el antidiabético Galvus (vildagliptina) de Novartis, la vacuna del herpesvirus Cervarix de GlaxoSmithKline y el medicamento para la obesidad Acomplia (rimonabant) de Sanofi-aventis ya están aprobados en la Unión Europea -los dos primeros desde septiembre de 2007 y el tercero desde 2006-, pero están sometidos a nuevos análisis para responder a cuestiones planteadas por la FDA en su procedimiento regulador.

Según Andrew C. von Eschenbach, comisario de la FDA, el nombramiento de Woodcock responde a sus “destacadas credenciales científicas -es internista y reumatóloga- y conocimiento histórico de las complejidades que entraña la regulación de medicamentos”. De hecho, la actual responsable del CDER ya ocupó el mismo puesto en 1994 cuando el comisario de la agencia era David Kessler, para algunos el último que llevó a la FDA a un verdadero liderazgo.

Habrà que ver si Woodcock mantiene la línea rigurosa de los últimos tiempos. De momento, ha sido designada nuevamente tras una intensa búsqueda por todo el país, tal como ha reconocido Eschenbach.

#### *Retrasos en los plazos de evaluación*

Desde que hace 15 años entró en vigor el programa de tasas de la FDA para fármacos de prescripción. Las compañías y sus inversores se han acostumbrado a un riguroso cumplimiento de los plazos de respuesta del organismo en sus decisiones sobre los nuevos medicamentos.

Sin embargo, según informa The Wall Street Journal, el récord podría estar ahora amenazado. Debido a los actuales problemas de recursos de la FDA, John Jenkins, director de la Oficina de Nuevos Medicamentos, parece haber autorizado extraoficialmente a las divisiones más sobrecargadas de la agencia a que superen los plazos si es necesario.

El resultado de estas instrucciones podría ser el incumplimiento de más del 10% de los plazos de este año, cifra que puede no parecer muy elevada, puesto que el compromiso oficial recogido en el programa de tasas es cumplir con los plazos al menos en un 90% de los casos. Pero la agencia ha cumplido en realidad casi el cien por cien de sus compromisos en cuanto a tiempos de evaluación.

La duda que se genera es si será fácil después volver a cumplir los plazos. Lo curioso, además, es que no parece que la FDA se esté viendo desbordada por el número de solicitudes de evaluación que recibe de un tiempo a esta parte.

Por el contrario, son las actividades ajenas a la misión principal de la FDA -que teóricamente se financian con asignaciones específicas del Congreso-, como el desarrollo

profesional, la seguridad posmarketing y las inspecciones lo que sobrecargan el trabajo de las divisiones.

#### **EE.UU.: Nuevas normas de la FDA para la publicación de artículos sobre usos off label y presentación de un plan de control post-comercialización**

Editado por Boletín Fármacos de: José M Stella, FDA recomienda guía sobre como la industria farmacéutica puede distribuir información sobre usos off-label de medicamentos, *Network Médica*, 16 de febrero de 2008; La FDA da a conocer un nuevo plan de control post-comercialización, *El Global* (España), 2 de marzo de 2008; Nuevas normas de la FDA para la publicación de artículos, *Diario Médico*, 4 de marzo de 2008; FDA y medicamentos off label, *Red Saf.org* en base a información brindada por *Stanford University Medical Center*, 14 de abril de 2008.

La prescripción off-label para condiciones médicas no examinadas por la FDA durante la aprobación es legal y común en EE.UU. A su vez, aunque no está permitida la promoción de los fármacos por fuera de los usos para los que fueron aprobados, los fabricantes son libres de compartir material educativo con los médicos, más frecuentemente como artículos en revistas. De acuerdo a las guías de la FDA que están en vigencia hasta el momento esta práctica de difusión de material entre médicos es aceptable pero solo si el fabricante remite los artículos a la agencia para una revisión y obtiene una aprobación formal para el nuevo uso. La distribución de este tipo de material es un terreno de discusión que lleva años, y suele derivar en costosos casos judiciales.

La novedad es que la FDA ha elaborado un borrador de consejos sobre buenas prácticas de publicación [a] para que las compañías que envían artículos científicos o médicos a publicaciones especializadas y las propias revistas de referencia tengan en cuenta a la hora de tratar usos no autorizados de medicamentos y dispositivos médicos aprobados por la agencia.

La FDA aseguró en un comunicado que los artículos periodísticos que discuten usos no autorizados de medicamentos o productos por parte la FDA, “pueden contribuir a la práctica de la medicina e, incluso, constituirse en una práctica estándar de la medicina”. Randall Lutter, comisario de la FDA, considera que “los consejos redactados protegen también contra la promoción de productos para indicaciones no recogidas en el prospecto”.

La Sección 401 del Acta de Modernización de la FDA, que expiró en septiembre de 2006, recogía algunas normas para la publicación de este tipo de información.

Las nuevas buenas prácticas incluyen pautas como la recomendación de que los artículos o referencias con esta información se publiquen en organizaciones que dispongan de un comité editorial. Además, la organización deberá revelar por completo y en detalle cualquier conflicto de interés o predisposición de todos los autores del artículo,

colaboradores y editores relacionados con él. Los artículos deberán ser revisados por expertos independientes.

El borrador recomienda que no se distribuyan suplementos especiales o publicaciones financiadas por uno o más fabricantes del producto referido en el artículo, y establece que los artículos no respaldados por evidencia médica creíble se consideran falsos y no se deben publicar. La FDA se reserva la autoridad legal para definir si un artículo o publicación constituye promoción de un nuevo uso off-label.

Los críticos de la normativa dijeron que permitir esta herramienta podría provocar un riesgo inimaginable a pacientes, ya que las drogas no están probadas para esas condiciones. Además, señalan que podrían provocar que las farmacéuticas no realicen estudios clínicos para nuevos usos. En esta línea se expresó Randall Stafford, un investigador de la Stanford University School of Medicine, en una editorial publicada el 3 de abril en *The New England Journal of Medicine* [b].

“Las guías propuestas desde la FDA permitirán a las compañías vender más medicamentos para usos no aprobados y son un paso en la dirección errónea”, dice Stafford. Y agregó: “limitan la ya limitada autoridad de la FDA sobre la venta de medicamentos para usos no autorizados”.

“La FDA no debe iniciar súbitamente a decirle a los médicos como ejercer la práctica. Los juicios médicos son críticos, especialmente cuando las terapias apropiadas no han sido exitosas. La prescripción off-label puede ser una herramienta importante en algunos casos” señala. “Pero en otros casos, la prescripción off-label se ha convertido en la terapia de primera línea incluso en ausencia de evidencia sólida de los beneficios y seguridad. Esto es problemático”, sostiene Stafford.

Stafford considera necesario pensar una mejor forma para evaluar y regular el uso off-label de medicamentos. Idealmente, menciona, una compañía farmacéutica volvería a presentar a la FDA estudios clínicos adicionales y obtener una aprobación suplementaria para un nuevo uso clínico.

El uso off-label de medicamentos ya es común, pero los pedidos ante la FDA para la aprobación de nuevos usos son inusuales, señal Stafford. Este proceso puede ser visto como irrelevante por los fabricantes quienes tienen estrategias para expandir sus mercados off-label y fomentar la venta de medicamentos sin la aprobación formal de la FDA.

El borrador de las nuevas guías hace que la FDA retroceda en los requerimientos actuales (de revisión y aprobación previa), eliminándolos. Adicionalmente, reducen las políticas remanentes.

“La FDA puede estar concediendo a los fabricantes de medicamentos la responsabilidad para la regulación de sus prácticas de venta de los productos off-label. La agencia puede creer que sus limitados recursos pueden ser colocados para mejorar o hacer más efectivo el uso de los recursos. Sin

embargo, pienso que la FDA debe tomar un papel activo en fomentar la práctica basada en la evidencia”, escribió Stafford en la editorial.

Uno de los mayores obstáculos de las guías propuestas, dice Stafford, sería permitir a los fabricantes evitar la aprobación de usos potencialmente lucrativos. En lugar de ello, los fabricantes deberían buscar el modo de conseguir la aprobación.

Varios congresistas de EE.UU. y líderes de opinión se oponen también a la normativa. Por caso, Henry Waxman, diputado y presidente del comité de Oversight and Government Reform afirmó que la guía es una “excelente noticia para la industria farmacéutica pero una muy negativa para la salud pública”. Waxman aseguró en un comunicado que la norma está hecha a medida de los deseos de la industria farmacéutica para comercializar sus drogas, sin haberlas testeado de forma adecuada.

Steven Nissen, de la Cleveland Clinic, afirmó que “ningún artículo médico publicado en ninguna revista es reemplazo de un análisis regulador”.

A su vez, fue presentado ante el Congreso un nuevo plan de la FDA [c] para supervisar los medicamentos una vez que hayan salido al mercado. Este plan propone, entre otras medidas, la creación de una base de datos con la lista de posibles efectos secundarios de los medicamentos y los posibles métodos de seguimiento que irán perfilando el control post-comercialización.

Según la FDA está previsto dotar a la Oficina de Supervisión y Epidemiología adscrita al CDER (Center for Drug Evaluation and Research) de mayores competencias para el ejercicio de dicha función, si bien el derecho de imponer la inclusión de advertencias y cambios concretos en los prospectos de los medicamentos seguirá dependiendo de instancias superiores.

La agencia tendrá también que poner en práctica más adelante una segunda fase del plan, ya prevista y presentada bajo el título “Seguridad en el uso”, que se centrará en garantizar que los pacientes hacen un empleo adecuado de los fármacos en la práctica.

#### Notas de los editores:

- a. El borrador se titula “Guidance for industry: good reprint practices for the distribution of medical journal articles and medical or scientific reference publications on unapproved new uses of approved drugs and approved or cleared medical devices (draft guidelines)”. Rockville, MD: Food and Drug Administration, February, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/FDA-2008-D-0053-gdl.pdf>
- b. Stafford RS, Regulating Off-Label Drug Use - Rethinking the Role of the FDA, *NEJM* 2008;358:1427-1429. Texto completo disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/reprint/358/14/1427.pdf>

- c. El proyecto se incorpora a otras directrices como borrador titulado “Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) IV Drug Safety Five-Year Plan”, se puede tener más información en la dirección: [http://www.fda.gov/cder/pdufa/PDUFA\\_IV\\_5yr\\_plan\\_draft.pdf](http://www.fda.gov/cder/pdufa/PDUFA_IV_5yr_plan_draft.pdf)

### EE.UU.: California demora ley sobre trazabilidad de medicamentos con receta

Editado y Traducido por Boletín Fármacos de: Andrew Pollack, California Delays Plan to Track Prescription Drugs, *The New York Times*, 26 de marzo de 2008.

En un respiro para la industria farmacéutica, los legisladores de California acordaron retrasar por dos años la exigencia de que todos los medicamentos recetados sean rastreados por vía electrónica para evitar su falsificación.

El plan estaba previsto que entrase en vigencia en enero de 2009. Y dado el tamaño de California y la ambición de su plan, algunos expertos esperaban que el sistema de California se convirtiera en el estándar para la nación. La Junta Estatal de Farmacia (California State Board of Pharmacy) ha votado para retrasar el requisito hasta el 1 de enero de 2011.

La votación fue una respuesta a las quejas de los fabricantes de medicamentos, distribuidores minoristas y farmacéuticos que sostenían que no iban a poder adecuarse en tan poco tiempo a la normativa. Y en vez de violar la ley, dijeron, tendrían que dejar de vender medicamentos en California.

“La gran mayoría de los productos no cambiarán para el 1 de enero de 2009,” dijo Ronald N. Bone, vicepresidente de McKesson Pharmaceutical, quien advirtió a la Junta antes de la votación. Dijo que sólo 100 de 650 fabricantes de medicamentos investigados por McKesson estarían en condiciones de poner el sistema de seguimiento previsto antes de la fecha límite.

Algunos miembros de la Junta fueron escépticos respecto a los argumentos de la industria, diciendo que un retraso pone en riesgo a los pacientes que pueden llegar a adquirir medicamentos falsificados o adulterados. “Todo lo que escucho es: ‘No podemos hacerlo, no podemos hacerlo, es demasiado caro’,” dijo un miembro de la Junta Directiva, Timothy D. Dazé. Y afirmó: “Entonces me preguntó: ¿Cuál es el valor de la vida de las personas?”

Aún así, Dazé, que también es el teniente fiscal de la ciudad de Los Ángeles, votó a regañadientes por el retraso, diciendo más tarde que él temía privar a los californianos de los medicamentos que necesitan. Ningún miembro de la Junta votó en contra de la demora.

El plan de California requiere que los fármacos puedan ser monitoreados por vía electrónica desde el fabricante a través del mayorista hasta la farmacia. Cada frasco de medicamento vendido a una farmacia tendría que tener un

número de serie único, codificado en un código de barras o un dispositivo de radio-frecuencia en la etiqueta de identificación. La capacidad de rastrear y localizar los medicamentos haría más difícil a los falsificadores introducir medicamentos falsos, contaminados o diluidos en la cadena de suministro.

La votación de la junta se produce en un momento de creciente preocupación por la falsificación y adulteración de drogas. Por ejemplo, un número importante de estadounidenses han muerto después de ser tratados con heparina contaminada procedentes de China.

Sin embargo, algunos miembros de la Junta y ejecutivos farmacéuticos de California dicen que el sistema nuevo no hubiera impedido que la heparina contaminada llegase a los consumidores, ya que la contaminación se produjo en la materia prima. En el mejor de los casos, tal vez el sistema de California, habría permitido que la recuperación de la heparina fuese más eficaz.

California promulgó la legislación que requiere el sistema de seguimiento en 2004, después de los conocidos incidentes en las que versiones falsificadas o adulteradas de Lipitor (medicamento para reducir el colesterol), Procrit (para la anemia) y algunos otros productos, llegaron hasta las farmacias y, en algunos casos, a los pacientes.

Actualmente con la venta de algunos medicamentos que cuestan miles de dólares el frasco el atractivo de falsificaciones ha aumentado. Desde el 2003, la FDA ha iniciado entre 30 y 60 investigaciones sobre falsificación cada año, frente a 11 o menos por año en el decenio de 1990.

Otros estados, también están trabajando en los planes para realizar un seguimiento de los medicamentos y la lucha contra la falsificación. Florida, por ejemplo, mantiene un sistema de monitoreo a partir del mayorista, no del fabricante.

Fabricantes de productos farmacéuticos le informaron a la Junta que poner un número de serie único en cada contenedor requeriría modificar sus líneas de envasado, que costaría millones de dólares y tomaría años. Como las empresas no saben qué envases terminan en California, tendrán que hacer el cambio a todas las líneas de producción en EE.UU.

Por su parte, las farmacias y los mayoristas dicen que no pueden instalar el software y el equipo necesario para leer los números de serie hasta que no sepan cual de los sistemas van a utilizar los fabricantes de medicamentos.

Las empresas productoras también dijeron que querían un sistema nacional uniforme, y no uno diferente para cada estado. La FDA informó que desarrollaría un sistema de identificación de medicamentos por numeración estandarizada para marzo de 2010. La demora del estado de California potencialmente podría permitir que las normas estatales y las federales tengan el mismo estándar. Es la

segunda vez que el programa se retrasa. Inicialmente se esperaba que estuviese en funcionamiento el 1º de enero de 2007.

El laboratorio Pfizer, por ejemplo, ha dicho a la Junta que le llevaría de cinco a siete años poner números de serie en todos sus productos. Pero la empresa ya lo ha hecho para Viagra, su producto más falsificado, y para el analgésico Celebrex.

Algunas compañías han argumentado que el sistema de seguimiento debe implementarse gradualmente, comenzando por los medicamentos con más posibilidades de ser falsificados, mientras que otros fármacos, como los genéricos baratos, deberían controlarse después. Se espera que la legislatura de California discuta las modificaciones en el plan a finales de este año.

#### **Canadá: Críticas al Programa para el suministro de medicamentos contra el sida**

Traducido por Graciela Canal para Boletín Fármacos de: Canadian Program To Ship AIDS Drugs Criticized, *The Canadian Press*, 4 de enero de 2008

La crítica dice que el gobierno ha perdido la oportunidad de flexibilizar el tan anunciado sistema para proveer medicamentos genéricos de bajo costo a los países pobres particularmente, porque no se ha exportado ni una sola pildora todavía.

La revisión del Régimen de Acceso a Medicamentos de Canadá, presentada justo antes del receso navideño del Parlamento, recomendó mantener el statu quo, si bien aclaró que es necesario un mayor análisis.

Richard Elliot, director ejecutivo de Canadian HIV-AIDS Legal Network, dijo que el gobierno no está haciendo nada.

“No hay mucho,” dijo con referencia al informe del ministerio de Industria de Canadá.

“No tiene el sentido de urgencia que uno quisiera encontrar ahí, considerando las circunstancias de extrema necesidad.”

“Han pasado más de tres años desde que la ley se aprobó, y aún no se ha enviado ningún medicamento. . . y teniendo en cuenta lo que significa para las personas con VIH la demora en la salida de un sistema viable – esa falta de interés en resolver el problema nos resulta decepcionante, por decir lo menos.”

Un portavoz del Ministro de Industria, Jim Prentice, dijo en una declaración que los cambios rápidos al sistema de medicamentos no solucionarían los problemas sistémicos que impiden a los países en desarrollo importar las drogas, como por ejemplo, los escasos recursos para la compra.

En lugar de eso, el gobierno se centrará en medidas que - dice- logran resultados.

El gobierno menciona un nuevo incentivo fiscal en el presupuesto del pasado año, que fomenta la mayor producción de medicamentos destinados a los países en desarrollo; el apoyo a la Iniciativa de Canadá para desarrollar una Vacuna contra el VIH, en colaboración con la Fundación Bill y Melinda Gates; y la Iniciativa para Salvar un Millón de Vidas, que incluyó una contribución de \$105 millones durante cinco años, dirigida al entrenamiento de 40.000 trabajadores de la salud en África y Asia.

El programa de medicamentos se estableció con bombos y platillos en el 2004, con la idea de facilitar el acceso de los países en desarrollo a drogas genéricas para enfermedades como el sida y la malaria.

Ruanda, que presentó su notificación en julio pasado, será el primer país beneficiario de este programa. Está en conversaciones con Apotex, la empresa farmacéutica más grande de Canadá para la compra de un medicamento genérico de terapia triple contra el sida, que fabricará.

Sin embargo, Elliot dijo que el sistema tiene muchas trabas burocráticas.

“Debemos lograr que los medicamentos que podemos producir aquí a bajo precio lleguen a los países que los necesitan en la forma más simple y fácil posible,” dijo.

El sistema es muy complicado, agregó. En primer lugar, un país potencialmente importador tiene que hacer un pedido formal de un producto específico. Luego, el fabricante canadiense que va a suministrar el producto debe solicitar la licencia del titular de la patente.

Si la licencia es denegada, el Comisario de Patentes puede emitir lo que se conoce como licencia obligatoria, que permite la producción de una versión genérica del medicamento.

Una vez superados los impedimentos, la empresa puede vender el medicamento al país destinatario, pero la licencia obligatoria sólo es válida por dos años y para el número exacto de dosis especificado en el acuerdo original.

“Si fuera necesario un pedido adicional para obtener más del mismo producto, hay que hacer todo el trámite otra vez, lo cual no resulta muy eficiente,” dijo Elliot.

Apotex ha obtenido la licencia obligatoria para producir la droga. Ahora habrá que ver si puede fabricar el compuesto a un precio competitivo.

Elliot dijo que es hora de simplificar el sistema y garantizar el flujo de medicamentos hacia los países menos desarrollados.

Pero -dice Elliot- frente a la firme oposición de las grandes empresas farmacéuticas y de los Estados Unidos, el gobierno federal aborda el tema con cautela.

A las compañías farmacéuticas no les gusta la idea de que sus medicamentos patentados sean copiados – para algunos esto es piratería - a una tasa de regalía inferior a la establecida en la legislación. Durante mucho tiempo Estados Unidos ha presionado a favor de la protección más estricta de la propiedad intelectual, como es el caso por ejemplo, de las patentes de medicamentos.

“Creo que a Canadá le preocupa la presión de Estados Unidos,” dijo Elliot. “Estados Unidos no estaría precisamente contento si uno de sus socios del NAFTA adoptara una actitud más flexible hacia las patentes de medicamentos.”

## Generales

### **La OMS alerta sobre TB multirresistente y recibe becas de Eli Lilly para gestionar programas**

Editado por Boletín Fármacos de: Cristina G Lucio, La tuberculosis, una enfermedad cada vez más resistente a los fármacos, *El Mundo* (España), 27 de febrero de 2008; Lilly concede 4,4 millones de dólares a la OMS para ampliar el programa de la MDR-TB, *PRNewswire*, 12 de marzo de 2008; Dinamarca: Sanofi Pasteur se asocia con la danesa SSI para vacunas de tuberculosis, *PM Farma* (España), 20 de febrero de 2008.

Un informe de la OMS [a] alerta de que se han registrado las tasas más altas de la historia de casos de esta enfermedad respiratoria que no responden a los tratamientos convencionales. La OMS ha elaborado este informe a partir de los datos de un estudio que analizó el estado de 90.000 pacientes de tuberculosis procedentes de 81 países diferentes entre 2002 y 2006.

Sus conclusiones muestran que la tuberculosis multirresistente a los fármacos (MDR-TB) ha aumentado significativamente en el mundo, alcanzando en algunas zonas el 35% del total de casos de tuberculosis registrados.

La OMS estima que, cada año, se producen en el mundo alrededor de 10 millones de nuevos casos de tuberculosis, medio millón de los cuales son multirresistentes a los fármacos. A causa de esta enfermedad resistente fallecen cada año unas 110.000 personas.

La zona más afectada por este problema fue la ciudad de Baku, la capital de Azerbaiyán, donde aproximadamente un cuarto de los nuevos casos de tuberculosis que se registraron en ese periodo fueron resistentes a los fármacos.

También en otros antiguos países de la Unión Soviética, como, entre otros, Moldavia, Ucrania, Uzbekistán o Rusia, al igual que determinadas zonas de China, se registraron tasas especialmente altas (superiores al 6% y que en algunos países llegaron a alcanzar el 22%). Según el informe, estos datos sobrepasan incluso las tasas máximas de resistencia a los antituberculosos registradas en el último informe de la OMS, que se realizó en 2004.

Además, el trabajo también pone de manifiesto que un tipo especial de tuberculosis resistente, la XDR-TB, una forma de la enfermedad respiratoria aún más compleja de tratar, se ha contabilizado en 45 países, entre los que se encuentra España. Según sus estimaciones, 40.000 nuevos casos de este trastorno emergen cada año; todo un problema que

podría poner en peligro los esfuerzos realizados hasta el momento para controlar la tuberculosis.

Por otro lado, esta investigación también ha mostrado una relación entre la infección por VIH y la existencia de tuberculosis multirresistente. Esta asociación ha sido detectada en Letonia y en la región ucraniana de Donetsk, donde la presencia de tuberculosis resistente era dos veces superior en individuos con VIH, si se comparaba con enfermos tuberculosos que no presentaban el HIV.

Sin embargo, no todo son malas noticias. Según apunta este informe, las tasas de tuberculosis resistente en Estonia y Lituania, muy preocupantes en la revisión anterior de la OMS, se están estabilizando. Además, han descendido en Hong Kong y EE.UU.

La OMS estima que se necesitan medidas urgentes, sobre todo en los países más afectados, para agilizar la detección y optimizar los tratamientos.

La agencia de la ONU remarca que pese a que existen protocolos para diagnosticar una tuberculosis resistente en una sola semana en lugar de tres meses, la mayoría de pacientes no tienen acceso a este servicio. Además, recuerda que es necesario reforzar la estrategia Stop TB -un plan de respuesta urgente- y destinar investigación y recursos para hacer frente a la tuberculosis resistente.

”En el caso de una tuberculosis multirresistente nos encontramos con un problema muy grave ya que hay que llevar a cabo un tratamiento individualizado para cada paciente, hacer pruebas específicas y que todo esté coordinado por un experto en tuberculosis, por lo que todo es mucho más caro”, explica Nuria Martín Casabona, miembro del departamento de Microbiología del hospital barcelonés de Vall d’Hebrón, quien añade que en el caso de la XDR-TB, la situación se vuelve aún más complicada. “Lo fundamental es intentar controlarlo antes de que se produzca. Es un problema que no se puede dejar de lado”, concluye.

### *Eli Lilly otorga becas a la OMS para programas de TB multirresistente*

Eli Lilly and Co. ha otorgado su beca de cuatro años por valor de US\$4.384 millones a la OMS, con la finalidad disfrutar del crecimiento de su capacidad mundial para gestionar los programas de tuberculosis resistente a múltiples fármacos (MDR-TB).

La beca cubre cuatro actividades, empezando con la asistencia técnica que la OMS ofrecerá a los países en vías de desarrollo que no cubre a través del Fondo Global para Luchar contra el Sida, la Tuberculosis y la Malaria. La OMS ofrecerá asistencia a unos 25 países en su gestión clínica de la MDR-TB, control de la infección, instalaciones de laboratorio y alcance de la comunidad.

En segundo lugar, la OMS realizará talleres para el personal de atención sanitaria para que puedan diseñar y gestionar mejor los programas de TB, para los técnicos de laboratorio, para que puedan evaluar la susceptibilidad al fármaco de primera y segunda línea, y para el personal administrativo que registre y notifique la incidencia de la RB en sus países.

Un tercer componente es el apoyo a la formación de los expertos mundiales en MDR-TB para que puedan expandir la formación en los países en desarrollo, realizar talleres sobre control de la infección y reforzar los laboratorios para el diagnóstico y tratamiento adecuados. Finalmente, la beca ayudará al análisis de campo y evaluación de un nuevo sistema de información registre y notifique las tasas de la MDR-TB en dos países.

“Esta beca representa el compromiso continuado de Lilly para apoyar a la OMS en este objetivo de tratar a 50 millones de pacientes de TB y 1,6 millones de pacientes con MDR-TB para 2015. Se construye sobre los éxitos del programa de la OMS y Lilly en poner freno a la pandemia de la MDR-TB”, dijo Alex Azar, vicepresidente de asuntos y comunicaciones corporativos de Lilly. “Con la alta resistencia al fármaco en todas las ocasiones, el compromiso en la lucha contra MDR-TB de forma inteligente es más importante que nunca”.

Desde 2003 se han reclutado aproximadamente 30.000 pacientes para el tratamiento en los proyectos aprobados por el Comité Luz Verde de la OMS. Los representantes del país y el personal sanitario han identificado consistentemente la formación de la gestión de recursos humanos como un importante reto para acelerar la escalada mundial de los programas de tratamiento de MDR-TB.

Los fondos de Lilly son instrumentales para crear la capacidad dentro del país para el control de MDR-TB. Ocho talleres de formación regional se han realizado en áreas de alta carga de TB, formando a unos 160 responsables y médicos de TB en las directrices de la OMS para la gestión programática de la TB resistente a los fármacos. Para completar esta formación, Lilly apoya el control y entrega de asistencia técnica, incluyendo la producción de medicamentos para la TB de segunda línea a más de 20 proyectos aprobados por el Comité Luz Verde.

“Confrontar la amenaza de la MDR-TB es una prioridad para la OMS”, comentó el Dr. Mario Raviglione, director del Stop TB Department de la OMS. “Nuestros esfuerzos escalados han impulsado la expansión de los programas de la MDR-TB en algunos de los países más pobres del mundo. Estoy encantado de que Lilly continúe apoyando nuestra meta de reforzar las medidas para diagnosticar y tratar a

todos los pacientes de MDR-TB. Este compromiso es una importante contribución y confirma la posición de Lilly como socio clave en la lucha para frenar la propagación de la TB resistente a fármacos”.

#### *Sanofi Pasteur acuerda para desarrollar una vacuna*

La división de vacunas de la farmacéutica francesa Sanofi-Aventis ha firmado un acuerdo de licencia e investigación de colaboración con el Statens Serum Institut de Dinamarca para el desarrollo y comercialización de una nueva vacuna contra la tuberculosis.

Bajo el acuerdo, SSI ha otorgado a Sanofi Pasteur una licencia para su tecnología respecto al uso de ciertas proteínas de fusión en el desarrollo de una vacuna para la tuberculosis. Esto incluye el acceso a su adyuvante Intercell IC31. Si el desarrollo tiene éxito, la firma francesa podría elaborar la vacuna comercialmente. Los términos financieros no fueron revelados.

#### *Nota de los editores:*

- Hace referencia al informe “Anti-Tuberculosis Drugresistance in the World - Fourth Global Report WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis - Drug Resistance Surveillance 2002-2007”  
Disponible en:  
[http://www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26feb08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf) (142 pág.)

#### **Estudios post-comercialización: Promesas incumplidas**

Traducido por Boletín Fármacos de: Post-market studies: broken promises, *Rev Prescrire* 2007;27(280):137-138.

Durante los últimos años en Francia y en otras partes del mundo se ha prestado mucha atención a los estudios de post-comercialización y a los ensayos clínicos. Hay varias razones para ello; por ejemplo las agencias reguladoras pueden requerir más datos de farmacovigilancia o información sobre el riesgo-beneficio y costo-efectividad de un medicamento en condiciones normales de uso. Otro de los factores que explica este interés es la creciente frecuencia con que se aprueban medicamentos por la vía rápida (incluso prematura) y se condiciona su permanencia en el mercado a que las compañías farmacéuticas realicen estudios post-comercialización.

*EE.UU.: compromisos incumplidos.* La FDA publica periódicamente información sobre los estudios post-comercialización que las compañías se han comprometido a realizar [a]. El 30 de septiembre de 2005, la FDA tenía una lista de 1552 compromisos. De estos 1552 estudios, 915 (59%) no habían empezado, 325 (21%) estaban en curso, 81 (5%) habían sido pospuestos, tres habían sido abandonados, y se habían presentado 228 informes (15%) a la FDA [1].

Desde 1992, 42 (46%) de los 91 ensayos clínicos que la industria farmacéutica se había comprometido a realizar después de haber recibido la aprobación acelerada no se habían terminado [2] y 21 no habían empezado, a pesar de

que los medicamentos estaban comercializados (en un caso el medicamento había estado comercializado durante casi siete años) [2].

Los productores que se comprometen a hacer estudios de post-comercialización deben presentar un informe anual a la FDA [3]. Sin embargo, el 35% de los 336 informes que debían presentarse en el 2004 no se habían archivado [3]; y el 30% de los 778 informes anuales presentados desde el 2004 no tenían la información requerida [3].

La FDA considera que no tiene el poder legal que necesitaría para hacer cumplir estos compromisos [3].

*Francia no está en mejor situación.* En mayo de 2006 un equipo revisó los 105 estudios requeridos desde 1997 por el comité de precios y reembolsos de la agencia francesa [b] [4]. A pesar de que una tercera parte de estas solicitudes se había hecho antes de mayo 2005 en mayo de 2006 solo se habían concluido el 7% de estos estudios, el 54% todavía no se habían empezado (no se había recibido ningún documento en el 30% de los casos, y en el 24% de los casos se estaba validando el protocolo) [4]. El comité del Senado francés que estudió como se aprueban los medicamentos consideró que los resultados eran mediocres [4].

*No confíe en las evaluaciones post-comercialización.* Los estudios de poscomercialización, incluyendo los ensayos clínicos, son importantes para perfilar el riesgo-beneficio de los medicamentos cuando se utilizan en condiciones normales, sobre todo cuando muchos de los estudios pre-comercialización se realizan en hospitales o en poblaciones muy bien seleccionadas. Pero como las compañías farmacéuticas, en EE.UU. y en Francia, no cumplen sus compromisos ni siquiera cuando son obligaciones legales, los estudios de post-comercialización no pueden utilizarse para suplir una buena evaluación pre-comercialización.

El mejor momento para que las agencias reguladoras puedan evaluar información de los productores de medicamentos sobre el balance riesgo-beneficio y costo-efectividad de un

producto es cuando estudian la solicitud de comercialización. Una vez se ha otorgado la aprobación, hay un cambio en la estructura de poder que permite que las compañías farmacéuticas eviten cumplir con sus compromisos o se atrasen en perjuicio de los pacientes, mientras pueden seguir promoviendo las ventas.

*Notas:*

- a. Los compromisos de la industria farmacéutica son obligatorios cuando se aprueba un medicamento a través del proceso acelerado; cuando no es así solo son acuerdos de carácter voluntario que se establecen entre la FDA y las compañías farmacéuticas.
- b. No se ha hecho ninguna revisión de los compromisos que se adquieren durante el proceso de aprobación de la comercialización. La aprobación condicional establece que se hagan ensayos clínicos post-comercialización, y este tipo de compromisos irá en aumento en la Comunidad Europea a partir de la adopción de la regulación de los medicamentos para humanos.

*Referencias:*

1. Department of Health and Human Services. FDA “Report on the performance of drug and biologics firms in conducting postmarketing commitment studies; availability” Federal Register 2006;71(42):10978-10979.
2. Markey EJ “Conspiracy of silence: how the FDA allows drug companies to abuse the accelerated approval process”. Website <http://markey.house.gov> accessed 2 November 2006: 26 pages.
3. Levinson DR “FDA’s monitoring of postmarketing study commitments” Department of Health and Human Services- Office of inspector general 2006: 37 pages.
4. Hermange MT et Payet AM “Rapport d’information fait au nom de la commission des Affaires sociales sur les conditions de mise sur le marche et de suivi des médicaments” Sénat 2006:105 pages.
5. Prescrire Editorial Staff “Conditional marketing authorisation in the EU: an improved regulation if properly applied” Prescrire Int 2006;15(85):199.

## Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

### **Propuesta de Requisitos Armonizados para el Registro de Vacunas en la Región de las Américas Guía para la Preparación de una Solicitud de Registro Sanitario**

OPS/WHO Initiative

Año: 2008, Idioma: Castellano, Páginas: 19 pág. la Guía y 20 pág. la propuesta

Disponibles en:

<http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/PANDRH-Guia-01-21-03-2008-Spa.pdf>

<http://www.paho.org/Spanish/AD/THS/PANDRH-Propuesta-01-21-03-2008-Spa.pdf>

Ambos documentos están disponibles en su versión original en español así como también en sus traducciones al inglés y al francés. La información requerida está estructurada

usando las pautas del Documento Técnico Común (CTD) de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH), adaptada específicamente al registro sanitario de vacunas, y complementada con las recomendaciones para vacunas publicadas por la OMS en las correspondientes Series de Informes Técnicos. Debido a las características especiales de las vacunas, las mismas deben ser consideradas como nuevos productos para los fines del otorgamiento del registro sanitario.

El propósito de estos documentos es armonizar la información presentada durante el registro sanitario de vacunas de uso humano. Estos documentos aplican a todas las vacunas a registrar, sin importar si son de fabricación nacional o no. Considerando que la misma información será presentada a todos los países en las Américas, se espera se

facilite el proceso de registro y el acceso a las vacunas como resultado del uso de estos documentos. El tener un documento común permitirá a la Región hacer un uso más eficiente de los recursos técnicos y financieros, facilitando un proceso de reconocimiento mutuo cuando sea apropiado.

#### **Anti-Tuberculosis Drugresistance in the World - Fourth Global Report - WHO/IUATLD Global Project on Anti-tuberculosis - Drug Resistance Surveillance 2002-2007**

Año: 2008, Idioma: Inglés, Páginas: 142

Disponible en:

[http://www.who.int/tb/publications/2008/drs\\_report4\\_26feb08.pdf](http://www.who.int/tb/publications/2008/drs_report4_26feb08.pdf)

*Nota de los editores:* Se puede ver una nota sobre este informe en esta misma Sección, en el apartado de Noticias Generales.

#### **Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos 2007**

Management Sciences for Health (MSH)

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 342

Documento completo disponible en:

[http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide\\_2007\\_sp.pdf](http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide_2007_sp.pdf)

La Guía brinda un espectro de precios de 30 fuentes, incluyendo proveedores de medicamentos, organizaciones de desarrollo internacional y agencias gubernamentales de distintos países. La Guía ofrece ayuda a los funcionarios de las oficinas de suministro a determinar el costo probable de los productos farmacéuticos para sus programas, permite a

los usuarios comparar los precios actuales pagados con los precios disponibles en el mercado internacional y evaluar los impactos financieros potenciales a los cambios en la lista de medicamentos. Se puede constituirse en una herramienta de apoyo para educación en uso racional.

#### **6<sup>tas</sup> Jornadas Federales: “Política, economía y gestión de medicamentos”**

Fecha: 11 y 12 de septiembre de 2008

Lugar: San Nicolás, Prov. de Buenos Aires, Argentina

Organizan: Fefara; Colegios Farmacéuticos de Santa Fe I y II Circunscripción.

Temario:

- Estrategia y organización para la atención primaria
- El rol del farmacéutico de atención primaria
- Judicialización de la salud – Los costos del error
- El uso de la farmacoepidemiología en la planificación sanitaria
- Economía política de la financiación sanitaria
- Financiamiento y compra de servicios de salud: ¿Estamos en transición hacia modelos más preventivos?
- La investigación biomédica – La experiencia del Instituto Butantan en San Pablo y estado de situación de la investigación biomédica en Argentina
- Definiciones sobre la política de salud en los años venideros
- Medicamentos y salud mental
- Medicamentos de venta libre

Para más información: [www.colfarsfe.org.ar](http://www.colfarsfe.org.ar); [www.fefara.org.ar](http://www.fefara.org.ar)

## **Revista de revistas**

#### **Impacto de las políticas farmacéuticas de autorización previa. Una revisión sistemática de la literatura**

Editado por Boletín Fármacos de: Puig-Junoy J, Moreno-Torres I., Impact of Pharmaceutical Prior Authorisation Policies. A Systematic Review of the Literatura, *Pharmacoeconomics* 2007;25(8):637-648. Resumen traducido por *Gestión Clínica y Sanitaria* 2007;9(4).

*Objetivo:* Sintetizar y resumir el estado del conocimiento acerca del impacto de las políticas de autorización previa en la utilización de medicamentos, en el gasto sanitario no farmacéutico y en los resultados en salud.

*Método:* Revisión sistemática de la evidencia disponible desde enero de 1985 hasta septiembre de 2006 en las bases de datos bibliográficas Pub-Med, EconLit, Web of science y otras fuentes en Internet como el Google Académico. Se seleccionaron artículos que reunieran los siguientes criterios: 1) publicados en revistas sometidas a revisión por pares; 2) estudios que aislaron el efecto de la autorización previa cuando ésta se aplicara simultáneamente con otras

medidas administrativas; 3) estudios que midieran el impacto de la medida en la utilización de medicamentos, en el gasto farmacéutico, utilización en servicios de salud, gasto en servicios de salud, resultados en salud y/o calidad de vida; 4) estudios diseñados como ensayos controlados aleatorizados o no, estudios de medidas repetidas, estudios de series temporales interrumpidas y estudios antes y después.

*Resultados:* Se identificaron 15 estudios que cumplían los criterios de selección. Doce analizaron el impacto de las políticas de autorización previa en el consumo o gasto farmacéutico, observando un descenso significativo en el consumo y/o gasto farmacéutico por paciente de los fármacos directamente afectados por la medida y una disminución del consumo farmacéutico global, o un aumento en el caso de la retirada de la autorización previa. Ningún estudio estimó los cambios en la adecuación de las prescripciones. Siete estudios analizaron el impacto de la autorización previa farmacéutica en el consumo y el gasto de otros servicios de salud, su implementación no se asoció

con cambios significativos en la utilización de servicios médicos (visitas ambulatorias, ingresos hospitalarios, etc.) a excepción de un estudio que analiza el impacto de la autorización previa aplicada a la cimetidina.

Un estudio analizó el impacto de la autorización previa en la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes mediante una encuesta por correo, concluyendo que no afectó a la calidad de vida de los pacientes, sin embargo, el número de encuestas completadas fue muy escaso.

*Conclusiones:* La implantación de la autorización previa tuvo efecto disminuyendo el gasto y consumo de los fármacos directamente afectados por la medida y disminuyendo también el gasto farmacéutico global. Los cambios de resultados en salud atribuidos a las políticas de autorización previa aún no han sido evaluados, aunque la utilización de otros servicios de salud nos podría indicar indirectamente la aparición o no de complicaciones o efectos negativos para la salud como resultado de su uso.

*Financiación:* Merk Sharp & Dohme y una beca del Ministerio de Educación y Ciencia (SEC2003-00036).

#### **Estudio de series temporales interrumpidas de las medidas regulatorias orientadas a reducir la intoxicación con paracetamol**

Editado por Boletín Fármacos de: Morgan OW et al., Interrupted Time-Series Analysis of Regulations to Reduce Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning, *PLoS Med* 2007;4(4):e105. Resumen traducido por *Gestión Clínica y Sanitaria*.

*Objetivo:* Evaluar el impacto de la reducción del tamaño de los envases de paracetamol en la mortalidad por intoxicación con paracetamol en el Reino Unido.

*Método:* Estudio observacional de series temporales interrumpidas. Se calcularon las tasas de mortalidad estandarizadas por edad utilizando la población estándar europea. La mortalidad por intoxicación con fármacos se extrajo de la base de datos nacional de mortalidad utilizando el correspondiente código CIE para cada causa de muerte. En el análisis de las series temporales interrumpidas se utilizó la regresión lineal segmentada, que divide las series en dos segmentos, el periodo pre y postintervención. La intervención evaluada fueron las regulaciones introducidas al final de 1998 en las que se reducía el tamaño de los envases de paracetamol. Se corrigió la autocorrelación

introduciendo un término en el modelo de regresión para los residuales de retardo. Como grupos control, se utilizó la mortalidad por intoxicación con compuestos con paracetamol (no afectados por la normativa), antidepresivos, aspirina y muertes por suicidio no causadas por intoxicación con fármacos. Se compararon calculando los ratios para cada año de la mortalidad ajustada por edad de cada grupo control dividido por la mortalidad por intoxicación con paracetamol y se utilizó la regresión lineal segmentada para evaluar los cambios entre el periodo pre y postintervención.

*Resultados:* Entre 1993 y 2004 se produjeron 2.196 muertes por intoxicación con paracetamol en Inglaterra y Gales. La tasa de mortalidad por intoxicación con paracetamol era 8,1 por millón en 1993 hasta llegar a 8,8 por millón en 1997, y sufrió un descenso hasta 5,3 por millón en 2004. En el análisis de regresión segmentada se observa un descenso brusco (salto de nivel) entre los periodos pre y postintervención de 2,69 por millón ( $p=0,003$ ), mientras que no se observaron cambios en la pendiente/tendencia previa ( $p=0,128$ ). Las tasas de mortalidad por intoxicación con compuestos con paracetamol, aspirina, antidepresivos, y otras muertes por suicidio disminuyeron tras la introducción de la regulación de los envases de paracetamol. En el análisis de regresión segmentada se observa que el comportamiento de las series de los compuestos de paracetamol fue diferente a la de paracetamol con un descenso más brusco tras la intervención (coeficiente=0,81;  $p=0,012$ ) y un cambio en la pendiente mayor (coeficiente=-0,19;  $p=0,031$ ). En las series de antidepresivos y aspirina no se observaron diferencias significativas con la serie de paracetamol ni inmediatamente tras la intervención ni en las tendencias ( $p=0,779$  y  $p=0,834$  respectivamente). En las series de muertes por suicidio no causadas por intoxicación con fármacos se observó un aumento brusco inmediatamente después de la intervención ( $p=0,025$ ) debido a la importante bajada de mortalidad por intoxicación con paracetamol, y una tendencia postintervención similar ( $p=0,865$ ).

*Conclusiones:* Se observó una reducción de la mortalidad por intoxicación con paracetamol en el momento en el que se introdujeron las nuevas normativas. Sin embargo, no se puede atribuir a estas ya que también se encontraron tendencias similares en la mortalidad por intoxicación con aspirina, antidepresivos y en menor medida con compuestos que contienen paracetamol.

*Financiación:* Ninguna.

*Conflicto de interés:* Ninguno declarado.

# Prescripción, Farmacia y Utilización

## Investigaciones

### Consumo de medicamentos en la población cubana mayor de 15 años, año 2005

<sup>a</sup>Dra. Ana Julia García Milian, <sup>a</sup>Dra. Liuba Alonso Carbonell, <sup>a</sup>Lic. Odalis Rodríguez Ganen,  
<sup>a</sup>Dra. Isis Yera Alos, <sup>a</sup>Lic. Francisco Debesa García, y <sup>b</sup>Dr. Pedro López Puig

<sup>a</sup>Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, La Habana, Cuba

<sup>b</sup>Grupo de Análisis y Planificación de Medicamentos. Ministerio de Salud Pública, La Habana, Cuba

#### Resumen

Numerosos estudios describen varios factores que influyen en el uso de los fármacos. Esta investigación se realizó con el propósito de caracterizar las prácticas de consumo de medicamentos de la población mayor de 15 años de Cuba en el año 2005, determinar la prevalencia de la automedicación e identificar las vías a través de las cuales la población recibe información sobre los mismos. Es un estudio observacional, descriptiva de 1.143 personas seleccionadas mediante un muestreo estratificado aleatorio con fijación proporcional al tamaño del estrato poblacional (edad y sexo) de cada municipio incluido.

El 62,6% de los encuestados refirieron consumir algún tipo de medicamento. Los datos indican que el consumo de medicamentos es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres, y entre los mayores de 60 años que entre las personas de otras edades. Se consumieron un total de 1214 medicamentos, de ellos los más consumidos fueron los AINEs y analgésicos (48,8%), cardiovasculares (20,7%) y los psicofármacos (16%). El 28,9% de los encuestados afirmó automedicarse (alrededor de la mitad de los que consumen medicamentos). El 76,2% refirió recibir información sobre medicamentos; de estos el 96,8% consideró al médico como la principal fuente de información.

**Palabras claves:** Automedicación, consumo de medicamentos, información sobre medicamentos

#### Introducción

El uso racional de los medicamentos es una preocupación permanente del sistema de salud cubano y la detección de su mal uso y la implementación de estrategias que mejoren su uso forman parte prioritaria de las líneas de trabajo de Ministerio de Salud Pública (MINSAP) para lo cual se apoya en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). Este Centro realiza estudios que detecten esta problemática y diseñen estrategias educativas que colaboren en su solución. El presente trabajo responde a estas políticas.

A pesar de que los medicamentos constituyen un elemento importante para la salud, ya que de ellos depende en buena medida la capacidad que hoy tiene la medicina de interrumpir o modificar el curso natural de las enfermedades, el uso inadecuado de los mismos puede convertirlos en un peligro para la salud de las personas.

Numerosos estudios, tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, describen variados factores que influyen en el uso irracional de los fármacos. Entre ellos se puede citar la polimedición, el uso de medicamentos que no guardan relación con su diagnóstico o son innecesariamente costosos, y la automedicación no responsable [1,2].

No solo el prescriptor es el responsable de que se haga un uso racional de los medicamentos, también lo es la población pues es la determinante final de su uso. Cuando el paciente se automedica y consume un fármaco sin orientación ni información adecuada, recomendado por familiares o amigos, se toma una dosis incorrecta o por un período inadecuado, también se está haciendo un uso irracional de los medicamentos [3].

Teniendo en cuenta que en Cuba existe escasa información sobre el uso de medicamentos por parte de la población realizamos esta investigación para obtener información que nos permita redirigir nuestra estrategia hacia los comportamientos y grupos de mayor riesgo y, de forma indirecta, medir el impacto que dicha estrategia ha tenido al compararlo con estudios similares realizados en nuestro contexto. Las dos preguntas que guían la investigación son: ¿Cuál es el patrón de consumo de medicamentos de la población de Cuba? y ¿A través de cuales vías la población recibe información acerca de los medicamentos?

#### Método

Se trata de un estudio observacional descriptivo, de corte transversal en el que se incluyeron 1.143 sujetos. El mismo se desarrolló en el año 2005 entre la población mayor de 15 años en las 14 provincias del país y fueron incluidos la totalidad de los municipios de Ciudad de la Habana y en el municipio cabecera de las restantes provincias. La selección de los individuos de la muestra se realizó mediante un muestreo estratificado aleatorio con fijación proporcional al

tamaño del estrato poblacional (edad y sexo) de cada municipio incluido. La distribución obtenida se presenta en

la Tabla 1. Para la selección del encuestado dentro de cada municipio se utilizó el método de rutas aleatorias.

**Tabla 1. Encuestados por sexo y grupos etarios, 2005 (porcentajes)**

Rango de edades (años)	Mujeres	Hombres	Total
15-19	7,0	9,1	8,0
20-24	7,7	7,3	7,5
25-29	11,1	10,2	10,7
30-39	24,8	22,9	23,9
40-49	12,8	17,6	15,1
50-59	15,7	14,0	14,9
60 y más	20,2	18,4	19,3
Sin información	0,7	0,5	0,6
Total	100 n=593	100 n=550	100 n=1.143

Un equipo multidisciplinario constituido por sociólogos, farmacéuticos, psicólogos y farmacoepidemiólogos elaboró el cuestionario y se validó a través de un pilotaje. Las preguntas fueron divididas en tres partes de acuerdo a los tres objetivos propuestos. La aplicación del instrumento se efectuó por una entrevista cara a cara realizada por los farmacoepidemiólogos de cada territorio. La investigación cumplió con los criterios éticos recomendados por la Declaración de Helsinki [4].

Las variables incluidas en el estudio fueron: edad, sexo, consumo de medicamentos, medicamentos consumidos por prescripción y sin ella, recepción de información y vías de obtención de esta. Los medicamentos referidos por los pacientes se clasificaron por grupos farmacológicos según el Formulario Nacional de Medicamentos [5]. La vía de

recepción de la información sobre el fármaco se clasificó según su procedencia en: médico, prospecto, familiares y amigos y medios de comunicación masiva.

### Resultados

El 62,6% de los encuestados refirieron estar consumiendo algún medicamento en el momento de la entrevista (Tabla 2). Según la Tabla 3, el consumo de medicamentos en más mayor entre las mujeres (69,1%) que entre los hombres (55,6%), el consumo se incrementa con la edad; así, el 87,3% de personas de 60 años y más refirió consumir algún fármaco.

**Tabla 2. Distribución de encuestados según sexo y referencia de consumo de medicamentos, 2005 (porcentajes)**

	Consumo de medicamentos		Total
	Si	No	
Mujeres	69,1	30,9	100
Hombres	55,6	44,4	100
Total	62,6 n=716	37,4 n=427	100 n=143

**Tabla 3. Distribución de encuestados según rango de edades y referencia de consumo de medicamentos, 2005 (porcentajes)**

Rango de edades (años)	Consumo de medicamentos		Total
	Si	No	
15-19	27,5	72,5	100
20-24	48,8	51,2	100
25-29	48,4	51,6	100
30-39	52,7	47,3	100
40-49	64,7	42,9	100
50-59	81,2	18,8	100
60 y más	87,3	12,7	100
Total*	62,8 n=713	37,2 n=423	100 n=1.136*

\*Nota: En 7 casos no se recogió la edad

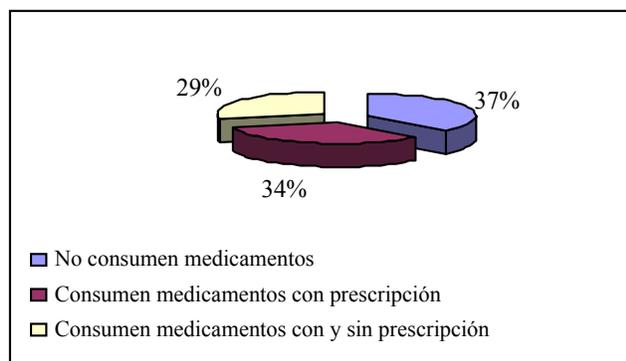
Los encuestados afirmaron consumir un total de 1.214 fármacos (Tabla 4) con un promedio de dos medicamentos por paciente. Como puede observarse en la Tabla, los grupos farmacológicos más utilizados fueron los analgésicos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) con el 48,8% del total; dentro de estos grupos los de mayor uso fueron la dipirona (23%) y el ácido acetilsalicílico (19,1%). Los medicamentos para el sistema cardiovascular ocuparon el segundo lugar con el 20,7 %, de ellos los antihipertensivos resultaron ser los más frecuentemente referidos (69%). Los psicofármacos ocuparon el tercer lugar (15,8%).

**Tabla 4. Distribución de fármacos más consumidos según grupos farmacológicos, 2005**

Grupos farmacológicos	% (n=1224)
AINEs y analgésicos (n=592)	48,8
Dipirona (n=136)	23,0
ASA (n=113)	19,1
Ibuprofeno (n=63)	10,6
Paracetamol (n=53)	8,9
Otros (n=227)	38,3
Cardiovasculares (n=252)	20,7
Antihipertensivos (n=174)	69,0
Nitratos orales (n=35)	13,9
Glucósidos cardiacos (n=9)	3,6
Otros (n=34)	13,5
Psicofármacos (n=192)	15,8
Benzodiazepinas (n=85)	44,3
Meprobamato (n=70)	36,5
Antidepresivos (n=16)	8,3
Otros (n=21)	11,9
Otros medicamentos (n=188)	14,7

El 33,7% de los encuestados consumió medicamentos solo bajo prescripción médica, mientras que el resto refirió estar consumiendo fármacos con prescripción facultativa y también se automedica (Figura 1).

**Figura 1. Distribución de encuestados según consumo o no de medicamentos, 2005**



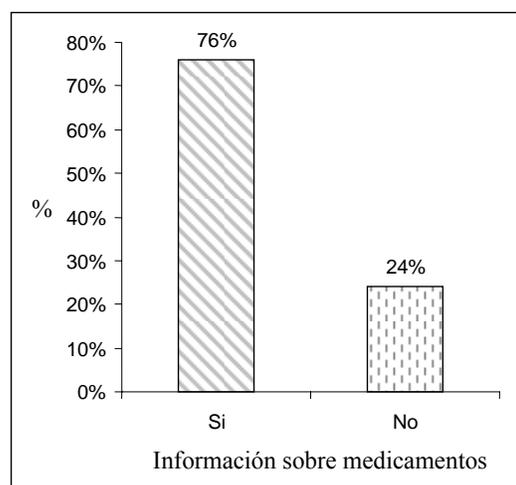
Del total de pacientes que consumen AINEs y analgésicos el 37,7% lo hacen con prescripción médica mientras que el 62,3% lo consume por automedicación; por el contrario, los cardiovasculares se consumen en su mayoría (77,8%) bajo indicación facultativa. Similar comportamiento se encontró para los consumidores de psicofármacos donde el 67,2% de los pacientes lo emplearon luego de ser prescritos por un profesional de la salud (Tabla 5).

**Tabla 5 Distribución de los grupos farmacológicos mas referidos por los encuestados según consumo con o sin prescripción, 2005 (porcentajes)**

Grupo farmacológico	Con prescripción	Sin prescripción
AINEs y analgésicos (n=592)	37,7	62,3
Cardiovascular (n=252)	77,8	22,2
Psicofármacos (n=192)	67,2	35,9

En esta investigación refirieron recibir información sobre medicamentos 76% de los encuestados (Figura 2); de estos el 98,6 % consideró al médico como la principal fuente de información.

**Figura 2. Distribución de encuestados según recibo de información sobre medicamentos, 2005**



**Discusión**

Para evitar los riesgos asociados al uso de los medicamentos es necesario evaluar y monitorear con regularidad el uso adecuado de los mismos.

Los resultados de este estudio indican que las mujeres consumen más medicamentos que los hombres en todos los grupos etarios resultados que coinciden con los reportados en estudios realizados en España sobre el consumo farmacéutico de la población adulta [6,7] y en muchos otros países. Nuestro estudio no ha explorado las causas de una

mayor medicalización entre las mujeres en Cuba, pero está bien establecido universalmente que por razones fisiológicas y quizá por una mayor flexibilidad de horario, las mujeres acuden con mayor frecuencia a consultas médicas que los hombres lo que puede explicar el número mayor de prescripciones.

Al igual que un estudio de la prescripción del uso de medicamentos en la atención primaria en La Habana en el año 1997 [8], la presente investigación mostró que los fármacos agrupados como analgésicos y AINEs fueron los más consumidos. Encuestas de salud en Europa señalan que los dolores musculoesqueléticos constituyen la queja más frecuente de la población y que entre un 15% y un 20% de las consultas de atención primaria se deben a este tipo de afecciones [9].

Las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de morbilidad y mortalidad en países desarrollados y en vías de desarrollo [10]. En Cuba, estas enfermedades están entre las más prevalentes del país, ocupando desde el año 1970 el primer lugar entre las principales causas de muerte [11,12]. Quizá sea ésta la causa de que el consumo de fármacos empleados para tratar las enfermedades cardiovasculares ocupe la segunda posición en porcentaje en la muestra estudiada.

Estudios en otros países indican que con mucha frecuencia la ansiedad, la depresión y los trastornos del sueño constituyen causa de consulta, que un 15-20% de la población sufre estos trastornos [13], y que entre un 15 y un 20% de las prescripciones se atribuyen a procesos mentales [14], pudiera pensarse que es justificable que en nuestro estudio los psicofármacos sean el tercer grupo farmacológico de mayor consumo.

En este estudio la proporción de personas que reconoció automedicarse fue, a nuestro criterio, bastante elevada, aunque es inferior a la reportada en España en donde el 67% de los españoles consume fármacos de prescripción sin consultar al médico [15].

La OMS reconoce que es posible una automedicación responsable. No obstante, afirma que la autoprescripción puede generar múltiples problemas, incluso la muerte al ocultar ciertos síntomas y prolongar o agravar la enfermedad [16], o bien generar dependencia psíquica o física. Entre los expertos hay un gran debate sobre el tema de la automedicación ya que puede tener ventajas y también inconvenientes [17].

Los defensores de la automedicación responsable identifican ciertas ventajas. Entre ellas se pueden mencionar: una reducción de la demanda de atención médica por dolencias menores que no la requieren, evitar la sobresaturación de los servicios médicos y la reducción del tiempo que los médicos dedican a los pacientes, la disminución de los costos del sistema sanitario, además de ganar en rapidez, fácil accesibilidad y disponibilidad del tratamiento medicamentoso [18,19].

Por otra parte, es preocupante como sugieren algunos estudios que la población piense que los medicamentos que consume son inocuos y seguros ya que como es bien conocido todos los medicamentos tienen efectos secundarios de mayor o menor gravedad. Por ello, en Cuba, se recomienda que los AINEs—con excepción del ácido acetil salicílico—al igual que otros medicamentos se utilicen con prescripción facultativa, y que todos los psicofármacos, sin excepción, deban ser dispensados después de la presentación de una prescripción.

Si bien podemos considerar aceptable el consumo sin prescripción de la dipirona, el AINE más consumido entre nuestros encuestados para el dolor de cabeza, el dolor osteomioarticular o la fiebre, sí resulta alarmante el uso sin prescripción de los psicofármacos como el meprobamato, clordiazepóxido y diazepam, los cuales tienen un elevado potencial adictivo [20]. El mal uso y abuso de los psicofármacos puede llevar a serios problemas de salud, no solo por alterar la actividad cerebral, sino por ser responsables de farmacodependencia, con sus consecuentes reacciones somáticas, psíquicas y sociales.

El uso de medicamentos puede ocasionar efectos negativos en enfermos de diabetes, hipertensión arterial, asma, úlcera, gastritis, y otras enfermedades por lo que estos pacientes deben consultar al especialista antes de consumir algún medicamento.

Para el correcto uso del medicamento es importante que tanto los profesionales sanitarios como los pacientes dispongan de una información lo más completa y clara posible [21]. Sin embargo, algunos autores plantean que los pacientes presentan en general una carencia de información sobre los medicamentos que les son prescritos ya que en ocasiones el paciente recibe del médico información incompleta y cargada de terminología médica lo que dificulta su comprensión [22,23]. Y no abundan las fuentes en las que los pacientes pueden obtener información fidedigna, práctica y de fácil comprensión. En el presente estudio, alrededor de las tres cuartas partes de los encuestados (76,2%) afirmaron recibir información relacionada con medicamentos, y de ellos la mayoría (98,6 %) la obtuvo de un prescriptor; sin embargo debemos resaltar que en este estudio no se exploró la calidad de la información recibida.

El porcentaje de encuestados que refirió recibir información sobre medicamentos fue superior al reportado por Guilera Sardá y colaboradores en España, donde el 54.9% de la población recibe información sobre medicamentos de los médicos, y en donde el prospecto es la principal vía de obtención de la información [24]. Otras referencias señalan al prospecto como la principal fuente de información sobre medicamentos [25], resultado este que difiere de lo encontrado en nuestro estudio donde ocupó el tercer lugar quizás porque muchos medicamentos que se comercializan en el país no incluyen prospectos.

### Correspondencia

Dra. Liuba Alonso Carbonell  
 Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología  
 Correo electrónico: [liuba@mcdf.sld.cu](mailto:liuba@mcdf.sld.cu)  
 Ave 44 N° 502 Esq. 5ta Ave. Miramar, Playa, La Habana.  
 Cuba

### Referencias

- García Milian AJ, y Delgado Martínez I. Promoción racional de medicamentos, una necesidad de estos tiempos. *Rev Cubana Farm* 2003;37(1) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152003000100005&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152003000100005&lng=es&nrm=iso) (citado 2008 Enero 21).
- Estrategias de medicamentos de la OMS: 200-2003. Programa de acción sobre medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud. Ginebra: OMS; 2000. WHO/ED/2004.4.
- García Milian AJ, Delgado Martínez I y Lara Bastanzuri C. Estrategia para lograr un uso racional de los medicamentos. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2003;19(2) Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252003000200014&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252003000200014&lng=es&nrm=iso)
- Disponible en: Metodología de la investigación. Principios éticos para la investigación en seres humanos (Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial). Disponible en: [http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion\\_helsinki.asp](http://www.fisterra.com/mbe/investiga/declaracion_helsinki.asp)
- Colectivo de Autores. Formulario nacional de medicamentos. Centro para el Desarrollo de la Fármaco epidemiología. MINSAP. Editorial Ciencias Médicas. Cuba. 2006. Disponible en: [www.cdf.sld.cu/completo.pdf](http://www.cdf.sld.cu/completo.pdf)
- Sans S, Paluzie G, Puig T, Balañá L, Balaguer-Vintró I. Prevalencia del consumo de medicamentos en la población adulta de Cataluña. *Gac Sanit* 2002;16(2). Disponible en: [http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0213-91112002000200005&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-91112002000200005&lng=es&nrm=iso)
- elmundo.es/salud. Salud personal. Encuesta del Ministerio de Sanidad. Las mujeres valoran su salud peor que los hombres. 2005 abril 26. Disponible en: [http://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/04/26/salud\\_personal/1114517448.html](http://www.elmundo.es/elmundosalud/2005/04/26/salud_personal/1114517448.html)
- Diez P, Debesa F, Sosa IA, García, Bonet MA, y Fernández F, García G, Mariano H. Bonet MH y Larrea N. Estado de la prescripción de medicamentos en la atención primaria de salud de Ciudad de La Habana, 1997. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999 Mar-Abr (citado 2008 Enero 20);15(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21251999000200006&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21251999000200006&lng=es&nrm=iso)
- Salud Pública. Europa. Afecciones musculoesqueléticas. Disponible en: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_information/dissemination/diseases/musculo\\_es.htm](http://ec.europa.eu/health/ph_information/dissemination/diseases/musculo_es.htm)
- Velásquez MO, Barinagarrementería AFS, Rubio GAF, Guerra R, Verdejo J, Méndez BMA, Violante R, Pavía A, Alvarado-Ruiz R y Lara EA. Morbilidad y mortalidad de la enfermedad isquémica del corazón y cerebrovascular en México. 2005. *Archivos de Cardiología de México* 2007;77(1):31-39. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/espanol/e-htms/e-archi/e-ac2007/e-ac07-1/em-ac071e.htm>
- López Palomares M, Parellada Blanco J, Gómez Sánchez A, Trueba Rodríguez D, Castillo López B, Morejon Carbonell D. Evaluación del cumplimiento del protocolo diagnóstico y terapéutico en la enfermedad cerebrovascular en fase aguda. *Revista Cubana de Medicina Intensiva y Emergencias* 2007;6(2). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol6\\_2\\_07/mie04207.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/mie/vol6_2_07/mie04207.htm)
- Ferrer Herrera I, Rivero Varona JC, Sardiñas Monetes de Oca O, et al. Calidad de la atención dispensarial a la cardiopatía isquémica. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2001;17(5):461-467. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252001000500009&lng=es&nrm=iso](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252001000500009&lng=es&nrm=iso)
- Folks DG, Fuller WC. Anxiety disorders and insomnia in geriatric patients. *Psychiatric Clinics NA* 1997;20(1): 137-164.
- Baldesarini R. Fármacos y tratamientos para trastornos psiquiátricos. En: A. Goodman Gilman (comp.). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9a ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 1996: 423.
- Sin autor. El 67% de los españoles se automedica habitualmente. *Periodista Digital*, 26 de junio 2007. Disponible en: [http://blogs.periodistadigital.com/ultimahora.php/2007/06/26/espanoles\\_automedican\\_habitualmente\\_0987](http://blogs.periodistadigital.com/ultimahora.php/2007/06/26/espanoles_automedican_habitualmente_0987)
- Ministerio de Salud Pública de Mendoza (Argentina). Automedicación. (Página Web) Disponible en: [http://www.salud.mendoza.gov.ar/index.php?option=com\\_content&task=view&id=117](http://www.salud.mendoza.gov.ar/index.php?option=com_content&task=view&id=117)
- Cranz H. Over the counter drugs. The issues. *Drug Sof* 1990;5(suppl 1):120-5.
- Medicines without an NHS prescription. *Drug Ther Bull* 1994;32(1):4-5.
- Kohn R y White KL. Health care movement. En: American Pharmaceutical Association (comp.) *Handbook of non-prescription drugs*. 9th ed. Washington DC: American Pharmaceutical Association; 1990. Págs. 1-10.
- Serie de Reportes de Investigación - Medicamentos de Prescripción: abuso y adicción. (Página Web del National Institute of Drug Abuse). Disponible en: <http://www.drugabuse.gov/ResearchReports/Prescripcion/prescripcion6.html>
- La vida y la salud en peligro. *Boletín AIS-LAC* N° 67. Correo de AIS (Acción Internacional para la Salud). Lima (Perú), mayo 2003.
- García Tejera MA. Relación Médico – Paciente: Adherencia al Tratamiento en Enfermedades Crónicas. 2007 Abr Disponible en: [http://www.fuedin.org/ArticulosDestacados/Sub\\_07/Art\\_04\\_07.htm](http://www.fuedin.org/ArticulosDestacados/Sub_07/Art_04_07.htm)

23. Guilera Sardá M, Badia Llach X, Gutiérrez Nicuesa L, Magaz Marqués S. Información de medicamentos de prescripción: encuesta a la población general española. *Atención Primaria* (Publicación de la Sociedad Española de Familia y Comunitaria) 2005;36(2):93-99. Resumen disponible en: <http://biblioteca.universia.net/irARecurso.do?page=http%3A%2F%2Fdialnet.unirioja.es%2Fservlet%2Foiart%3Fcodigo%3D1202279&id=1571779>
24. Fefarcan (Página Web). Los pacientes quieren más información sobre fármacos. Facultad de Farmacia. Universidad La Laguna (España). Disponible en: <http://www.fefarcan.com/DUNews/detalle.asp?ind=1920&id=748>
25. Sara Mendoza P, Mónica Muñoz P, José M Merino E, Omar A Barriga. Factores determinantes de cumplimiento terapéutico en adultos mayores hipertensos. *Rev Méd Chile* 2006;134(1):65-71.

## Comunicaciones

### **España: La reticencia de las casas informáticas, “penúltima” barrera para la práctica de la atención farmacéutica**

Nota de prensa de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (Sefac)

- El Foro de atención farmacéutica, que aglutina a los ocho interlocutores más importantes en la materia en España, ha publicado un nuevo Documento de consenso en el que recoge, entre otras, las características que deben cumplir las aplicaciones informáticas para la implantación de esta práctica profesional en el quehacer diario de la farmacia y subraya la importancia de que el farmacéutico disponga cuanto antes de ellas para poder implantar este tipo de servicios.

- Las principales empresas proveedoras de programas informáticos de gestión para las farmacias han adquirido el compromiso con el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos de incluir en éstos el módulo profesional generado por Foro para facilitar la prestación de los servicios de atención farmacéutica y el registro de las diferentes actuaciones e intervenciones profesionales.

- Sin embargo, el tiempo pasa y la realidad es que las empresas proveedoras no terminan de cumplir este compromiso, lo que dificulta la puesta en práctica de los procedimientos establecidos por Foro. Sefac anima a todos los farmacéuticos interesados en poder trabajar con este módulo (sean o no miembros de la sociedad) a firmar el boletín anexo y solicitar formalmente que se desbloquee la situación.

Madrid, 10 de marzo de 2008. Una vez publicado el nuevo documento para avanzar en el desarrollo de la atención farmacéutica (AF), consensado por Ministerio de Sanidad, Real Academia Nacional de Farmacia, Consejo General de Colegios de Farmacéuticos, Sociedad Española de Farmacia Comunitaria, Fundación Pharmaceutical Care, Grupo de Investigación en AF de la Universidad de Granada, Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y con el apoyo de Cinfa, es el momento de llevar a la práctica sus postulados. Y para ello la Junta Directiva de Sefac quiere hacer las siguientes manifestaciones a todos sus asociados y al resto de la profesión:

1. Que tras de un intenso debate e importantes esfuerzos durante cuatro años de trabajo para consensuar una terminología, procedimientos y estrategias para el desarrollo de la AF, se ha publicado un Documento de consenso (disponible íntegro en: [www.sefac.org](http://www.sefac.org)) que constituye una oportunidad para que todos los farmacéuticos vayamos en la misma dirección, con el fuerte apoyo que supone el aval de todas las instituciones firmantes y el compromiso del Ministerio de Sanidad.

2. Que uno de los elementos más importantes del consenso es la creación de un módulo informático para que las principales empresas proveedoras de programas de gestión vayan adaptando sus software a los nuevos preceptos asistenciales que requiere la práctica de la profesión.

3. Que el módulo informático se centra en la actividad profesional y además ha de estar integrado en el sistema de gestión para que paralelamente se puedan realizar las tareas y registros necesarios para la gestión de recetas y ventas. El cambio se basa en que la ventana principal es la de AF, de modo que se facilita el trabajo al profesional, que no tiene, como ocurría hasta la fecha, que entrar en otro módulo o programa específico para realizar el trabajo asistencial.

4. Que la base de datos del conocimiento sanitario (BOT-Plus) contiene toda la información necesaria sobre medicamentos y problemas de salud para llevar a cabo de forma profesional los servicios de AF, poder interrelacionar y cruzar los datos o la información referida por el paciente, y está adaptada a las recomendaciones de Foro.

Este cambio y la integración del módulo de AF en cada sistema de gestión actual exigen fuertes esfuerzos y por tanto inversiones.

5. Que las casas informáticas, a pesar de comprometerse con el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos a abordar estos cambios para facilitar el trabajo asistencial del farmacéutico, se están mostrando reticentes en la práctica a hacer esta inversión, aduciendo que no encuentran demanda entre los farmacéuticos para este cambio.

6. Que para lograr que esta situación se desbloquee y el módulo profesional sea una realidad en la mayoría de las farmacias españolas y en el menor plazo posible, Sefac, en línea con las recomendaciones de Foro, quiere hacer constar que son muchos los profesionales que sí demandan esta

ayuda, y que su intención es trabajar en adelante con aquellos programas de gestión que sí integren el módulo profesional.

7. Que para hacer realidad este objetivo proponemos a todos nuestros asociados y al resto de los farmacéuticos interesados que se adhieran a esta solicitud formal escribiéndonos a [sefac@sefac.org](mailto:sefac@sefac.org) un mensaje con el asunto “Yo sí quiero que me integren el módulo profesional en mi programa de gestión” y especificando nombre, apellidos, DNI, número de colegiado y datos de la farmacia en la que trabaja.

### **Argentina: La farmacia un espacio sanitario**

Comunicado de la *Federación Farmacéutica* (Argentina), febrero de 2008.

El objetivo de avanzar en salud:

Desde este espacio la profesión farmacéutica viene sosteniendo que “avanzar en salud”, implica no solo garantizar el acceso a los medicamentos, sino también transparentar su mercado, el control de la prescripción y dispensación, con vista a un uso racional del mismo desarrollando acciones orientadas a la prevención y educación sanitaria.

Para ello los medicamentos deben ser considerados instrumentos de salud y no meros productos de consumo como lo son en algunos países, que cuentan con una legislación liberal en la materia, donde los modelos sanitarios no se caracterizan por su solidaridad y equidad social.

En definitiva se trata de priorizar los objetivos sanitarios sobre los de cualquier otra naturaleza económica y asegurarse que la legislación en torno a los medicamentos siga estos criterios.

En materia farmacéutica y a modo de sugerencia de líneas de trabajo que deberían ser objeto de consideración y desarrollo por parte del Ministerio de Salud de la Nación, proponemos las siguientes:

#### **1. Medicamentos es sinónimo de instrumentos de salud**

- Las reglas del mercado no deben imperar en el ámbito del medicamento, ya que su empleo solo está justificado cuando la patología del individuo lo precisa y en el período de tiempo lo más corto posible.
- Las estrategias industriales de los fabricantes de medicamentos deben adecuarse a las políticas sanitarias de nuestro país, lo cual no tiene por qué impedir su progreso competitivo.

#### **2. Publicidad e información**

Debe existir una clara diferencia entre publicidad e información sobre medicamentos. Para lo cual es esencial tener presente:

- Es un derecho de los pacientes y ciudadanos en general, la absoluta garantía de una información independiente sobre los medicamentos prescritos y de venta libre.
- Los farmacéuticos, en su condición de especialistas universitarios en el medicamento, disponen de la formación y la experiencia necesaria para facilitar la información y asesoramiento independiente sobre las cuestiones relacionadas con el uso racional de los medicamentos.
- *La red de establecimientos sanitarios, como lo son las oficinas de farmacias*, constituyen el lugar idóneo para facilitar información complementaria sobre problemas de salud de diversa índole.
- Los farmacéuticos son agentes sanitarios activos que deben formar parte de los equipos multidisciplinarios de salud.
- Al existir Internet como herramienta de difusión de información y publicidad, sobre medicamentos, las oficinas de farmacias son más relevantes ya que se precisa la garantía de una información más objetiva, ante la falta de seguridad e incluso por la probabilidad de falsificaciones, representando un daño potencial para la salud.

#### **3. Mejora en la calidad de la prestación farmacéutica**

Las oficinas de farmacias y los farmacéuticos asumimos el compromiso de consolidar y mejorar la calidad de la prestación farmacéutica, orientando nuestra actividad hacia funciones relacionadas con el uso racional de los medicamentos y labores de carácter asistencial, como prevención de la salud y/o educación sanitaria, repercutiendo todo ello, en el control del gasto sanitario.

Lo expresado implica potenciar las funciones de los farmacéuticos, ya que aportamos valor agregado a la dispensa, desde nuestras *oficinas de farmacias, único establecimiento sanitario*, proporcionamos una amplia gama de servicios de salud, entre los que se puede mencionar: la farmacovigilancia, la trazabilidad del medicamento, la detección de enfermos crónicos, el seguimiento del paciente, campañas de educación sanitaria, vacunación, la automedicación, etc.

Un estudio reciente en los países de la Unión Europea ha demostrado que entre un 15% a un 20% de los ingresos hospitalarios se deben a problemas derivados del mal uso de los medicamentos, a interacciones, efectos secundarios y otras causas. Los farmacéuticos ejercemos un papel indispensable en la detección de problemas relacionados con los medicamentos.

#### **4. Expansión en el ámbito sanitario de las tecnologías de la información y las comunicaciones**

Hace más de diez años que iniciamos el camino de la informatización de las transacciones en nuestras oficinas de

farmacias, convencidos de la ventaja que esta implica para hacer efectivo el derecho del acceso a los medicamentos, para garantizar la calidad de los mismos; proveer de información epidemiológica y económica para optimizar el gasto sanitario y contribuir al uso racional de los medicamentos.

Pero quizás el mayor aporte de la informática sea la de transparentar este mercado, donde lo económico y lo

sanitario confluyen en intereses que no siempre son compatibles.

Es desde estos principios que los farmacéuticos reiteramos nuestro ofrecimiento de colaboración con las autoridades sanitarias para trabajar en la construcción de la política sanitaria, desde el respeto y la garantía de la protección y promoción de la salud de nuestros conciudadanos.

## Reportes Breves

### Cumplimiento del tratamiento: Más complejo de lo que parece

Traducido por Boletín Fármacos de: Treatment Compliance: more complex than it seems, *Rev Prescrire* 2007;27(288):782-783

- Varios metanálisis han mostrado que los “programas de cumplimiento” sólo tienen un impacto limitado. A menudo muchos pacientes comienzan un tratamiento farmacológico con precaución o incluso recelo, lo cual es comprensible.
- Es prioritario que no se inste o fuerce a los pacientes para que continúen un tratamiento de eficacia inadecuada, incómodo o mal tolerado, sino que se debe mejorar el tratamiento o escoger una alternativa mejor.

En enero de 2007 el gobierno francés dio marcha atrás a sus intentos para legalizar los “programas de cumplimiento de tratamiento” dirigidos por las compañías farmacéuticas, los cuales habían motivado reacciones hostiles casi universales.

La relevancia de la idea del cumplimiento del tratamiento y la eficacia de los programas de cumplimiento apenas fueron sometidos a debate. La polémica sigue vigente en ambos temas.

### Poca evidencia de eficacia

Varios metanálisis de estudios que evaluaron las intervenciones diseñadas para mejorar el cumplimiento del paciente muestran que los resultados de estas intervenciones son pobres. Un metanálisis del 2003 de cuatro estudios sobre el cumplimiento con terapias hipolipemiantes concluyeron que las intervenciones conductuales y una combinación de intervenciones conductuales y educativas mejoraban el cumplimiento, pero sólo de manera modesta [1].

En 2004, un metanálisis de 16 estudios sobre el cumplimiento con tratamientos antihipertensivos llegó a la conclusión de que no hay un método mejor que otro y que el enfoque debe adaptarse a cada paciente [2].

En 2006, un metanálisis de 21 estudios mostró un impacto positivo, en términos de reducción de la mortalidad, del buen cumplimiento con un tratamiento con un balance riesgo-beneficio positivo; sin embargo se obtuvo el mismo

efecto positivo con el placebo [3]. Esta tendencia apoya la opinión de que los pacientes con buen cumplimiento del tratamiento generalmente tienen un comportamiento general más saludable (dieta, ejercicio, asistencia médica), lo cual supone implicaciones importantes para la interpretación de los resultados de los programas de cumplimiento.

El mismo metanálisis también muestra que el buen cumplimiento con los tratamientos que tienen un balance riesgo-beneficio negativo se asocia con mortalidad excesiva [3].

En un estudio con un nivel de evidencia mayor realizado en 2006, la Agencia de Fármacos y Tecnologías para la Salud (CADTH, por sus siglas en inglés) de Canadá revisó todos los metanálisis del grupo Cochrane relativos al cumplimiento del tratamiento [4]. Se analizaron 60 metanálisis, incluidas 11 intervenciones dirigidas al paciente. Las conclusiones, resumidas a continuación, son reveladoras.

**Hipertensión.** “De los ensayos se extrae alguna evidencia de que la simplificación de los regímenes farmacológicos mejora la adherencia, pero la educación del paciente por sí sola no mejora la adherencia. No hay evidencias suficientes de que la motivación del paciente, el apoyo y los recordatorios o las intervenciones complejas o combinadas mejoren la adherencia a los medicamentos antihipertensivos” [4].

**Hiperlipemia.** “No hay evidencias suficientes que apoyen el uso de intervenciones como la simplificación de los regímenes farmacológicos, la información, la educación, los recordatorios y la motivación de los pacientes para mejorar la adherencia a la medicación autoadministrada para la hiperlipemia” [4].

**Diabetes tipo 2.** “No hay evidencias suficientes que apoyen el uso de intervenciones como las intervenciones dirigidas por enfermeras, la asistencia en el domicilio y la educación en la diabetes para mejorar la adherencia a la medicación en la diabetes tipo 2. Hay alguna evidencia de que el descenso de la frecuencia de la administración del fármaco puede mejorar la adherencia y hay una limitada evidencia de que las intervenciones basadas en la farmacia pueden incrementar la adherencia” [4].

Un análisis de 38 revisiones sistemáticas de intervenciones

que se diseñaron para mejorar el cumplimiento, publicadas entre 1990 y 2005, reveló que 15 no lograron aumentar el cumplimiento. Los otros 23 estudios mostraron que la simplificación del tratamiento (menos dosis, etc.) y algunas intervenciones conductuales (dirigidas principalmente a pacientes que olvidan tomar su medicación) resultaron efectivas [5].

En resumen, los programas de cumplimiento tienen una eficacia limitada. Es más, los autores del estudio canadiense concluyeron que “la adherencia a los medicamentos es sin duda un componente esencial de la prescripción y del consumo de fármacos, pero no es el único componente del espectro de factores que afectan al cómo, cuándo y por qué las personas toman o no sus medicinas” [4].

**¿Un concepto irrelevante?** El concepto mismo de cumplimiento del tratamiento es controvertido, según se refleja por el uso de terminología diferente (cumplimiento, adherencia, concordancia) [6].

**Tratamientos molestos.** En 2005, varios departamentos de sociología médica de Reino Unido analizaron 37 estudios cualitativos efectuados en todo el mundo en los que se describían y analizaban lo que los pacientes pensaban de su tratamiento farmacológico [7]. Estos análisis revelaron que los pacientes desconfiaban de las medicinas, principalmente por sus efectos adversos y algunas veces por el riesgo de dependencia. Muchos pacientes intentan tomar la menor cantidad posible de fármacos y experimentan con la interrupción del tratamiento para comprobar el impacto que tiene sobre su salud; intentan asegurarse de que su tratamiento no interfiere con sus horarios y tienden a evitar fármacos como los antirretrovirales y los psicotrópicos debido al estigma asociado a su uso. Muchos pacientes buscan controlar su tratamiento farmacológico y, por lo tanto, la noción de cumplimiento no parece que sea compatible con la psicología del paciente [7].

Los autores concluyeron que “es poco probable que las personas dejen de resistirse a sus medicinas. Los médicos podrían ayudar a las personas en su evaluación profana de las medicinas mediante la información necesaria, el feedback y el apoyo, así como una prescripción segura. El énfasis político necesita menos intentos de modificación de comportamientos y más desarrollo de medicinas más seguras” [7]. Varios estudios han sugerido que deberían

desarrollarse fármacos más prácticos [4-5].

### No fuerce el cumplimiento de los pacientes

Por lo tanto, no está claro que los “programas de cumplimiento” sean generalmente efectivos y beneficiosos. No debería acusarse a los pacientes de un comportamiento irracional cuando sólo intentan protegerse a sí mismos de los efectos farmacológicos adversos. Después de todo, el alto número anual de efectos adversos graves y de desastres importantes como el escándalo Vioxx (rofecoxib) deberían provocar más modestia y comprensión por parte de los profesionales sanitarios, las agencias reguladoras y las compañías farmacéuticas con respecto a los tratamientos que prescriben, aprueban y desarrollan.

En el análisis final, son los pacientes quienes sufren las consecuencias de tratamientos farmacológicos mal diseñados, evaluados, recomendados o prescritos y dispensados.

### Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescribe

1. Peterson AM et al. “Meta-analysis of interventions to improve drug adherence in patients with hyperlipidemia” *Pharmarotherapy* 2003;23(1): 80-87.
2. Takiya LN et al. “Meta-analysis of interventions for medication adherence to antihypertensives” *Ann Pharmacother* 2004;38(10):1617-1624.
3. Simpson SR et al. “A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality” *BMJ* 2006;333(7557):15-18.
4. Santesso N et al. “Overview of Cochrane systematic reviews: interventions directed to consumers for evidence based prescribing and drug use” 2006. Website www.cadth.ca accessed 11 June 2007: 27 pages.
5. Van Dulmen S et al. “Patient adherence to medical treatment: a review of reviews” *BMC Health Services Research* 2007;7:55-67.
6. Heath I “A wolf in sheep's clothing: a critical look at the ethics of drug taking” *BMJ* 2003; 327: 856-858.
7. Pound P et al. “Resisting medicines: a synthesis of qualitative studies of medicine taking” *Soc Sci Med* 2005;61:133-155.

## Europa

### España: Aumenta el uso inadecuado de los medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Mónica L Ferrado, Nos medicamos más, nos medicamos mal, *El País* (España), 25 de febrero de 2008

La mitad de los botiquines de los hogares españoles contienen entre 10 y 20 fármacos y el gasto farmacéutico de este enero ha crecido un 6,19% respecto al de 2007, según datos del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Está claro que el entorno se ha medicalizado. ¿Se utilizan los medicamentos de forma racional y eficaz? Teniendo en cuenta que un 36% de los casos que se atienden en los servicios de urgencias de los hospitales españoles se deben a un mal uso de los medicamentos, la respuesta es que en muchas ocasiones no. Estos son los resultados preliminares de un ambicioso estudio en el que participan nueve hospitales de toda España (el Virgen de las Nieves de Granada, el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, el Reina Sofía de Córdoba, el Carlos Haya de

Málaga, el hospital General de Asturias de Oviedo, el de Cruces de Bilbao, el Gregorio Marañón de Madrid, el hospital Clínic y el de Sant Pau de Barcelona).

“Un medicamento tiene que ser necesario, efectivo y seguro”, afirma Isabel Baena, coordinadora del proyecto e investigadora del grupo de investigación en atención farmacéutica de la Universidad de Granada. Muchos de los problemas relacionados con los medicamentos se deben tanto al exceso como a la falta de medicación. “Hay muchos pacientes que necesitarían medicación pero que no van al médico, cerca de un 9%. Luego tenemos un 1% que toma un medicamento que sobra, a veces por automedicación, otras por una mala prescripción médica”, explica Baena.

La ineficacia de los medicamentos está detrás de las razones por las que algunos pacientes acuden a urgencias. “Es muy frecuente que el paciente no tome la pauta entera, y también que no siga las dosis adecuadas, porque no hace caso al médico o porque el mismo facultativo no ha prescrito la dosis adecuada”, explica Baena. La inefectividad también se puede deber a la interacción con otros medicamentos, que anulan el efecto deseado. De hecho, los pacientes más afectados por esta situación son los enfermos crónicos que toman más de cinco medicamentos.

También existe una pequeña fracción de inefectividad que entra dentro de la normalidad, puntualiza María José Faus, directora del Máster en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada: “A algunas personas les ocurre que, por sus características propias, el medicamento no les hace efecto. No hay ni un solo medicamento que funcione al cien por cien, la máxima efectividad se sitúa en el 85%, o sea que ese margen de inefectividad existe aunque el tratamiento se siga bien”.

Los ancianos son quienes más acuden a urgencias por tener problemas con los medicamentos. Toman muchos, un arsenal para algunos difícil de gestionar.

Según el estudio, el 75% de estos malos usos que acaban con un viaje a urgencias se podrían evitar. ¿Sobre quién recaen las responsabilidades? “El paciente pasa por diferentes puntos del sistema sanitario que permitirían identificar estos problemas y desde los que se podría actuar”, afirma Baena. Las responsabilidades se reparten a partes iguales entre los tres eslabones de la cadena sanitaria: médicos, farmacéuticos y el propio paciente. “Un médico te receta una cosa, y puede que otro te recete otra. Si no hay alguien que ordene esta medicación, difícilmente se puede resolver el problema”, apunta Faus. “Para evitar estos problemas serían necesarios profesionales dedicados a realizar un seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes, se trata de buscar complicidades y aliados”.

Ordenar la medicación de los pacientes enfermos puede contribuir a mejorar la situación. Pero también será necesario revisar los botiquines de los hogares españoles. Según un estudio del grupo Urano, más de la mitad de los botiquines españoles guardan más de 10 medicamentos. “La composición del botiquín suele reflejar, en cierto modo, la

estructura del mercado farmacéutico”, explica José González, farmacéutico y uno de los responsables del estudio. Los analgésicos y antipiréticos son el grupo terapéutico más frecuente, presentes en el 89% de los hogares, seguidos por los antiinflamatorios no esteroideos, en el 53%, y los antibióticos, en el 46%. En el caso de estos últimos, uno de cada tres se ha comprado sin receta. Según la Red Española de Atención Primaria (REAP), un 10,8% de los medicamentos que necesitan receta se acaba vendiendo sin ella. También muchos quedan aparcados en el botiquín como resto de un tratamiento no finalizado, para acabar siendo utilizados por otros miembros de la familia sin acudir al médico.

José Martínez Olmos, secretario general del Ministerio de Sanidad y Consumo, reconoce que “estamos en una sociedad donde el medicamento tiene una valoración social muy alta, como algo capaz de curarlo todo, de solucionar los problemas de salud, y a veces al médico le cuesta explicar a la persona que su problema no se soluciona con fármacos, sino con cambios en estilos de vida”. Afirma que “los únicos medicamentos que no están de más en un botiquín son los que se anuncian por televisión y que por tanto no requieren receta; el resto sobra”.

El consumo de psicofármacos, es decir, antidepresivos, antipsicóticos, antiepilépticos y ansiolíticos e hipnóticos, se ha triplicado en España en la última década. Josep Basora, vicepresidente de la Sociedad Española de Medicina de Familia (SEMFYC), explica que un 28% de los pacientes que se visitan en los centros de atención primaria presentan signos y síntomas antidepresivos, aunque tan sólo la mitad se diagnostica como depresión mayor. Para este especialista, el problema es que “se han medicalizado enfermedades que no eran más que cosas de la vida cotidiana”. Las mujeres son el 75% de los consumidores totales de somníferos o tranquilizantes, según datos del segundo informe sobre salud y género. “Ante situaciones inespecíficas expresadas por las mujeres, donde no existe una patología clara, médicos y médicas tienden a prescribir psicofármacos”, según responsables del Ministerio de Sanidad y Consumo.

### **España: La problemática que rodea a la oficina de farmacia rural**

Resumido por Boletín Fármacos de: Antonio J. Galán Martín (vocal de Farmacia Rural del COF de Ciudad Real), *El Global*, 6 de abril de 2008.

La defensa del modelo español de farmacia, en el que el 99% de la población dispone de una oficina de farmacia en su lugar de residencia, la farmacia rural es el eslabón clave, ya que gracias a muchas de estas oficinas de farmacia se va a dar un servicio farmacéutico en poblaciones con un reducido número de habitantes.

Una de las características principales de la farmacia rural es la gran cercanía a los pacientes, ya que el farmacéutico suele conocer bastante bien sus enfermedades y tratamientos. Por ello, se suele generar una buena comunicación y gran

confianza con ellos. Es más, ocurre muchas veces que cuando el médico y enfermero acaban su consulta, el farmacéutico va a ser el único sanitario que va a quedar en el pueblo. Y al final, aparte de sus funciones, realiza otras labores sanitarias.

En un futuro, estas oficinas de farmacia se van a encontrar con una problemática, que a continuación paso a enunciar. Primero, las guardias. A excepción de algunas comunidades autónomas, donde se ha conseguido una exención de guardia total o bien solo nocturna, en el resto de las comunidades siguen siendo largas (de una semana entera durante las 24 horas) y en absoluto rentable ya que el servicio de urgencias demandado es prácticamente nulo. Por ello, habría que replantearse una nueva planificación de las guardias, eso sí quedando garantizado el servicio.

El segundo problema son las vacaciones. Debido a la dificultad actual de encontrar farmacéuticos sustitutos, que incluso afecta a grandes poblaciones, las vacaciones hoy día parecen una utopía para la farmacia rural. Ésta situación, junto a las guardias, puede hacer que no sea fácil compaginar adecuadamente la vida profesional con la familiar.

El tercero es la disminución de la rentabilidad de estas farmacias, debido a las continuas bajadas de los precios de los medicamentos y a la progresiva disminución de los habitantes de las poblaciones rurales. Esto afecta principalmente a las farmacias de poblaciones más pequeñas, en las que más del 90% de sus ventas es de recetas y que no pueden compensar esas bajadas con un aumento de la venta libre. Además, habría que añadir que debido al aumento de las nuevas especialidades farmacéuticas y presentaciones que van saliendo al mercado hay que aumentar las existencias de las farmacias.

Otra dificultad es el aumento de los problemas de desabastecimiento de medicamentos. Éste afecta principalmente a la farmacia rural, ya que muchas de ellas sólo tienen un almacén proveedor, o como mucho dos. Por

ello, había que dar más libertad a la sustitución de medicamentos y potenciar la prescripción por principio activo. Y lo que está claro es que sin el actual sistema de distribución la farmacia rural no podría dar el servicio que da ahora mismo.

También están las dificultades para asistir a cursos de formación, reuniones, etc. Dado que la formación continuada es básica en nuestro trabajo son de agradecer los cursos a distancia que oferta la prensa farmacéutica, el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos (CGCOF) y laboratorios.

Por todo esto, creo que es muy importante contar con el apoyo del CGCOF y de los Colegios de Farmacéuticos (COF) para hacer ver esa problemática a las Administraciones Sanitarias y que éstas comprendan la importancia de la búsqueda de soluciones a nivel nacional.

Y al igual que en ciertas comunidades autónomas se han ido consiguiendo avances, sería muy positivo que estos avances también se extendieran al resto de España. Aunque será una tarea lenta y ardua, pero merecerá la pena si se van consiguiendo mejoras. Para ello sería muy interesante la creación de Vocalías de Farmacia Rural en los distintos COF que aún no la tienen, así como una Vocalía Nacional. Esto puede ser un buen punto de partida para el desarrollo de un futuro Plan Estratégico Nacional para la Farmacia Rural.

Por último, pienso que los farmacéuticos rurales, debido a la ventaja de esa cercanía a los pacientes y a la existencia, frecuentemente, de un único médico en la población, nos debemos involucrar más en la Atención Farmacéutica y el Seguimiento Farmacoterapéutico, que debe ser el futuro de nuestra profesión. Así se hará ver a la Administración sanitaria que no sólo pedimos soluciones a nuestros problemas sino que también podemos aportar mucho al sistema desde nuestra posición.

## Generales

### **El 85% de los pacientes con EPOC utiliza mal los inhaladores**

Resumido por Boletín Fármacos de: María Luz García, *mallorcadiario.com* (España), 2 de abril de 2008

El Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España ha presentado los resultados de la campaña sanitaria “Optimización del tratamiento de los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)”, de la que se deduce que cerca del 85% de los enfermos encuestados con EPOC presentaba algún error en la técnica de inhalación.

El estudio, realizado entre los meses de junio y agosto de 2007, en el que han participado cerca de 2.700 farmacéuticos de todo el país, con la colaboración de

GlaxoSmithKline, demuestra también que tras una formación más profunda por parte del farmacéutico, y un seguimiento adecuado, el porcentaje de pacientes que usan erróneamente los dispositivos de inhalación disminuye hasta el 32,29%.

El error más común detectado ha sido que el paciente inspira de forma brusca y/o poco profunda. También se han producido importantes tasas de error porque el paciente desconoce que tiene que aguantar la respiración tras la inhalación, o no puede hacerlo. En aspectos como realizar una espiración profunda y completa antes de proceder a la inhalación, o ajustar firmemente los labios a la boquilla de inhalación también se producen porcentajes de error elevados.

En la realización del estudio se ha podido comprobar que cuando los pacientes fueron instruidos de forma más profunda por los farmacéuticos, se obtenían porcentajes de utilización correcta muy superiores, cercanos al 70%.

Otro problema detectado ha sido el incumplimiento terapéutico, ya que hasta el 50,5% de los pacientes se olvida de tomar al menos 1-2 dosis semanales de tratamiento, y un 3,2% presenta cifras de incumplimiento aún mayores. Además, se han producido suspensiones temporales del tratamiento en el 44% de los pacientes cuando han mejorado los síntomas y en el 16% cuando han aparecido reacciones adversas. Alrededor del 13% suspenden sin más el tratamiento, sin avisar al médico, cuando los síntomas desaparecen o cuando presentan reacciones adversas.

#### *Características de los pacientes*

En lo que respecta a los pacientes, de los 1.313 encuestados, un 77,76% son varones y un 22,4% mujeres. En cuanto a la edad, el 36,18% tiene entre 45-65 años y el 61,15% supera los 65 años, mientras que en lo que hace referencia a la enfermedad de la que han sido diagnosticados por un médico, el 53,01% afirma que el diagnóstico es EPOC de forma de forma general, un 8,99% y un 1,68% especificaron tener bronquitis crónica y enfisema, respectivamente. El 33,21% de los pacientes estaba en tratamiento con fármacos broncodilatadores y/o antiinflamatorios por vía inhalatoria, pero desconocían qué enfermedad tenían.

#### **Tabletas de lopinavir + ritonavir: Más cómodo pero mínimamente evaluado**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(280):103.

Las tabletas de kaletra tienen la ventaja de que pueden almacenarse a temperatura ambiente pero las posibles interacciones no están bien documentadas.

El tratamiento de primera línea con inhibidores de la proteasa del VIH es una combinación a dosis fijas de lopinavir y ritonavir (Kaletra, Abbott) [1,2]. Kaletra se comercializó primero en cápsulas blandas y como jarabe. La dosis recomendada en el resumen europeo del producto es de 400 mg de lopinavir y 100 mg de ritonavir (3 cápsulas o 5 ml de solución oral) dos veces al día [3,4].

Ahora se ha comercializado en tabletas de mayor dosis para reemplazar a las cápsulas; la dosis recomendada son dos tabletas dos veces al día [5].

*Se debe seguir evaluando.* El Comité de productos medicinales para seres humanos (CHMP) de la EMEA resaltó que la solicitud de comercialización de las tabletas de Kaletra solo incluye información farmacocinética, principalmente pruebas con una sola dosis en voluntarios sanos [6]. La biodisponibilidad relativa de las tabletas de lopinavir+ritonavir en los voluntarios sanos es un 20% superior a la de las cápsulas blandas, lo que al utilizarlas

normalmente en teoría aumentaría el riesgo de sobredosis [6].

El riesgo de interacciones al utilizar lopinavir + ritonavir es elevado, especialmente cuando se utilizan otros antirretrovirales [5]. El CHMP consideró que se debían seguir estudiando las interacciones, y que se necesitaba más información sobre la dosis óptima de Kaletra cuando se utiliza en combinación con efavirenz [a] [6].

*En la práctica.* Las tabletas de Kaletra pueden tener alguna ventaja sobre las cápsulas [b]: el tratamiento es con cuatro tabletas en lugar de las seis cápsulas. Las tabletas pueden tomarse en cualquier momento en relación con las comidas, y pueden guardarse a temperatura ambiente. En cambio, la Kaletra en cápsulas blandas y en jarabe tiene que guardarse en el refrigerador antes de abrirse (a temperatura entre 2 y 8 grados centígrados) y después pueden mantenerse a temperatura ambiente (hasta 25 grados centígrados) por un periodo máximo de seis semanas [3-5].

Mientras esté disponible la formulación en cápsulas y tabletas hay que tener cuidado para prevenir errores de dispensación y uso. Las cápsulas debían haberse retirado del mercado en agosto de 2007 [c].

#### *Notas:*

- El folleto sobre las especificaciones de Kaletra en tabletas no recomienda modificar la dosis cuando se combina con efavirenz o nevirapine; por el contrario, la especificación del producto de Kaletra en cápsulas recomienda aumentar la dosis a cuatro cápsulas dos veces al día cuando se combina con efavirenz. El CHPM ha solicitado más estudios de interacción [ref 5, 6].
- El Comité francés de transparencia no tuvo en cuenta la comodidad de la administración cuando concluyó que las tabletas de Kaletra no ofrecían ventajas terapéuticas al compararlas con las cápsulas blandas.
- Una forma de evitar este tipo de errores es especificar la dosis de lopinavir y ritonavir en miligramos cuando se escriban las recetas. Abbot ha distribuido una circular para los profesionales de la salud y también una guía para los pacientes.

#### *Referencias:*

- Yeni P et al. Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006, *Medecine-Sciences Flammarion*. Paris 2006 (website [http://www.santegouv.fr/htm/actu/yeni\\_sida\\_experts\\_2006.pdf](http://www.santegouv.fr/htm/actu/yeni_sida_experts_2006.pdf) accessed 26 September 2006: 368 pages).
- Prescrire Editorial Staff. Antiretroviral treatment, *Prescrire Int* 2004;23(72):144-150.
- Prescrire Editorial Staff, Lopinavir + ritonavir, *Prescrire Int* 2002;11(59):95.
- Prescrire Redaction. Kaletrao: en ville et remboursable, *Rev Prescrire* 2004;24(246): 16.
- Commission européenne. RCP-Kaletra comprimés, 4 December 2006: 20 pages.
- EMEA – CHMP. EPAR Scientific discussion- Kaletra, 27 April 2006: 20 pages.

7. HAS - Commission de la transparence, Avis. Kaletra comprimés, 19 July 2006: 2 pages.
8. Lettre aux prescripteurs-Kaletra: nouvelle forme pharmaceutique, 4 September 2006: 24 pages.

### Una formulación de Kaletra para climas cálidos

Traducido por Boletín Fármacos de: Kaletra: a formulation suited for hot climates, *Rev Prescrire* 2007;27(280):103.

Las tabletas de Kaletra se comercializaron primero en EE.UU. [1]. Médicos sin Fronteras ejerció presión para que las tabletas estuvieran rápidamente disponibles, a un precio aceptable, en países del tercer mundo porque no necesitan guardarse en el refrigerador [2]. Abbott finalmente accedió a proveer tabletas de liponavir + ritonavir a €500 por años de tratamiento (comparado con los €6.000 que cuesta en Francia, por ejemplo), pero solo para algunos de los países más pobres (Malawi, Cameroon, etc.) [3].

En julio 2006, Abbott solicitó que CHMP diera su opinión sobre las tabletas de Aluvia, que son idénticas a las tabletas de Kaletra (excepto por el color: rojas para Aluvia, amarillas para Kaletra) y que van destinadas a venderse en países fuera de la Unión Europea [4,5].

Este proceso está reglamentado en EC 726/2004 (artículo 58): se puede solicitar una opinión de CHMP en el marco de un acuerdo de cooperación con la OMS para garantizar la calidad de los medicamentos que se exportan desde Europa. El CHMP emitió una opinión positiva sobre la venta de Aluvia fuera de la Unión Europea [5,6].

Probablemente Abbott quiere comercializar Aluvia en países del tercer mundo a precios rebajados, para evitar que el medicamento se exporte de nuevo a los países desarrollados y compita con Kaletra.

### Referencias:

1. FDA. Label-Kaletra tablets, 25 October 2005: 63 pages.
2. MSF. Abbott's new and improved Kaletra: only in the US... but what about the rest of the world? 7 February 2006. Site [www.accessmed-msf.org](http://www.accessmed-msf.org) accessed 21 November 2006:3 pages.
3. MSF. Global fund and Guatemalan government urged to commit resources to ensure broader HIV/AIDS treatment and lower drug prices, 7 November 2006. Site [www.accessmed-rnsf.org](http://www.accessmed-rnsf.org) accessed 21 November 2006:2 pages.
4. EMEA. Background information-Aluvia, 14 novembre 2006:1 page.
5. EMEA. EPAR-Aluvia-Scientific discussion, 14 November 2006:7 pages.
6. EMEA. CHMP-Summary of opinion for a scientific opinion in accordance with article 58, 21 September 2006:1 page.

### Rituximab, terapia de mantenimiento del linfoma: Seguimiento inadecuado

Traducido por Boletín Fármacos de: Rituximab. Lymphoma maintenance therapy: inadequate follow-up, *Rev Prescrire* 2007;27(283):337.

Los resultados favorables a corto plazo deben confirmarse con datos de supervivencia a largo plazo; también tienen que sopesarse contra el riesgo de efectos adversos severos (infecciones y problemas cardiacos y gastrointestinales).

El linfoma folicular es la forma más frecuente de linfoma no hodgkiniano [1]. Es un linfoma de crecimiento lento por lo que se describe como no agresivo. Sin tratamiento, el promedio de supervivencia es de entre ocho y diez años. En pacientes en estadio avanzado, el tratamiento inicial con rituximab (Mabthera, Roche en la Unión Europea) y la quimioterapia CHOP (ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina + prednisona) o la mini CHOP (con dosis reducidas de doxorubicina) aumenta el periodo libre de recurrencias pero se desconoce si aumenta la supervivencia [2].

*Poco seguimiento para evaluar el impacto en la supervivencia.* La evidencia de la efectividad de la terapia de mantenimiento con rituximab se basa en un ensayo clínico, no ciego, con 465 pacientes en recidiva o linfoma refractario después de uno o dos ciclos de tratamiento sin rituximab [a] [3,4].

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente para recibir tratamiento con CHOP o con CHOP y rituximab durante seis ciclos de tratamiento en intervalos de tres semanas. Los que respondieron al tratamiento (dos terceras partes de los pacientes en los dos grupos) se volvieron a distribuir aleatoriamente, a un grupo se le dio seguimiento sin tratamiento y el otro grupo recibió infusiones de rituximab cada tres meses.

A los dos años de la segunda fase del estudio, el promedio de meses sin que empeorase la enfermedad fue de 42,2 meses para el grupo tratado con rituximab versus 14,3 meses para el grupo sin tratamiento ( $p < 0.0001$ ) [3]. Esta diferencia en la supervivencia no estaba relacionada con el tratamiento inicial con quimioterapia que habían recibido (por ejemplo CHOP solo o CHOP + rituximab) [3]. Sin embargo, no todos los pacientes que empeoraron presentaron síntomas.

El porcentaje de supervivencia a los tres años de haber iniciado la segunda fase del estudio fue de 85,1% para el grupo tratado con rituximab versus 77,1% en el grupo que no recibió tratamiento ( $p = 0,011$ ) (4). Sin embargo, ningún grupo alcanzó el promedio de supervivencia, y hubo muy pocas muertes (4 con rituximab, 3 sin tratamiento) [3].

*Riesgos severos.* Además de las reacciones que pueden ocurrir durante la infusión, el 37% de los pacientes tratados con rituximab sufrieron reacciones adversas comparado con el 23% de los pacientes que no recibieron tratamiento, incluyendo infecciones (9% versus 2,4%) y problemas cardiacos (3% versus <1%) (3,4). Algunos pacientes

experimentaron oclusión intestinal y perforación gastrointestinal, y algunos de ellos murieron.

Otro de los riesgos es la reactivación o empeoramiento de las infecciones virales. Se ha informado de casos de hepatitis fulminante, y también ha habido dos muertes por leucoencefalitis multifocal asociada al virus JC, un poliovirus que está presente en estado latente en el 80% de la población adulta [2,5].

*En la práctica.* El Comité francés que estudia el valor terapéutico de los medicamentos nuevos concluyó que la terapia de mantenimiento con rituximab tiene más ventajas que las otras terapias de mantenimiento de linfoma [6].

Sin embargo estos linfomas evolucionan lentamente, y los resultados a corto plazo que tenemos disponibles, si bien son esperanzadores, son insuficientes para juzgar el impacto de rituximab en la supervivencia. Además, la terapia de mantenimiento con rituximab expone a los pacientes a reacciones adversas severas, incluyendo infecciones y problemas cardíacos y gastrointestinales. Hasta que haya más evidencia sobre sus beneficios, rituximab solo debería utilizarse en caso de linfoma folicular.

*Notas:*

- a. Los resultados del ensayo PRIMA sobre la terapia de mantenimiento con rituximab después de la

quimioterapia de primera línea estarán disponibles en 2009 [ref 3].

*Referencias:*

1. Prescrire Rédaction “Les lymphomes non hodgkiniens. La malignité varie beaucoup selon les cas” *Rev Prescrire* 2003;23(237):209-214.
2. Prescrire Rédaction “rituximab-Mabthera. Lymphome folliculaire en première ligne: prolonge le délai avant rechute” *Rev Prescrire* 2006;26(272): 332.
3. European Medicines Agency - CHMP “European Public Assessment Report (EPAR) (rev. 10) - Scientific discussion – Mabthera”: 15 pages; posted on the EMEA website on 6 November 2006.
4. van Oers MID et al. “Rituximab maintenance improves clinical outcome of relapsed/resistant follicular non-Hodgkin lymphoma in patients both with and without rituximab during induction: results of a prospective randomized phase 3 inter- group trial” *Blood* 2006;108(10): 3295-3301.
5. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research “Information for healthcare professionals. Rituximab (marketed as Rituxan)” December 2006: 3 pages.
6. Haute autorité de santé - Commission de la transparence “Avis de la Commission-Mabthera” 8 November 2006: 8 pages.

## Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

### Buscando remedio (Guía de atención básica y uso de medicamentos esenciales para el primer nivel de atención) - 5ta edición

Año: 2008, Idioma: Castellano

Esta nueva edición está disponible en la web en:

<http://www.aisnicaragua.org>

En este sitio, podrán leer también sobre los antecedentes de la elaboración e implementación del libro desde 1991, lo nuevo de esta 5ta edición, cómo conseguir la versión impresa, y sobre la nueva edición del módulo de autoaprendizaje sobre atención básica y uso de medicamentos. AIS-Nicaragua tiene previsto mantener actualizada sistemáticamente la versión en línea en función de nuevas recomendaciones del Ministerio de salud y/o de OPS/OMS que vayan surgiendo. Sus sugerencias y comentarios son bienvenidos para mejorar futuras ediciones del texto.

*Mensaje del Dr. Benito Marchand, AIS-Nicaragua, e-mail:*  
[coordinacion@aisnicaragua.org](mailto:coordinacion@aisnicaragua.org)

### Foro de Atención Farmacéutica: Documento de Consenso

Fecha: abril de 2008, Idioma: Castellano, Páginas: 84

Disponible en: [http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/downloads/uploads/Libro%20FORO1-completo-OK\\_200208.pdf](http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/downloads/uploads/Libro%20FORO1-completo-OK_200208.pdf)

Integrantes del foro: Ministerio de Sanidad y Consumo; Real Academia Nacional de Farmacia; Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria (SEFAP); Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC); Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH); Fundación Pharmaceutical Care España; Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada

Esta obra, que ha costado que vea la luz cuatro largos años, es un amplio compendio que recoge definiciones conceptuales, metodologías y herramientas, así como recomendaciones prácticas, necesarias para conseguir la “consolidación y universalización de la AF”.

Los autores del texto han reflexionado y aunado criterios en cinco aspectos: la justificación, que explica por qué es necesario que la profesión evolucione a una práctica asistencial centrada en el paciente; la motivación, aportando argumentos que sustenten la necesidad de hacer AF, entre ellos los numerosos beneficios para el farmacéutico, para la sociedad y para el paciente; las herramientas, imprescindibles para la puesta en marcha del servicio; la formación, puesto que la AF implica la adquisición de nuevos conocimientos y habilidades que deben adquirirse en el grado y completarse en el postgrado, y la difusión,

capítulo en el que se propone realizar campañas de información dirigidas al colectivo farmacéutico, al resto de profesionales sanitarios y a la sociedad.

*Editado por Boletín Fármacos de:* Gema Suárez, Presentación en sociedad del nuevo documento que “consolidará” la AF, *Correo Farmacéutico* (España), 18 de febrero de 2008.

### Daderweb

[www.daderweb.es](http://www.daderweb.es)

El Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada (GIAF-UGR), impulsor del Programa Dáder de seguimiento farmacoterapéutico, dispone por el momento de seis módulos (se prevé su ampliación a nueve) a través de los cuales el profesional podrá encontrar recursos para documentar y comunicar sus intervenciones farmacéuticas, potenciar el contacto con otros profesionales, resolver casos clínicos y obtener recursos bibliográficos para el seguimiento.

Para acceder a Daderweb, se puede pulsar en el icono correspondiente, ubicado en la zona superior derecha de la página del GIAF-UGR ([www.atencionfarmaceutica-ugr.es](http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es)) o escribiendo directamente el enlace [www.daderweb.es](http://www.daderweb.es). Una vez echo esto, se ha de solicitar el alta al Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico (rellenando el formulario que aparece al seleccionar “registrarse en DaderWeb”), que responderá a dicha solicitud, enviando un nombre de usuario y la contraseña a la dirección de e-mail indicada en el formulario de alta.

### PERLAS Cochrane o “P.E.A.R.L.S”

En su versión original son resúmenes de revisiones sistemáticas elaboradas por el Cochrane Primary Health Care Field de Nueva Zelanda y otros países, como Holanda. Este grupo tiene entre sus objetivos la elaboración de productos de información que contengan la mínima información necesaria y relevante procedente de revisiones Cochrane, serían algo así como la versión minimalista y “primarizada”. La última se puede consultar en: <http://tinyurl.com/2w8sg5>. Admiten suscripción por Feed RSS.

**15<sup>th</sup> International Social Pharmacy Workshop: “Globalisation, Pharmacy and Medicines” (15<sup>avo</sup> Taller Internacional de Farmacia Social: “Globalización, farmacia y medicamentos”)**  
Fecha: 8 al 11 de julio de 2008  
Lugar: Queenstown, Nueva Zelanda

Organizan: Escuela de Salud y Asistencia Social, Universidad de Bournemouth, Reino Unido y la Facultad de Farmacia de la Universidad de Auckland, Nueva Zelanda.

El tema del seminario es “Globalización, Farmacia y Medicamentos”, y el objetivo es explorar todo, desde la educación y las cuestiones referentes a la falsificación de medicamentos y la venta por Internet. En especial se espera una perspectiva crítica y comentarios.

Temas: los medicamentos como fenómenos sociales; el lugar que ocupan los medicamentos en la sociedad; los medicamentos como los productos y como las representaciones; imaginarios sobre medicamentos y sus percepciones; la función de los medicamentos no-occidentales en la atención de la salud (por ejemplo, la medicina china, Ayurveda, los modelos indígenas de salud; los medicamentos en la medicalización de los problemas sociales.

La Política farmacéutica y el acceso a los medicamentos incluyendo a todos, desde los productores a los distribuidores de medicamentos. Los temas podrían incluir políticas nacionales e internacionales; las políticas de medicamentos y cuestiones como la ética, la economía, los sistemas políticos, la reglamentación, las subvenciones, los precios, los obstáculos al comercio, la OMC influencias / acuerdos, la protección de las patentes, las cuestiones de propiedad intelectual...

El aumento de Internet, incluyendo el dominio de las tecnologías de la salud, entornos virtuales de aprendizaje; fuente de información para los consumidores de salud y medicamentos; el paciente experto y el consumidor resistente; el creciente cuerpo de conocimientos subjetivos.

La Industria farmacéutica, incluyendo sus perspectivas, las influencias y las responsabilidades; las agendas de investigación, las actividades de comercialización (incluyendo la publicidad directa a los consumidores), los factores que influyen a los medicamentos: la investigación y el desarrollo.

Más información:

<http://www.bournemouth.ac.uk/hsc/ispw.html>

**68<sup>th</sup> International Congress FIP (68<sup>avo</sup> Congreso de la Federación Internacional de Farmacia)**

Fecha: 29 de agosto al 4 de septiembre de 2008

Lugar: Basel, Suiza

Más información: <http://www.fip.nl/CONGRESS/basel08/>

**VI Congreso de Ciencias Farmacéuticas y X Simposio colombiano de Ciencia y Tecnología Cosmética**

Fecha: 9 al 11 de octubre de 2008

Lugar: Santiago de Cali, Colombia

Más información: <http://www.farmacosmetica2008.com/>

**XII Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana (FEFAS)**

Fecha: 18 al 21 de noviembre de 2008  
Lugar: Montevideo, Uruguay

Más información: <http://www.fefas.org/fevas08/>

**VIII Congreso de Farmacología y Terapéutica y II Taller de Servicios Farmacéuticos Clínicos**

Fecha: 26 al 29 de noviembre de 2008  
Lugar: Santa Clara, Cuba

Más información: <http://www.scf.sld.cu/farmacologia2008/index.html>

**X Congreso de la Sociedad Cubana de Ciencias Farmacéuticas - VIII Seminario Internacional del Profesional Farmacéutico**

Fecha: 19 al 21 de noviembre de 2008  
Lugar: La Habana, Cuba

Más información: <http://www.cimun.unal.edu.co/docCIMUNweb/Cubafarmacista%202008.doc>

**6<sup>th</sup> Working Conference of the Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) (6<sup>ta</sup> Conferencia de trabajo de la Red Europea de Atención Farmacéutica)**

Fecha: 4 al 7 de marzo del 2009  
Lugar: Portugal

Más información: <http://www.pcne.org/>

## Revista de revistas

**Servicios farmacéuticos en instituto de alivio del dolor y cuidados paliativos**

Editado por Boletín Fármacos de: Escutia Gutiérrez R et al., Pharmaceutical services in a Mexican pain relief and palliative care institute, *Pharmacy Practice* 2007;5(4).

Artículo completo disponible en: <http://www.pharmacypractice.org/vol05/pdf/174-178-en.pdf>

En México, ni la compra ni la distribución de medicamentos en hospitales y farmacias comunitarias están bajo el cuidado de farmacéuticos. Unos cuantos están a cargo de médicos.

Este artículo presenta los resultados de la implementación de algunos servicios farmacéuticos en el Instituto Jalisco de Alivio al Dolor y Cuidados Paliativos (Instituto Paliato), bajo la dirección de la Secretaría de Salud del Gobierno de Jalisco.

Los servicios implementados fueron un sistema de distribución de medicamentos, un Servicio de Información de Medicamentos, un programa de Farmacovigilancia, y un programa piloto de seguimiento farmacoterapéutico domiciliario para pacientes con enfermedad avanzada, con el objetivo de utilizar la medicación apropiada.

El sistema de distribución de medicamentos incluyó la dispensación de analgésicos opiáceos, antidepresivos, anticonvulsivantes, AINEs, ansiolíticos, esteroides, laxantes y antieméticos. Los más utilizados fueron sulfato de morfina (62%), amitriptilina (6,4%) y dextropropoxifeno (5,8%).

El Servicio de Información de Medicamentos respondió a 114 consultas realizadas principalmente por un médico, concernientes a reacciones adversas (71%) y contraindicaciones (21%). El programa de Farmacovigilancia identificó 146 sospechas de reacciones adversas y las clasificó como posible (27%), probable (69%), y seguras (4%). Se atribuyeron principalmente a pregabalina y tramadol. El programa piloto de seguimiento

farmacoterapéutico domiciliario atendió pacientes con diferentes diagnósticos de cáncer y se identificaron problemas relacionados con medicamentos que se clasificaron (según el Segundo Consenso de Granada) como PRM 1 (5%), PRM 2 (10%), PRM 3 (14%), PRM 4 (19%), PRM 5 (24%), o PRM 6 (28%).

Este artículo proporciona información relacionada al uso adecuado de medicamentos y, sobre todo ofrece una oportunidad para que los farmacéuticos mexicanos lleguen a ser parte del equipo de salud tratando de resolver los problemas relacionados con medicamentos.

**Análisis de los anuncios publicitarios de medicamentos en la ciudad de Curitiba, Brasil**

Editado por Boletín Fármacos de: Lorlei de Fátima Wzorek et al., Analysis of medicine advertisement produced in Brazil, *Pharmacy Practice* 2007;5(3):105-108.

Artículo completo disponible en: <http://www.pharmacypractice.org/vol05/pdf/105-108-en.pdf>

*Objetivo:* Analizar el cumplimiento de los reglamentos de publicidad de medicamentos en Brasil, sujetos a la Resolución RDC N° 102/00 desde el 2000, que desarrolla los Criterios Éticos para la Promoción de Medicamentos de la OMS publicados en 1988.

*Métodos:* Se recogieron y grabaron los anuncios de medicamentos que aparecieron entre octubre de 2002 y octubre de 2003. Los medios incluyeron varias emisoras de radio de AM y FM, canales de televisión, periódicos y revistas, así como material impreso distribuido en las consultas médicas, hospitales, droguerías, conferencias, billares y paradas de autobús. Todas las fuentes se localizaron en la ciudad de Curitiba, Brasil y su entorno. El contenido de los anuncios se analizó de acuerdo a una lista

de conformidad preparada en base a los requisitos legales del RDC N° 102/00.

**Resultados:** Se recogieron y grabaron 827 anuncios de 517 productos diferentes, 83,91% registrados como medicamentos, y el 16,09% productos no registrados, pero que deberían estar registrados según la legislación brasileña. Aproximadamente el 74,73% de los anuncios no cumplió la legislación; de media cada anuncio tenía 4,6 infracciones.

**Conclusiones:** El resultado de esta investigación sugiere que el RDC N° 102/00 no se está siguiendo, lo que refuerza la necesidad de adoptar nuevas formas de regulación para prohibir los excesos de la industria farmacéutica y proteger a la población de la publicidad abusiva y engañosa.

### **Eventos adversos y eventos adversos evitables en el primer nivel de atención que ocasionan un ingreso hospitalario**

Editado por Boletín Fármacos de: Woods DM et al., Ambulatory care adverse events and presentable adverse events leading to a hospital admission. *Qual Saf Health Care* 2007;16:127-131. Resumen traducido por *Gestión Clínica y Sanitaria*.

**Objetivo:** Describir los eventos adversos (EA) y los eventos adversos evitables (EAE) cuyo origen está en el primer nivel asistencial y ocasionan un ingreso hospitalario.

**Método:** Estudio retrospectivo de una muestra aleatoria y representativa de altas hospitalarias de pacientes no psiquiátricos de EA ocurridos en el ámbito extrahospitalario realizado a partir de los datos del estudio de Utah y Colorado, el cual utilizó una metodología similar a la del Harvard Medical Study.

**Resultados:** Se analizaron 14.700 altas procedentes de 28 hospitales de los estados de Utah y Colorado, identificando 587 (4,0%) EA, de los cuales 70 (11,9%) fueron ocasionados en atención primaria (EAAP) y 31 (12,0) de ellos eran evitables (EAEAP). El 75% tenían su origen en consultorios médicos y servicios de urgencias. Los ocurridos en cirugía ambulatoria fueron menos frecuentes pero de mayor gravedad.

Aunque la mayor parte de los EAAP fueron por medicación (31,7%) y procedimientos quirúrgicos (28,3%), los considerados como evitables (EAEAP) más frecuentes estuvieron relacionados con problemas con el diagnóstico (36%) y con procedimientos quirúrgicos (24,1%).

Al extrapolar a todas las altas hospitalarias estadounidenses, los autores estiman que 171.360 ingresos son ocasionados por EAAP, siendo evitables (EAEAP) un total de 75.858. Un 10% de los mismos son graves u ocasionan el fallecimiento del paciente.

### **Documento sobre la implementación de ensayos clínicos aleatorizados: Propuesta de ampliación de la Declaración CONSORT**

Editado por Boletín Fármacos de: Mayo-Wilson E. Reporting implementation in randomized trials: Proposed additions to the Consolidated Standards of Reporting Trials Statement, *Am J Public Health* 2007;97:630-3. Resumen traducido por *Gestión Clínica y Sanitaria*.

Los artículos que notifican resultados de ensayos clínicos sólo suelen contar partes de una historia. A veces, sus autores omiten intervenciones realizadas, no indican si los participantes se adhirieron completamente a los tratamientos, si algunos recibieron el que no les correspondía ni si las intervenciones se modificaron durante su realización.

La notificación de los ensayos clínicos aleatorizados ha mejorado en la última década con la introducción de guías que hacen hincapié en la notificación completa y transparente de sus métodos, resultados e interpretaciones. La Declaración CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) tal vez sea la guía que más haya contribuido a ello.

No obstante, distintas evaluaciones de la integridad de dicha notificación, realizadas tras la adopción de la Declaración CONSORT por numerosas revistas, señalan que aun debe mejorarse la descripción de la ejecución de los ensayos clínicos: las acciones de los responsables del ensayo y las experiencias de los participantes. En la Declaración TREND (Transparent Reporting of Evaluation with Nonrandomized Designs), una guía elaborada para mejorar la notificación de ensayos clínicos no aleatorizados, se insiste en incluir más información sobre la ejecución de este tipo de estudios. Esta guía, aunque se ha elaborado genéricamente para mejorar la notificación de los ensayos no aleatorizados en el campo de las ciencias del comportamiento y de las intervenciones en salud pública, es congruente y complementa a la Declaración CONSORT, sobre todo porque esta última presta poca atención a aspectos referentes a la ejecución del ensayo. No es infrecuente que en la notificación de un ensayo clínico prevalezca más lo que se pretendía hacer que lo que de hecho ocurrió.

Para evitarlo, el autor propone añadir en la Declaración CONSORT apartados dirigidos a ampliar los datos sobre la ejecución del ensayo para aportar la información necesaria para replicarlos tal como se desarrollaron (número de participantes que realmente recibieron los tratamientos, formas de administración, adherencia, métodos empleados para aumentarla, desviaciones del protocolo, flujos de participantes, lugares donde se realizaron las intervenciones, contenido, quién las realizó, dónde, variaciones entre los distintos lugares donde se llevó a cabo el ensayo) y poder interpretar los resultados teniendo en cuenta las hipótesis, las fuentes de posibles sesgos, la imprecisión de las mediciones, los obstáculos que surgieron en su ejecución y otras limitaciones.

Aunque es imposible reunir en un artículo todos los datos de un ensayo clínico, la información necesaria sobre su ejecución puede incluirse en su versión on line, en artículos adicionales, en sitios web específicos o en sus registros. La Declaración CONSORT debería solicitar a los investigadores que amplíen esa información o que justifiquen su omisión.

*Financiación:* No consta.

*Conflictos de interés:* No se declara ninguno.

### **Editorial: La Atención Farmacéutica. ¿Antes consagrada que contrastada?**

Ricard Meneu, *Gestión Clínica y Sanitaria* 2007;9(1):3-10. Disponible en: <http://www.fundsis.org/docs/Revista-Gestion-Clinica-Sanitaria-31.pdf>

“Desde la aparición en la escena sanitaria de la llamada Atención Farmacéutica (AF), un concepto excesivamente polisémico que permite amparar bajo su advocación todo tipo de actuaciones, han proliferado las iniciativas y debates alrededor de esta “nueva filosofía de la práctica”. En principio el conjunto de la sociedad debería estar interesado en que las capacidades técnicas de un importante contingente de profesionales sanitarios, cuyos cometidos han ido perdiendo sentido con el desarrollo industrial del sector, se reorienten hacia actuaciones que contribuyan inequívoca y específicamente a la mejora de la salud. Sin embargo la etiqueta de Atención Farmacéutica se ha empleado para justificar todo tipo de demandas del colectivo, avalando casi cualquier práctica que pueda ser llevada a cabo por los farmacéuticos, lo que no facilita una percepción clara de las potenciales ventajas e inconvenientes de la extensión de unas actividades definidas de manera excesivamente vaga”.

“En lo que sigue se repasa la reciente emergencia del concepto de Atención Farmacéutica y sus interpretaciones, se revisa la evidencia disponible sobre su eficacia y se analizan las estrategias seguidas para su difusión. Dado que éstas parecen haber buscado más su reconocimiento nominal que la demostración de sus resultados efectivos, se apuntan algunas consideraciones sobre la necesidad de aplicar las mismas cautelas exigibles a la implantación de otras intervenciones sanitarias (sigue)”.

### **Automedicación en ancianos de la ciudad de Salgueiro-Pernambuco, Brasil**

Traducido por Boletín Fármacos de: Barros e As M et al. *Automedicacao em idosos na cidade de Salgueiro-PE, Rev Bras Epidemiol* 2007;10(1):75-85.

Artículo completo disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v10n1/08.pdf>

*Objetivos:* Identificar los determinantes asociados al perfil de la automedicación en la población de ancianos de 60 años o más, en el municipio de Salgueiro/Pernambuco/Brasil.

*Método:* Estudio de corte transversal realizado en zona urbana del municipio de Salgueiro – PE. Entre 01/05 a 10/06/2004, fueron aplicados cuestionarios en una muestra de 355 individuos de la población de 60 años o más. Los datos fueron procesados y analizados en EPIINFO 6.04 después de su digitalización en doble entrada y validación.

*Resultados:* 44,9% de los entrevistados se encontraban en la franja etaria de 60-70 años, 247 (69,8%) eran de sexo femenino, 188 (53,1%) eran analfabetos y 145 (40,7%) tenían el primer grado incompleto, siendo 276 (77,7%) jubilados. Entre los que utilizaban medicamentos sin receta médica predominaron los analgésicos (30%) y antipiréticos (29%). Entre los motivos más frecuentes presentados, y que llevaban a los individuos a tomar remedios por cuenta propia, el dolor tuvo el mayor índice (38,3%), seguida de fiebre (24,4%), diarrea (8,0%), presión alta (8,0%) y tos (5,2%). Hubo asociación entre ausencia de actividad física y automedicación ( $\chi^2=14,44$ ,  $p=0,001$ ).

*Conclusión:* Existe una gran prevalencia de automedicación en este grupo, siendo los analgésicos y los antipiréticos los más utilizados; el dolor es el síntoma que más lleva a la automedicación; los ancianos sedentarios se automedican más que los practicantes de actividad física.

### **Determinantes de las intoxicaciones agudas con medicamentos en la zona urbana de un municipio del Sur de Brasil**

Traducido por Boletín Fármacos de: Margonato Burdini F et al., *Determinantes nas intoxicações medicamentosas agudas na zona urbana de um município do Sul do Brasil, Cad Saúde Pública* 2008;24(2):333-341.

Artículo completo disponible en: <http://www.scielo.org/pdf/csp/v24n2/11.pdf>

Las intoxicaciones medicamentosas en Brasil resultan en parte de una frágil política de medicamentos. Así, el objetivo de este estudio fue analizar variables socio-económicas, tipos de indicación, formas de adquisición y almacenamiento de los medicamentos de las personas que sufrieron intoxicaciones agudas con medicamentos no intencionales.

Los datos se recolectaron durante visitas domiciliarias a los pacientes con registro de intoxicación medicamentosa aguda no intencional por el Centro de Control de Intoxicación de de Maringá, Paraná, en 2004. Se estudiaron variables relacionadas al intoxicado, a la intoxicación, a los medicamentos y al almacenamiento doméstico de medicamentos. Dentro de las 97 intoxicaciones registradas en el período, fueron entrevistadas 72 familias, siendo la mayoría menores de 10 años (73,6%), sexo masculino (54,2%), estratos económicos C y D (63,9%). Muchos de los entrevistados referían no haber recibido informaciones sobre

el medicamento (76,5%). Hubo asociación significativa entre personas de los estratos económicos C y D y almacenamiento inadecuado de medicamentos ( $p < 0,05$ ). Entrevistados de los estratos económicos A y B tenían medicamentos vencidos con mayor frecuencia ( $p < 0,05$ ).

En conclusión, las condiciones inadecuadas de adquisición y almacenamiento domiciliario de los medicamentos pueden haber favorecido la ocurrencia de intoxicaciones.

#### **Criterios e indicadores de resultado para la farmacia hospitalaria brasileira utilizando el método Delfos**

Traducido por Boletín Fármacos de: Magarinos-Torres R et al., Criterios e indicadores de resultados para a farmácia hospitalar brasileira utilizando o método Delfos, *Cad Saúde Pública* 2007;23(8):1791-1802.

Artículo completo disponible en:

<http://www.scielo.org/pdf/csp/v23n8/06.pdf>

La farmacia hospitalaria es responsable de diversas actividades que tienen influencia en el cuidado de la salud de los pacientes hospitalizados. Este artículo describe la construcción de criterios e indicadores de resultado para la farmacia hospitalaria brasileira utilizando Delfos, un método de consenso que dispensa contacto presencial.

Participaron del estudio 22 especialistas de cuatro regiones de Brasil. Todo el proceso se basa en el modelo lógico de la farmacia hospitalaria brasileira, previamente construido. Se enviaron por correo electrónico cuatro documentos de trabajo. En el primer envío se identificaron 103 posibles resultados. La primera evaluación referida a la adecuación, relevancia y posibilidad de medición permitió seleccionar 22 criterios que dieron lugar a 20 indicadores, agrupados en siete aspectos de calidad del servicio. Las contribuciones iniciales permitirán explicitar mejor el objetivo de los cuatro componentes del modelo lógico. Todos los ítems considerados como resultado por los especialistas de este estudio se encuentran descritos en la literatura, ya sea como indicadores de estructura o de proceso de la farmacia hospitalaria.

Se estima que la construcción de indicadores compuestos para la farmacia hospitalaria, en base a los aspectos de calidad observados, permitirán traducir mejor su contribución a la evaluación de los pacientes hospitalizados.

#### **Patrón de utilización de medicamentos en estudiantes de una universidad de Maputo, Mozambique**

Traducido por Boletín Fármacos de: Lucas R et al., Padrão de utilização de medicamentos por estudantes de uma universidade de Maputo, Moçambique. *Cad Saúde Pública* 2007;23(12):2845-2852.

Artículo completo disponible en:

<http://www.scielo.br/pdf/csp/v23n12/04.pdf>

Los patrones de uso de los medicamentos en las poblaciones pueden reflejar características de salud diferentes. El objetivo del estudio fue describir la utilización de medicamentos en una población universitaria en Maputo, Mozambique. Se encuestó a 797 estudiantes provenientes de una universidad privada. Los participantes respondieron a un cuestionario que incluía variables socio-demográficas y del uso de fármacos durante el mes anterior. Se obtuvo información sobre el número y los nombres de los fármacos, la duración de uso y su prescripción.

Los medicamentos fueron agrupados de acuerdo a la indicación terapéutica. En el mes anterior, el 56% de los estudiantes habían usado al menos un producto farmacéutico, con mayor prevalencia de las mujeres (65,2% vs 42,2%) y los hombres que asisten a cursos relacionados con la salud (67,4% vs 53,2%). Los grupos de medicamentos más utilizados por los estudiantes fueron antiinflamatorios/analgésicos (62,2%), antiinfecciosos (25,9%), y vitaminas y minerales (13,6%). Los medicamentos más utilizados fueron paracetamol (42,8%), amoxicilina (12,6%), e ibuprofeno (8,4%). La duración del tratamiento fue menor para los antiinflamatorios/analgésicos y mayor para los anticonceptivos orales. El patrón de uso de medicamentos por los estudiantes de Mozambique fue similar a la observada en otras poblaciones universitarias.

#### **Conocimiento básico de los riesgos del uso de analgésicos no opioides en pacientes ambulatorios**

Doubova SV et al., *Salud pública Méx* 2007;49(6):429-436.

*Objetivo:* Evaluar el conocimiento básico de los pacientes acerca de los analgésicos no opioides (ANOP) e identificar los posibles factores relacionados con la falta de información sobre este tipo de analgésicos.

*Material y Métodos:* Participaron 629 pacientes >50 años con síndrome doloroso de origen no oncológico y que recibieron ANOP. Se analizaron sus características generales, la información recibida y su conocimiento sobre ANOP. La variable dependiente fue la falta de conocimiento básico (FCB) sobre ANOP. Se realizó análisis descriptivo y bivariado.

*Resultados:* Del total de participantes, 64,2% tuvo FCB; 28% desconocía la forma correcta de tomar ANOP y 48% sabía que ocasionan trastornos gastrointestinales. Factores asociados con la FCB: no recibir información sobre ANOP (RM= 2.22; IC95% 1.32-3.70), escolaridad < 7 años (RM= 1.87; IC95% 1.33-2.63) y duración del dolor < 4 años (RM=1.70; IC95% 1.22-2.37).

*Conclusiones:* Los pacientes carecen de conocimiento y reciben poca información acerca de ANOP. Es indispensable promover acciones para solucionar este problema.

### Patrones de prescripción de antidiabéticos en un grupo de pacientes colombianos

Machado Alba JE et al., *Rev Panam Salud Publica* 2007;22(2):p.124-131.

**Objetivos:** Determinar los patrones de prescripción de medicamentos antidiabéticos en un grupo de personas afiliadas al Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) de Colombia.

**Métodos:** Se incluyeron en el estudio 7.308 afiliados al SGSSS con diabetes de tipo 1 ó 2, de ambos sexos y de todas las edades, tratados durante por lo menos tres meses (de mayo a julio de 2005) en 19 ciudades colombianas. Se diseñó una base de datos de los registros de consumo de medicamentos de la empresa dispensadora de fármacos. Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 13 para Windows, empleando la prueba de la t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA) para comparar variables cuantitativas y la prueba de la  $\chi^2$  para comparar variables categóricas.

**Resultados:** La edad media de los pacientes era de  $60,7 \pm 12,7$  años; el 56,6 % eran mujeres, de edad media significativamente mayor que la de los hombres ( $P < 0,05$ ). El 48% de las personas recibía monoterapia y el 52%, politerapia con entre dos y cuatro antidiabéticos. Los antidiabéticos prescritos fueron: biguanidas (67,5% de los casos), sulfonilureas (64,9%), insulinas (23,5%) y tiazolidindonas (0,1%). Las asociaciones más empleadas fueron: glibenclamida + metformina ( $n = 2\ 847$ ), metformina + insulina ( $n = 510$ ), glibenclamida + insulina ( $n = 148$ ) y metformina + insulina + glibenclamida ( $n = 288$ ). El 94,3% de los pacientes recibían un tratamiento concomitante: antihipertensivos (74,4%), antiinflamatorios (61,5%), hipolipemiantes (45,5%), antiulcerosos (21%), psicofármacos (16,8%), antiinfecciosos (14,4%), antiasmáticos (5,3 %) y ácido acetilsalicílico (2,8%). La comedicación era más frecuente en las mujeres que en los hombres (95,6% frente a 92,7%,  $P < 0,001$ ). Probablemente haya subempleo de algunos fármacos (metformina, tiazolodindonas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA] y ácido acetilsalicílico) y sobreempleo de otros (antiulcerosos).

**Conclusiones:** Existen diferencias significativas en las formulaciones de médicos en las 19 ciudades estudiadas, pero predominan patrones de prescripción racionales. Se plantea así la necesidad de diseñar estrategias educativas para corregir algunos hábitos de prescripción y explorar los resultados clínicos de las prescripciones estudiadas.

### La buena suerte y la atención farmacéutica

Machuca González M, *El Farmacéutico* 2008;388:40-51.

El autor hace una extrapolación al mundo de la atención farmacéutica de las diez reglas de la buena suerte que Álex Rovira Celma y Fernando Triás de Bes mencionan en su libro “La buena suerte. Claves de la prosperidad”, de

Ediciones Urano. Algunas de estas reglas son: diferenciar “suerte” de “buena suerte”; “Muchos quieren tener suerte, pero pocos se deciden a buscarla”; “Si ahora no tienes buena suerte, tal vez sea porque las circunstancias sean las mismas de siempre. Para que la buena suerte llegue es preciso crear nuevas circunstancias”; entre otras.

### Identificando cómo influyen la edad y el género en la prescripción de medicamentos en un entorno de la atención primaria de salud en Cataluña, España

Traducido por Boletín Fármacos de: Fernández-Liz E et al., Identifying how age and gender influence prescription drug use in a primary health care environment in Catalonia, Spain, *British Journal of Clinical Pharmacology* 2008,65(3):407-417.

Lo que ya se conoce sobre este tema:

- El conocimiento de los patrones de prescripción en atención primaria es una herramienta importante en la terapia racional de los medicamentos.
- La edad y el género son los principales factores determinantes de la variabilidad de los costos entre las prácticas médicas, debido a la prescripción farmacológica.
- La edad y el género son los principales factores determinantes de la variabilidad de los costos en relación con el grupo terapéutico.

Lo que este estudio añade

- Este estudio proporciona información específica sobre el uso de medicamentos en el entorno de la atención primaria en el Sistema de Salud de Cataluña, y las diferencias observadas se analizan con respecto a la edad y el sexo de la población que recibe atención.
- El estudio muestra que existe una alta prevalencia de los medicamentos en los grupos de edad correspondientes a: los menores de 5 años y también en las personas de más de 54 años.
- Las variaciones encontradas en el costo por paciente sugieren que el ajuste en los procedimientos de evaluación de las prescripciones de los médicos de atención primaria en Cataluña debe realizarse de acuerdo la edad.

**Objetivos:** Determinar la prevalencia y los patrones de uso de los medicamentos recetados a los pacientes según edad y género, y para determinar su importancia relativa en los costos de prescripción, en la atención primaria de salud en el Instituto Catalán de la Salud.

**Métodos:** Este fue un estudio transversal utilizando registros computarizados de farmacia de dispensación de 5.474.274 miembros registrados, durante el año 2002. Se establecieron 20 categorías de edad y género. El uso de un grupo de medicamentos se define por tener al menos una receta. Las variables estudiadas fueron edad, sexo, número de recetas y el coste neto. Se informó la prevalencia de uso, el número de recetas y el coste expedido a cada categoría de edad.

*Resultados:* La prevalencia general de consumo de medicamentos fue 74,53% (80,93% mujeres, 67,84% hombres). Este fue mayor en el grupo de 0-4 años de edad, y en los  $\geq 55$  años de edad. La edad ( $P < 0,001$ ) produjo un efecto estadísticamente más significativa que el género ( $P < 0,05$ ). Los grupos terapéuticos más utilizados son los analgésicos, los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, fármacos antiulcerosos, ansiolíticos, expectorantes y mucolíticos. El número de recetas por paciente y los costos aumentaron con la edad y mostraron gran variación en el uso de estos grupos terapéuticos por pacientes de diferentes

edades. El riesgo de la prescripción de las mujeres fue 23% más alto que en los hombres (RR 1,23, IC del 95%: 1,11, 1,37,  $P < 0,001$ ).

*Conclusiones:* La mayoría de los sujetos fueron expuestos a uno o más fármacos. La variabilidad en el número de recetas y en el coste de la prescripción por paciente entre los diferentes grupos de edad indica que se deben hacer ajustes en los grupos de edades a los que se dirigen las prescripciones de los profesionales en proceso de evaluación en atención primaria de la salud en Cataluña.

## 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.