

Fármacos

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

<http://www.boletinfarmacos.org>

Editado por
Salud y Fármacos



Volumen 12, número 1, febrero de 2009



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



Co-editores

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

Directora de Producción

Jimena Orchueta, Argentina

Asistente de Producción

Virginia H. Sampietro, Argentina

Asesores en Farmacología

Germán Rojas, Perú
Mariano Madurga, España

Asesora en Farmacia

Susy Olave, Perú

Webmaster

Stephen Brown, EE.UU.

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.
Enrique Muñoz, España
Graciela Canal, Argentina

Editores Asociados

Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil
Martín Cañas, Argentina
Albin Chaves, Costa Rica
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil
Francisco Debesa García, Cuba
José Miguel Esquivel, Costa Rica
Duilio Fuentes, Perú
Marcelo Lalama, Ecuador
Óscar Lanza, Bolivia
Fernando Lolas, Chile
René Leyva, México
Roberto López-Linares, Perú
Manuel Machuca González, España
Enezy Navarrete, Puerto Rico
Aída Rey Álvarez, Uruguay
Mario Salinas, Argentina
Bernardo Santos, España
Judith Rius de San Juan, EE.UU.
Federico Tobar, Argentina
Claudia Vacca, Colombia

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

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

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

Fax: (915) 747-8512

Índice

Volumen 12, número 1, febrero de 2009

VENTANA ABIERTA	9
- Acceso a los medicamentos esenciales... para la vida José Terán / Miembro de AIS-Ecuador y Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador	9
ADVIERTEN	11
Investigaciones	
- Seguridad de los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos en Cuba. 2003-2008 Dra. Ismary Alfonso Orta, Dra. Giset Jiménez López, Lic. Ashley Chao Cardeso, Lic. Jenny Ávila Pérez	11
Reportes Breves	
- Neumonía intersticial inducida por fármacos Traducido por Boletín Fármacos de: <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(285):510-513.	14
- Arroz de levadura roja chino y rabdomiolisis Traducido por Boletín Fármacos: <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(287):675-676.	18
Cambios en el etiquetado	
- Efalizumab (Raptiva): Cambios en etiquetado para advertir de riesgos de infecciones graves. EE.UU. y Canadá	19
- Fosfato sódico oral: Nuevas medidas de seguridad por riesgo de nefropatía aguda. EE.UU.	20
- Medicamentos sin receta para la tos y el resfriado en los niños: Modificarán etiquetado para advertir sobre su uso en niños menores. EE.UU. y Canadá	21
Reacciones Adversas e Interacciones	
- Amoxicilina-clavulanato, en combinación: Daño hepático	22
- Antipsicóticos clásicos: Aumento de mortalidad en ancianos con demencia	22
- Bálsamo Vicks VapoRub: Peligros de usarlo en niños menores de dos años	23
- Bevacizumab (Avastin), en uso "off-label": Se ha asociado a problemas oculares	24
- Bifosfonatos: Problemas de mandíbula y cáncer de esófago	24
- Erlotinib, en insuficiencia hepática moderada: Alto riesgo de reacciones adversas graves y fatales	25
- Esteroides inhalados y nasales: Trastornos mentales	25
- Fluoroquinolonas: Efectos adversos psiquiátricos	26
- Formoterol y salmeterol (β -adrenérgicos de larga duración, LABA) para tratamiento del asma: Comité de experto sugiere suspensión como monoterapia, EE.UU.	27
- Rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos): Aumentarían el riesgo de fracturas en las mujeres	28
Precauciones	
- Corticoides inhalados en la EPOC: No siempre y no todos	29
- Estatinas: No se recomiendan en mujeres embarazadas	29
- Natalizumab (Tysabri): Podría estar asociado a infección cerebral grave	30
- Productos para perder peso: FDA señala peligro por contener ingredientes farmacéuticos no declarados, EE.UU.	30
- Tinzaparina (Innohep) y muerte	31
Solicitud de retiro	
- Rosiglitazona (Avandia): Public Citizen pide a la FDA que prohíba su venta	31
Generales	
- Rimonabant: Sanofi-Aventis suspende ensayos clínicos con este producto	32
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	33
Revista de Revistas	
- Reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un servicio de atención prioritaria Calderón-Ospina CA y Orozco-Díaz JG, <i>Revista de Salud Pública</i> 2008;10(2):315-321.	33
ÉTICA Y DERECHO	34

América Latina	
- Argentina: Juez de Faltas suspende una campaña por considerar que maneja información confusa sobre vacuna contra HPV	34
- Brasil: Tribunal de Justicia condenó a Schering por anticonceptivo fallado	35
- Brasil: Se reconoce la obligación de los laboratorios de seguir otorgando el tratamiento tras terminarse la investigación	35
- Chile: Fiscalía Nacional Económica demandó a tres farmacias por alza concertada de precios	36
Europa	
- España: Según la industria farmacéutica, los contratos son el principal escollo para los ensayos clínicos	37
- Reino Unido: Condenan a Takeda y Eli Lilly por violar el código de ética de ABPI	38
- Reino Unido: Llenando el vacío terapéutico	38
- Unión Europea: AstraZeneca sostiene que no abusó en el caso de Losec (omeprazol)	40
Estados Unidos	
- Pfizer llega acuerdo en demandas por fármacos Bextra (valdecoxib) y Celebrex (celecoxib)	40
- Sanofi- Aventis logra acuerdos en litigios de patentes	40
- Eli Lilly llegó a un acuerdo por comercializar ilegalmente Zyprexa (olanzapina)	41
- Bayer comercializa dos productos de aspirina no aprobados, según la FDA	41
- Médicos dicen que Glaxo desestimó sus preocupaciones en torno a Avandia (rosiglitazona) e intentó callar a un médico de un hospital de Maryland. La compañía se defiende	42
- La FDA advierte a AstraZeneca por promocionar un fármaco sin autorización	43
- Pfizer deberá pagar una multa de US\$2.300 millones por hacer propaganda para indicaciones no aprobadas de Bextra (valdecoxib)	43
- La FDA dice que los anuncios de Humira (adalimumab) minimizan los riesgos	44
- El legado Neurontin. Comercialización a través de la desinformación y de la manipulación	44
- Fabricante de medicamentos habría pagado a escritores fantasma para redactar artículos de revistas médicas	46
- Centro de investigación vinculado a una compañía farmacéutica	48
- La FDA es laxa cuando examina los conflictos de interés en los ensayos clínicos, dice un informe del inspector general	50
- Un popular locutor de radio tiene vínculos con la industria	50
- Veteranos afirman que la CIA los usó en pruebas de drogas y control mental	51
- La FDA y registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov	52
- Un panel de expertos alerta a la FDA sobre el uso frecuente de antipsicóticos en pediatría (Ver el contenido en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización, pág. 115)	
Asia y África	
- India: ¿Una bomba de tiempo? La prisa por hacer ensayos clínicos	53
- Nigeria: Acuerdo extra-judicial con Pfizer por Trovan estancado	54
Generales	
- Los medios de comunicación y la medicina ¿Quién vigila a los guardianes?	55
- Aumenta el escrutinio de los ensayos clínicos en el extranjero	56
- Los artículos sobre ensayos clínicos no tienen suficiente información para los médicos	57
- Medicina, artículo de consumo	58
- Una investigación estudiará la influencia de una farmacéutica en el Nobel de Medicina	59
- Revista médica modificará su política tras la crítica de un grupo de acreditación	60
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	60
Revista de Revistas	
- Los medios de comunicación y la investigación en medicamentos: Informando cuando el estudio ha sido financiado por la industria y el uso de nombres genéricos Traducido por Boletín Fármacos de: Hochman M et al., News Media Coverage of Medication Research. Reporting Pharmaceutical Company Funding and Use of Generic Medication Names, <i>JAMA</i> 2008;300(13):1544-1550.	62
- ¿Qué medicamentos esenciales para los niños están disponibles? Robertson J et al., What essential medicines for children are on the shelf? <i>Bull World Health Organ</i> 2009;87(1).	62
- Farmacéuticos e industria: Guía para interacciones éticas Traducido y editado por RedSAF.org de: American College of Clinical Pharmacy, Pharmacists and Industry:	63

Guidelines for Ethical Interactions, <i>Pharmacotherapy</i> 28(3):410–420.	
ECONOMÍA Y ACCESO	64
<i>Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes</i>	
América Latina	
- Colombia: Continúan debatiendo el pedido de licencia obligatoria para Kaletra	64
- Colombia: Conferencia Episcopal solicita no votar a favor del Art. 15 del Acuerdo de Asociación CAN-CE y OBSERVAMED alerta sobre el eventual impacto en el SGSSS	64
- Costa Rica: Después de cuatro años de controversia, en enero de 2009 entró en vigencia el CAFTA	66
Asia	
- India: Tribunal de Justicia revoca patente de valganciclovir	67
Generales	
- Los genéricos son igual de eficaces que los medicamentos de marca, pero la industria bloquea su salida al mercado	68
- Lamy invita a los Miembros de la OMC descontentos a que usen el examen del Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública	69
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	70
<i>Otros temas de Economía y Acceso</i>	
América Latina	
- Argentina: Los psicofármacos se vende un 300% más (Ver el contenido en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización, pág. 111)	
- Colombia: Crece el mercado institucional y de genéricos	71
- Perú: Foro de la Alianza para la Transparencia en Medicamentos (MeTA)	73
Europa	
- Unión Europea: Empiezan nuevas investigaciones contra la industria	73
Estados Unidos	
- Tras varias muertes se suspende un ensayo clínico de Amgen	74
- PhRMA anuncia restricciones voluntarias en la propaganda dirigida al consumidor	74
- Según un estudio, en 2007 uno de cada siete residentes en EE.UU. menores de 65 años no pudo comprar los medicamentos que se les recetaron por problemas de costo	75
- Estrategias de un productor de medicamentos para burlar a los genéricos	75
África	
- ONG's aprueban resolución sobre derechos humanos y acceso a medicamentos	76
Generales	
- Medidas radicales para tiempos difíciles	76
- Con el vencimiento de las patentes de exitosos productos, ¿aprovecharán las grandes farmacéuticas sus fármacos huérfanos?	78
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	78
Revista de revistas	
- El precio de los medicamentos, su disponibilidad y la capacidad de pago en 36 países de bajos y medianos ingresos: Un análisis secundario Traducido por Boletín Fármacos de: Cameron A et al., Medicines prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis, <i>The Lancet</i> 2009;373(9659):240-249.	81
REGULACIÓN Y POLÍTICAS	82
Reportes Breves	
- Unión Europea: La Comisión presentó su paquete farmacéutico Jimena Orchueta – Boletín Fármacos	82

América Latina	
- Argentina: Prohíben la elaboración, comercialización y uso de efedrina como monodroga	84
- Colombia: Pequeñas inconsistencias de la Circular 02/2008 de la CNPM	86
- Ecuador: Avance en la gratuidad de los servicios públicos	87
- Ecuador: El Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) modifica sistema de compra de medicamentos	88
- Perú: MINSA aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Dispensación	89
- Perú: Video para contener la resistencia bacteriana	89
- Uruguay: Proyecto de ley que regula publicidad y muestras gratis de medicamentos y regalos a médicos	89
Europa	
- Alemania: Reconocidos científicos solicitan una revisión de la vacunación contra el VPH	91
- España: Sanidad y las Comunidades Autónomas impulsan la prevención de efectos adversos de medicamentos, infecciones y procedimientos quirúrgicos	91
- Inglaterra y Gales: Cambian normas de medicamentos para enfermos terminales	92
- Italia: La CE inició un proceso en su contra porque considera que las medidas de desregulación siguen siendo restrictivas	93
- Portugal: El Defensor del Pueblo cree que la ley de farmacia es inconstitucional	95
- Unión Europea: Analiza prohibir el uso de animales en los experimentos científicos	95
- Unión Europea: Informe de Médicos sin Fronteras crítica las políticas contra la tuberculosis	96
Estados Unidos	
- Un estudio discute sobre la comercialización de medicamentos “no evaluados”	97
- La FDA aprobó una mayor cantidad de medicamentos	99
- La FDA es laxa cuando examina los conflictos de interés en los ensayos clínicos, dice un informe del inspector general (Ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 50)	
Asia	
- China: Farmacéutica retira inyecciones contaminadas preparadas con hierbas “ciwujia”	99
Generales	
- La OMS estableció un grupo de expertos para I&D de enfermedades olvidadas	100
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	100
Revista de Revistas	
- Acciones reguladoras por motivos de seguridad de productos biológicos aprobados en EE.UU. y la Unión Europea Traducido por Boletín Fármacos de: Giezen TJ et al., Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union, <i>JAMA</i> 2008;300(16):1887-1896.	100
- El debate en Australia sobre la financiación de la vacuna tetravalente contra HPV: Un estudio de caso de la política nacional farmacéutica Roughead EE et al., The Australian funding debate on quadrivalent HPV vaccine: A case study for the national pharmaceutical policy, <i>Health Policy</i> 2008;88(2):250-257. Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria	101
- Vigilancia Europea del Consumo de Antibióticos (ESAC): Indicadores cualitativos de uso de antibióticos en medio extrahospitalario en Europa Coenen S et al., the ESAC Project Group, European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe, <i>Qual Saf Health Care</i> 2007;16:440-65. Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria	102
PRESCRIPCIÓN, FARMACIA Y UTILIZACIÓN	103
Reportes Breves	
- Sitagliptina: Diabetes tipo 2: Eficacia limitada, demasiados interrogantes Traducido por Boletín Fármacos de: <i>Rev Prescrire</i> 2007;27(289):805-808.	103
Comunicaciones	
- Declaración de las Américas sobre la Profesión Farmacéutica y su Impacto en los Sistemas de Salud	107
- Declaraciones de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP)	107
- No todas las farmacias son iguales	108

Entrevistas	
- Talidomida: El incumplimiento de la ley hace resurgir nuevas víctimas en Brasil	110
América Latina	
- Argentina: Los psicofármacos se vende un 300% más	111
- Argentina: ANMAT solicita mayores controles en dispensación de tramadol por sobreconsumo	111
- Chile: Fiscalía Nacional Económica demandó a tres farmacias por alza concertada de precios (Ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 36)	
- Perú: MINSA aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Dispensación	112
Europa	
- España: Preocupa el consumo de ansiolíticos o antidepresivos	112
- España: Nuevos datos sobre el almacenamiento de los medicamentos en los hogares	112
- Reino Unido: NICE, tras seis años de consultas, publica la guía para el tratamiento de la osteoporosis	113
- Unión Europea: Sildenafil (Viagra), 50mg, sigue de momento bajo prescripción médica	114
Estados Unidos	
- Prescripción para indicaciones no aprobadas (“off-label”), necesidades de investigación y la FDA	114
- Un panel de expertos alerta a la FDA sobre el uso frecuente de antipsicóticos en pediatría	115
- Merck solicita aprobación de Gardasil (vacuna para HPV) en niños	115
- La propaganda dirigida al consumidor pierde interés entre los consumidores ¿Viagra? ¿Lunesta? Según un estudio, solo una porción de pacientes pide los medicamentos por su nombre	116
- La FDA critica la información farmacológica para los consumidores	116
- La prescripción de los tratamientos placebos. Resultados de una encuesta nacional de internistas y reumatólogos de EE.UU.	117
Australia	
- La prescripción de antidepresivos a niños y bebés	118
Generales	
- Aprotinina y antifibrinolíticos derivados de la lisina	118
- Rotigotina: Enfermedad de Parkinson. Un paso atrás	119
- Aliskiren: Hipertensión arterial: no hay evidencia de eficacia clínica	119
- Ácido carglúmico: Progreso confirmado en un trastorno raro del metabolismo de la urea	120
- Pomada de gliceril trinitrato al 0,4%: No es útil en el tratamiento de las fisuras anales	120
- Respondiendo al reto de la resistencia a los antibióticos	122
- Fármacos para el Alzheimer duplican riesgo de muerte en ancianos	124
- Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT): Otro ensayo negativo	125
- El cáncer de próstata, el selenio y las vitaminas C y E	126
- El número de ensayos clínicos que se hacen en “condiciones reales” para determinar como funcionan los medicamentos en pacientes con problemas de salud complejos va en aumento	127
- Sugestión agrava efecto secundario de medicinas	127
- Bálsamo Vicks VapoRub: Peligros de usarlo en niños menores de dos años (Ver el contenido en la Sección Advierten, pág. 23)	
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	129
Revista de revistas	
- La preferencia de los pacientes en los ensayos clínicos aleatorios: Revisión sistemática y metanálisis Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Preference Collaborative Review Group, Patients’ preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis, <i>BMJ</i> 2008;337:a1864.	130
- Comparación entre antipsicóticos de primera y de segunda generación para la esquizofrenia: Un metanálisis Resumido por Boletín Fármacos de: Leucht et al. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. <i>The Lancet</i> 2009;373(9657):31-41.	131
- Antipsicóticos y Riesgo cardiovascular Editado por Boletín Fármacos	132
- El uso de medicamentos en pediatría Editado por Boletín Fármacos de: Cox ER et al., Trends in the Prevalence of Chronic Medication Use in Children	132

2002–2005, <i>Pediatrics</i> 2008;122(5):e1053-e1061.	
- Gabapentina en el tratamiento de la enfermedad mental: La cámara de resonancia de una serie de casos Traducido por boletín Fármacos de: Carey TS et al. Gabapentin in the treatment of mental illness: the echo chamber of the case series, <i>J Psychiatr Pract</i> 2008;4 Suppl 1:15-27.	133
- Enfermeras y personal de apoyo en el reporte de errores en atención primaria Kenedy A et al., Using nurses and office staff to report prescribing errors in primary care, <i>Int J Qual Health Care</i> 2008;20:238-45. Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria	133
- Vacuna contra el virus del papiloma humano: Razones para el optimismo y razones para la prudencia Martínez-González AM et al., <i>Med Clin (Barc)</i> 2008;131:256-63.	134
- ¿Cómo informan los periodistas sobre tratamientos, pruebas, productos y procedimientos? Una evaluación de 500 noticias Schwitzer G, How do US journalists cover treatments, tests, products, and procedures? An evaluation of 500 stories, <i>PLoS Med</i> 2008;5:e95. Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria	134
- Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos Dago Martínez A et al., <i>Gaceta Sanitaria</i> 2007;21(1):29-36.	135
- Tratamiento de la hipertensión en los adultos más mayores: menos es mejor Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Treatment of elevated blood pressure in the very elderly. Less is better, <i>Therapeutics Letter</i> , Septiembre-October 2008.	135
- Utilización de medicamentos en el anciano Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud, <i>Notas Farmacoter</i> 2008;15(8):29-36.	135
- Consideraciones a los resultados de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB MDR). Una revisión de la literatura Martínez Mendoza D et al., <i>Neumol Cir Torax</i> 2008;67(1):34-43.	136
- Evaluación de la eficacia de los tratamientos <i>Butletí Groc</i> 2008;21(3):9-11	136
- Úlceras Cutáneas <i>INFAC</i> (Boletín de Información de Medicamentos del País Vasco)	136
- Bases para un adecuado tratamiento antibiótico empírico de las infecciones respiratorias en atención primaria. Aportación de amoxicilina/clavulánico 2000/125 Ripoll Lozano MA et al., <i>Medicina General</i> 2004;69:626-636.	136
- Farmacéuticos e industria: Guía para interacciones éticas Traducido y editado por RedSAF.org de: American College of Clinical Pharmacy, Pharmacists and Industry: Guidelines for Ethical Interactions, <i>Pharmacotherapy</i> 28(3):410–420. (Ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 63)	
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES	137

Ventana Abierta

Acceso a los medicamentos esenciales... para la vida

José Terán

Miembro de AIS-Ecuador

Profesor de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Pontificia Universidad Católica del Ecuador

“No puedo comprar los medicamentos que necesita mi hijo para curarse, a pesar de que está en el hospital de niños...” este cruel testimonio es un amargo bocado diario en los programas de la televisión local, cuyos conductores apelan a la solidaridad de los conciudadanos para tratar de salvar esas vidas.

¿Es obligación de los servicios públicos de salud disponer de los medicamentos esenciales para salvar la vida de los dolientes? ¿Es un derecho de las personas que los Estados provean lo necesario para atender su salud?

Hay experiencias nacionales de políticas públicas que promueven y protegen el derecho de acceso a medicamentos esenciales de las personas. India otorga patentes a los medicamentos como requisito para cumplir con las normas de la Organización Mundial de Comercio (OMC). Su ley contiene salvaguardas para conceder patentes solamente a verdaderas innovaciones. “Esto inutiliza el intento de algunas compañías que buscan extender sus monopolios sobre fármacos ya existentes por medio de modificaciones a moléculas ya inventadas. Es precisamente este aspecto de la ley el que Novartis tenía la intención de eliminar. Un fallo a favor de la compañía hubiera restringido drásticamente la producción de medicamentos asequibles en India que son cruciales para el tratamiento de las enfermedades en los países en desarrollo de todo el mundo (...) Novartis llevó al Gobierno Indio a juicio a causa de la Ley de Patentes de 2005 pues la compañía quería una protección de patentes más amplia para sus productos que lo que les ofrecía la ley. Novartis alegó que la Ley de Patentes india no cumplía con las normas acordadas en la OMC y era una violación de la Constitución de India. Aparentemente, todas las demandas de Novartis han sido rechazadas hoy en el Tribunal (...) El fallo decisivo del Tribunal de Chennai (India) de defender la Ley de Patentes de ese país frente a la demanda interpuesta por la compañía farmacéutica de origen suizo Novartis es una gran noticia para garantizar el acceso de los pacientes de países en desarrollo a medicamentos esenciales, según la organización humanitaria Médicos sin Fronteras (MSF) e Intermón Oxfam (IO). Ambas organizaciones consideran positiva también la respuesta de Novartis, quien ha comunicado que probablemente no apelará la decisión del tribunal indio” [1].

La política en India ejemplifica la decisión de un estado de proteger la salud pública y la vida. La consecuencia directa de la “extensión de patentes mediante modificaciones de patentes a moléculas ya inventadas” promueve prácticas monopólicas y la posibilidad de imponer el mejor precio de venta, de acuerdo al mercado. Esta práctica es muy rentable para la empresa farmacéutica mas no para la salud pública.

Los tratados comerciales que tanto EE.UU. como la Unión Europea negocian con nuestros países, bajo las proposiciones de propiedad intelectual, que no consideran excepciones frente a los graves problemas de salud de las mayorías pobres del mundo, son una significativa amenaza para la salud pública y el acceso a los medicamentos esenciales. “Un tercio de la población mundial, dos mil millones de personas, no tiene acceso de manera regular a medicamentos esenciales y vacunas de calidad. La falta de acceso a medicamentos esenciales se debe, entre otras, a precios prohibitivos debido a monopolio de patentes (eg. antirretrovirales o vacuna antimeningítica tetravalente), insuficiente producción de medicamentos que salvarían muchas vidas y al déficit de investigación y desarrollo para enfermedades olvidadas. La solución pasa por la voluntad política internacional en coordinación con la OMS, la industria farmacéutica, asociaciones de pacientes y médicos” [2].

“Los países en desarrollo tardaron varios años para descubrir y hacer reconocer los mecanismos de excepción contenidos en los acuerdos sobre la propiedad intelectual que rigen el comercio internacional (ADPIC) para proteger la salud pública y el acceso a los medicamentos, en particular. (...) En la conferencia ministerial de Doha, en noviembre del 2001, estos derechos fueron ratificados bajo la presión de los países en desarrollo unidos ante el drama sanitario de epidemias como el sida y muchas otras enfermedades evitables o curables con un acceso regular a los medicamentos (...) El debate en el seno del sistema multilateral de comercio aceptó que el derecho a la salud estaba por encima de las obligaciones comerciales (...) Los países en desarrollo ganaron una batalla en el campo de la salud en el marco de las negociaciones multilaterales de comercio de la OMC (...) Desafortunadamente, los acuerdos bilaterales de comercio con EE.UU. parecen querer dar un paso atrás. No solo se desvirtúan los avances adquiridos sino que se quiere someter el sector salud a una lógica comercial despiadada en la que los derechos, valores y principios se negociarían como se negocian textiles, computadores o bananos. Desde el punto de vista del comercio todo es negociable: mercancía contra mercancía. Desde el punto de vista de la salud pública, el acceso a la atención sanitaria y el acceso a medicamentos es un derecho, y los derechos de los ciudadanos no se negocian contra mercancías” [3].

La importancia del tema mueve a distintos sectores sociales a implementar estrategias, todas ellas complementarias: las políticas farmacéuticas que faciliten el acceso a los medicamentos esenciales, incluyendo a los medicamentos genéricos, como elementos claves para el acceso universal; estudios comparativos de precios y costos de producción de

los medicamentos, que permitan disponer de información para conseguir precios asequibles; mecanismos sustitutos a las patentes de los medicamentos, que sin perjudicar a la investigación y desarrollo de nuevos medicamentos, principalmente para las enfermedades de los pobres, no sean el motivo para fomentar la muerte en lugar de la vida; sistemas de suministro nacionales y regionales que favorezcan mecanismos regionales de adquisiciones, para garantizar la disponibilidad y accesibilidad de los medicamentos esenciales.

Los altos precios de los medicamentos son decisivos para la “falta alarmante de disponibilidad de medicamentos esenciales en el sector público” de nuestros países, lo cual “dirige a los pacientes a pagar precios más altos en el sector privado o no disponer de medicamentos”, según un estudio de 2008 de la OMS y Acción Internacional para la Salud [4]. Este estudio, realizado en 36 países de bajos ingresos según el Banco Mundial, incluye un total de 45 investigaciones, demuestra un promedio de 38% de disponibilidad de medicamentos en el sector público. El estudio también identificó pasos importantes que los países pueden tomar para hacer más disponibles y accesibles los medicamentos que pueden salvar vidas: políticas nacionales

de medicamentos que sean medidas y evaluadas contra indicadores predeterminados por lo menos cada dos años; monitoreo, supervisión continua e implementación de mecanismos para mejorar el financiamiento y la eficacia de la distribución; promoción del uso de productos genéricos, limitación de costos de la cadena de suministro y eliminación de obligaciones e impuestos.

La tarea es larga y compleja. Es necesario profundizar el estudio del tema y promover propuestas que faciliten el acceso universal a los medicamentos esenciales.

Referencias:

1. Shaw Rajendra / Oxfam, El fallo del Tribunal indio del caso Novartis es una victoria para la salud de los países en desarrollo, según MSF e IO, New Delhi/Ginebra/Barcelona, 6 de agosto de 2007.
2. Uranga N, *Rev Pediatr Aten Primaria* 2004;6:263-269.
3. Velásquez Germán, Los TLC y el acceso a medicamentos esenciales, *Rev Fac Nac Salud Pública* 2006;24, número especial, Universidad de Antioquia.
4. WHO-HAI, Low availability, high prices keep essential medicines out of reach: WHO study, Geneva, 2008.

Advierten...

Investigaciones

Seguridad de los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos en Cuba. 2003-2008

Dra. Ismary Alfonso Orta, Dra. Giset Jiménez López, Lic Ashley Chao Cardeso, Lic. Jenny Ávila Pérez
Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia - Centro para el desarrollo de la Fármaco epidemiología. Cuba.

Resumen

Se realizó un estudio de Farmacovigilancia retrospectivo, con el objetivo de describir el comportamiento de los efectos adversos de los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos en Cuba desde enero del 2003 a octubre del 2008. La información se obtuvo de la base de datos nacional de Farmacovigilancia.

Se recibieron 14 reportes de reacciones adversas a la bromocriptina, para un total de 34 sospechas de RAM, a razón de 2,4 RAM por notificación, lo que representa 0,03% de los casos reportados (47.347 reportes de RAM) en el periodo estudiado, no se han reportado RAM a la cabergolina y lisurida en este periodo. La tasa de reporte de reacciones adversas a la bromocriptina fue de 0,9 por mil pacientes inscritos. Las reacciones adversas más frecuentes fueron las que afectan el sistema nervioso central seguido por las que afectan el aparato digestivo y en tercer lugar las reacciones cardiovasculares. Predominaron las reacciones moderadas, probables y frecuentes.

Palabras claves: Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos, eventos adversos, farmacovigilancia.

Introducción

Una alternativa a la levodopa es el uso de fármacos agonistas directos de los receptores dopaminérgicos del cuerpo estriado, lo cual ofrece varias ventajas potenciales: la conversión enzimática de estos fármacos no es necesaria para que el fármaco pueda actuar, no dependen de la capacidad funcional de las neuronas nigroestriales, la duración de acción de la mayoría de estos fármacos es considerablemente más larga que la levodopa. Por último, si la hipótesis de que la formación de radicales libres como resultado del metabolismo de la dopamina contribuye a la muerte neuronal es correcta, entonces los agonistas de receptores de dopamina podrían modificar el curso de la enfermedad mediante la reducción de la liberación endógena de dopamina y de la necesidad exógena de levodopa [1].

Los representantes básicos de los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos son la bromocriptina, la pergolida, la lisurida y la cabergolina. Todos actúan básicamente en los receptores D2, D3 y D4, aunque la pergolida tiene cierta actividad agonista D1 y la bromocriptina tiene actividad antagonista D1. Todos estos

agentes tienen una eficacia parecida, los datos clínicos sugieren que la pergolida es más eficaz que la bromocriptina, lo que indica que los receptores D1 pueden tener un rol importante en la fisiopatología de la enfermedad de Parkinson. Estos agentes pueden presentar acciones farmacológicas adicionales no dopaminérgicas, incluyendo la posibilidad de unión a receptores adrenérgicos y triptaminérgicos. Entre estos cuatro agentes, la cabergolina presenta una ventaja importante, como lo es el hecho de requerir una sola dosificación diaria (“agonista dopaminérgico de larga duración”) [1,2].

Con relación a las características farmacocinéticas generales, como grupo, se absorben en el tracto gastrointestinal y poseen una biodisponibilidad de 6-20% (por el efecto del primer paso hepático). En cuanto a la distribución poseen unión a proteínas alta y paso de la barrera hematoencefálica (BHE) difícil (> bromocriptina). La eliminación se caracteriza por presentar un $T_{1/2}$: lisurida (1.7 h); bromocriptina y pergolida (3 h); cabergolina (60-80 h). Metabolismo hepático.

Existen dos grandes tipos de potenciales efectos adversos de este grupo de fármacos [4,5]. Las complicaciones motoras del tratamiento a largo plazo, que de cualquier manera aparecen en una proporción significativamente menor que con L-dopa, tanto en monoterapia como en asociación, y los efectos colaterales dopaminérgicos clásicos:

- *Frecuentes:* Hipotensión ortostática. Trastornos gastrointestinales (fundamentalmente náuseas, vómitos, y constipación). Además cefalea, somnolencia, vértigo.
- *Ocasionales:* A altas dosis, manifestaciones psiquiátricas (confusión, alucinaciones, pesadillas y/o agitación). También puede presentarse sedación, boca seca, discinesias, calambres en miembros inferiores y derrame pleural.
- *Raros:* Se presenta pericarditis constrictiva, efusión pericárdica, fibrosis pulmonar, retroperitoneal y de válvulas cardíacas, edema de miembros inferiores, vasoespasmos de los dedos de las manos y los pies, síndrome de Raynaud, efectos similares a un síndrome neuroléptico maligno por supresión.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre nuevas advertencias y contraindicaciones de los derivados ergóticos con actividad dopaminérgica en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: pergolida (Pharken), cabergolina (Sogilen),

bromocriptina (Parlodel) y lisurida (Dopergin), en relación con el riesgo de fibrosis valvular cardiaca. Algunos de estos medicamentos (bromocriptina, cabergolina y lisurida) están también indicados para el tratamiento de trastornos hiperprolactinémicos e inhibición/supresión de la lactancia. Uno de los medicamentos que contiene cabergolina (Dostinex) tan solo dispone de estas últimas indicaciones, sin estar autorizado su uso en enfermedad de Parkinson en la Unión Europea [6].

El pasado 27 de junio de 2008 la AEMPS publicó la Nota Informativa 2008/11 [7], sobre el uso de derivados ergóticos en enfermedad de Parkinson y el riesgo asociado de fibrosis valvular cardiaca. Teniendo en cuenta que los trastornos fibróticos dependen fundamentalmente de la dosis acumulada del medicamento, la evaluación en dicho arbitraje se ciñó a las indicaciones que requieren un uso prolongado, y en esos casos se recomienda la realización de un ecocardiograma previo al inicio del tratamiento. Para cabergolina además se deben realizar controles ecocardiográficos periódicos a lo largo del tratamiento. La indicación para la inhibición/supresión de la lactancia no se ha incluido en el proceso de evaluación y, en consecuencia, no le son aplicables las restricciones de uso mencionadas para ninguno de los medicamentos. Por otra parte, para lisurida (Dopergin) se considera que el riesgo de trastornos fibróticos (y en particular valvulopatía cardiaca) es menor que para el resto de derivados ergóticos, debido aparentemente a su menor afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2b} y no le son aplicables ninguna de las restricciones mencionadas para este tipo de medicamentos.

La AEMPS recomienda lo siguiente [6,7]:

- El uso de cabergolina y bromocriptina en tratamientos prolongados como la enfermedad de Parkinson, trastornos hiperprolactinémicos o acromegalia, está contraindicado en pacientes con antecedentes de trastornos fibróticos o evidencia de valvulopatía cardiaca determinada mediante ecocardiografía, antes de iniciar el tratamiento.
- Adicionalmente, cuando se va a utilizar la cabergolina en tratamientos de largo plazo, se debe llevar a cabo una monitorización cardiaca del paciente, realizando un ecocardiograma entre los 3 y 6 meses tras el inicio del tratamiento, y cada 6-12 meses posteriormente, realizándose una evaluación clínica individualizada.
- Estas restricciones y recomendaciones de uso no serían aplicables a tratamientos a corto plazo con bromocriptina y cabergolina para la inhibición/supresión de la lactancia.
- Estas restricciones tampoco son aplicables al tratamiento con lisurida, con independencia de su indicación. No obstante, se recomienda prestar atención

especial a la detección de los síntomas que puedan sugerir fibrosis pleural, pulmonar, retroperitoneal, pericarditis o valvulopatía cardiaca.

- En nuestro país contamos en el Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) con la bromocriptina 2,5mg y la cabergolina. A pesar de que la lisurida no se encuentra en el CBM de nuestro país, contamos con un número pequeño y limitado de pacientes que utilizan este medicamento, pues la respuesta de su patología a otros tratamientos más convencionales no ha sido satisfactoria, garantizando el Ministerio de Salud Pública la compra del mismo en el mercado internacional para estos pacientes específicos.
- Teniendo en cuenta la alerta internacional existente se realizó consulta a la Base de Datos Nacional de Farmacovigilancia desde enero del año 2003 a octubre del 2008, para caracterizar las reacciones adversas a la bromocriptina, cabergolina y lisurida reportadas en ese periodo.

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 enero del 2003 y octubre del 2008 que involucraban a los Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos. Se capturaron las variables demográficas, los órganos afectados, la gravedad, y los datos de causalidad y frecuencia de las reacciones adversas.

Resultados y discusión

No se han reportado RAM a la cabergolina y lisurida en este periodo. Se recibieron 14 reportes de reacciones adversas a la bromocriptina, para un total de 34 sospechas de RAM, a razón de 2,4 RAM por notificación, lo que representa 0,03% del total de casos reportados en la base de datos nacional que fue 47.347 notificaciones en ese periodo.

En el presente año contamos con un total de 4.292 pacientes inscritos en el país que reciben tratamiento con este fármaco (bromocriptina), pacientes en los cuales se encuentra indicado y aprobado el fármaco según Formulario Nacional de Medicamentos de Cuba [4] y posee una tasa de reporte de reacciones adversas de 0,9 por mil pacientes inscritos, por lo cual las reacciones adversas reportadas se consideran de baja frecuencia de aparición y notificación.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas reportadas donde predominaron las que afectan el sistema nervioso central en un 32,3 %, seguido por las que afectan el aparato digestivo en un 23,5% y en tercer lugar las reacciones cardiovasculares con 14,7 % del reporte.

Tabla 1: Distribución de RAMs por bromocriptina según sistema de órgano afectado y tipo de RAM. UCNFv, enero 2003 – octubre 2008.

Sistema de órgano afectado	Tipos de RAM notificadas	Nº	%
SNC	Cefalea, mareos, visión borrosa, temblor	11	32,3
Aparato digestivo	Nauseas, vómitos, constipación, sequedad bucal	8	23,5
Aparato cardiovascular	Hipotensión arterial, Hipotensión Postural, taquicardia	5	14,7
Psiquiátricos	Somnolencia, insomnio, ansiedad, alucinaciones	4	11,8
Sistema respiratorio	Congestión nasal, disnea, tos	4	11,8
Generales	Calambres	2	5,9

Las reacciones adversas que afectan el SNC y la esfera psiquiátrica podrían deberse a la posibilidad de que la hiperactividad dopaminérgica en ciertas estructuras del S.N.C. (sistema límbico) sería responsable de las manifestaciones clínicas (alucinaciones, delirios, hiperactividad) en los pacientes con enfermedades psicóticas. Esta hipótesis dopaminérgica se basa en que los fármacos activan los receptores dopaminérgicos (D₂) localizados en estructuras límbicas (amígdalas, hipocampo, lóbulo temporal) y agravan reacciones psicóticas [1,3].

Las que afectan el aparato digestivo se deben a la activación de los receptores D₂ localizados en la zona quimiorreceptora “gatillo (Z.Q.G) del fármaco”, lo cual desencadena la estimulación de la vía que conecta esta región con el centro del vómito, el cual integra la serie completa de movimientos que constituyen la emesis. Los receptores dopaminérgicos del estómago, al parecer, median la inhibición de la motilidad gástrica que se produce durante la náusea y el vómito. Estos receptores participan también en los reflejos que culminan en la relajación de la porción superior del estómago y retraso del vaciamiento gástrico por efecto de la distensión gástrica causada por los alimentos [1,3].

Las reacciones adversas a nivel del aparato cardiovascular están mediadas, principalmente por la acción del fármaco sobre los receptores D₁ (postsinápticos). Estos receptores se localizan en la fibra muscular lisa de algunos vasos sanguíneos (renales, mesentéricos, coronarios) y su activación produce vasodilatación. Los receptores D₂ (presinápticos) también median las acciones de los agonistas dopaminérgicos en la periferia. Se localizan, en gran medida, en las terminaciones simpáticas postganglionares de algunos órganos: aparato cardiovascular (fibras simpáticas del corazón, vasos renales y mesentéricos), conducto deferente y bazo. La activación de estos produce inhibición de la liberación de noradrenalina y, por tanto, reducción indirecta de la actividad simpática [1,3].

La severidad en la mayor parte de estos reportes ha sido clasificada como moderada (11 casos [78,6%]); todos recibieron atención de urgencia y fue preciso suspender el tratamiento. Dos pacientes presentaron baja escolar y laboral y solo en un caso fue necesario tratar la reacción adversa. Tres casos fueron clasificados como leves (21,4 %), no reportándose ninguna reacción grave.

En cuanto a la causalidad, evaluada según el algoritmo de Karch y Lasagna [8] predominaron las RAM probables en siete pacientes (50%), seguidas de las condicionales en tres casos (21,4 %), y dos reportes se interpretaron como definitivos y posibles respectivamente, lo cual representó un 14,3 % para cada categoría. La mayoría de las reacciones están descritas en la literatura como frecuente (8 casos [57,1 %]), aunque también se detectaron RAM raras en dos pacientes (14,3%) y en un caso la reacción era no descrita (7,1 %). En 92,8 % de los casos la bromocriptina estuvo indicada en mujeres jóvenes con diagnóstico de adenoma de la hipófisis e hiperprolactinemia, solo un paciente masculino de 91 años se prescribió bromocriptina para el tratamiento de Enfermedad de Parkinson, donde la reacción (calambres musculares) ocurrió después de varios meses del tratamiento.

Analizando la secuencia temporal entre la toma del fármaco y la aparición de las reacciones adversas en el 50% de los casos se manifestaron en días (hasta 6 días), y estas se relacionaron básicamente con trastornos digestivos y psiquiátricos, en 3 casos (21,4 %) las reacciones se presentaron en horas (hasta 24 hs) y estas se correspondieron en su mayoría con alteraciones del Sistema Nervioso Central, al igual que otros tres pacientes (21,4 %) donde las reacciones adversas aparecieron en semanas (hasta 4 semanas) correspondiéndose en su mayoría con reacciones cardiovasculares y en solo un caso ocurrió la RAM luego de varios meses de tratamiento (hasta 12 meses) como fue explicado anteriormente (paciente de 91 años, con calambres musculares).

Es válido destacar que estos 14 pacientes donde aparecieron reacciones adversas pertenecen al universo de pacientes inscritos, y además estos reportes se realizaron mediante el método de notificación espontánea de RAM.

Conclusión

En nuestro país no se han reportado casos de fibrosis a ningún nivel, específicamente valvular. Lo cual puede deberse a que estas reacciones adversas fibróticas aparecen en pacientes geriátricos con enfermedad de parkinson y tratamientos prolongados, debido a la acumulación de ADE en el organismo y los casos reportados a la Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, por el método

de notificación espontánea, no presentaban estas características (pacientes jóvenes y tratamientos cortos). No obstante, el riesgo de trastornos fibróticos no se descarta, pues el método de notificación espontánea posee como una de sus desventajas conocida el subregistro de casos.

Se recomienda prestar atención especial y realizar vigilancia activa en la detección de los síntomas que puedan sugerir fibrosis pleural, pulmonar, retroperitoneal, pericarditis o valvulopatía cardíaca, y en aquellos pacientes que sea necesario, realizar monitoreo periódico con ecocardiografía.

Referencias

1. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics (CD-ROM), 11th ed. (2006).
2. Brooks DJ. Dopamine agonists: Their role in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68:685-9.
3. Fernández EJ. Receptores Farmacológicos. En: Morón RFJ, Levy RM, eds. *Farmacología general*. La Habana: ECIMED; 2002. p. 55-99
4. Colectivo de autores. *Formulario Nacional de Medicamentos*. Centro para el Desarrollo de la

Farmacoepidemiología-MINSAP. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2006, p. 238-243.

5. <https://www.medicinescomplete.com/mc/martindale>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre Riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos: actualización sobre las restricciones de uso. Nota informativa 2008/17, 9 octubre 2008. Disponible en la URL: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-17.pdf
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Comunicación sobre Riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios: Agonistas Dopaminérgicos Ergóticos en enfermedad de Parkinson, actualización del riesgo de fibrosis valvular cardíaca. Nota informativa 2008/11, 27 junio 2008. Disponible en la URL: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2008-11.pdf
8. Laporte JR, Carné X. Metodología epidemiológica básica en farmacovigilancia. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. *Principios de epidemiología del medicamento*. 2da ed. Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1993. p. 111-130.

Reportes Breves

Neumonía intersticial inducida por fármacos

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(285):510-513.

Normalmente la neumonía intersticial se desarrolla en forma gradual. Los signos y síntomas no son específicos y generalmente incluyen disnea, tos, fatiga y pérdida de peso. En otros casos el inicio es agudo, a veces semejante a un síndrome gripal. La neumonía intersticial puede derivar en una insuficiencia respiratoria aguda y en ocasiones en un deterioro gradual de la función respiratoria y en una fibrosis pulmonar que progresa a insuficiencia respiratoria. La fibrosis no remite cuando se interrumpe el factor causal.

- Existen numerosas causas de neumonía intersticial, incluyendo los fármacos.
- Generalmente, amiodarona induce una enfermedad pulmonar lenta e insidiosa.
- Metotrexato induce una enfermedad pulmonar aguda. La mayoría de los fármacos citotóxicos producen enfermedades pulmonares y fibrosis dosis-dependientes crónicas, en algunos casos mucho después del cese de tratamiento.
- Otros fármacos implicados incluyen nitrofurantoína, antiandrógenos no esteroideos, fármacos que inducen las enfermedades del tejido conectivo, laxantes de aceite mineral, y muchos otros fármacos, algunos de los

cuales son conocidos por producir reacciones de hipersensibilidad.

- En la práctica, para los casos de neumonía intersticial debe valorarse una posible causa de origen farmacológico, ya que, por regla general, los síntomas mejoran tras la retirada del fármaco, a menos que ya haya empezado a desarrollarse la fibrosis.

El término “neumonía intersticial” hace referencia a un grupo heterogéneo de trastornos pulmonares que se desarrollan en el parénquima pulmonar, es decir, los alvéolos, el epitelio alveolar, el endotelio capilar y los espacios entre estas estructuras [1].

Algunos casos están relacionados con la administración de un determinado fármaco. Si el fármaco se identifica en forma temprana, puede retirarse antes de que se desarrolle insuficiencia respiratoria o fibrosis irreversible.

Comienzo insidioso habitual; en ocasiones progresión fatal

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen del tipo de trastorno intersticial desarrollado.

Normalmente el comienzo es insidioso y gradual y los síntomas son inespecíficos (disnea, tos, fatiga y pérdida de peso). En otros casos el comienzo es agudo y severo:

además de los síntomas respiratorios, algunos pacientes presentan un síndrome predominantemente gripal [1].

También pueden presentar hemoptisis y dolor torácico. Los otros signos y síntomas pueden ser los derivados del trastorno causal.

Radiografía: poco específica. En la mayoría de los casos los hallazgos de la radiografía de tórax no son específicos. Las anomalías intersticiales son difusas con micromódulos asociados con un aumento de la reticulación, formando un patrón reticulonodular. Las anomalías radiográficas no se correlacionan con la gravedad clínica. A veces la enfermedad pulmonar se detecta en forma casual en una radiografía indicada para otros motivos exploratorios. En otros casos, la radiografía pulmonar puede ser casi normal [1,2].

Las investigaciones funcionales muestran un síndrome ventilatorio restrictivo con una reducción en la capacidad de difusión pulmonar para el monóxido de carbono (DLCO).

Otras pruebas diagnósticas pueden ayudar a evaluar el grado de insuficiencia respiratoria y sus consecuencias a nivel cardíaco y detectar un factor causal; entre estas pruebas se incluyen análisis de laboratorio específicos para un síndrome inflamatorio o trastorno autoinmune, lavado broncoalveolar y, en algunos casos, biopsia pulmonar.

Dos tipos de progresión, en ocasiones fatal. Bajo ciertas circunstancias, la neumonía intersticial puede suponer una amenaza para la vida del paciente.

La neumonía intersticial aguda comienza con tos seca de inicio abrupto, disnea, fiebre y en ocasiones insuficiencia respiratoria aguda [1,2].

En otras presentaciones, el deterioro de la función pulmonar es lento y gradual.

A veces la fibrosis pulmonar se desarrolla tras una enfermedad intersticial pulmonar aguda o crónica y a menudo progresa a insuficiencia respiratoria. La fibrosis no cede cuando se retira el agente causal.

Escasa identificación causal

Se conocen muchas enfermedades subyacentes que producen neumonía intersticial; entre ellas se incluyen: infecciones; cáncer; enfermedades por polvos inorgánicos (asbestosis, silicosis, etc.), partículas orgánicas (pulmón del granjero, excrementos de pájaros), tabaco o gas; neumonía por aspiración por trastornos de la deglución; sarcoidosis; secuelas del síndrome de distrés respiratorio agudo; enfermedades del tejido conectivo (lupus eritematoso disseminado, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, esclerodermia, etc.); radiación ionizante; y numerosos fármacos [1].

La causa se identifica en muy pocas ocasiones.

Generalmente, la causa de la neumonía intersticial no se

identifica. En ocasiones, la neumonía intersticial idiopática progresa a insuficiencia respiratoria y fibrosis [1].

Muchos fármacos implicados. Muchos productos farmacéuticos pueden producir una neumonía intersticial. Es probable que muchos de los casos idiopáticos se deban a fármacos causantes sin identificar [3].

Resulta particularmente satisfactorio identificar una causa de origen farmacológico, cuando el cese del tratamiento a menudo conduce a una mejora del estado clínico del paciente o previene la progresión a fibrosis.

Amiodarona: progresión lenta e insidiosa

Los efectos adversos pulmonares del fármaco amiodarona son frecuentes y graves, e incluyen neumonía intersticial, infiltración alveolar y, a veces, progresión a fibrosis. En ocasiones la pleura también se ve afectada [4-6].

A menudo la toxicidad de amiodarona es dosis-dependiente, pero las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse a bajas dosis. El comienzo es insidioso. El daño pulmonar se desarrolla entre algunos meses y varios años después del comienzo del tratamiento.

La vida media de eliminación plasmática del fármaco es larga, 50 días de media, pero puede variar sustancialmente entre un paciente y otro, con una oscilación entre 20 y 100 días. Esto significa que los efectos farmacológicos de amiodarona pueden continuar durante varios meses tras la finalización del tratamiento y que los efectos adversos pueden progresar o incluso manifestarse tras la retirada de amiodarona [4,5].

Por esta misma razón, la regresión se produce con lentitud tras la retirada del fármaco.

En algunas ocasiones también se presentan otros efectos adversos de amiodarona, como trastornos hepáticos o tiroideos.

Metotrexato: daño pulmonar agudo

Los efectos adversos pulmonares se producen entre el 3% y el 7% de los pacientes que reciben tratamiento con metotrexato, incluso en las dosis semanales menores que se emplean para el tratamiento de la artritis reumatoide o la psoriasis [7-10].

A veces la neumonía intersticial cursa con afectación pleural o edema pulmonar [7].

Los síntomas clínicos se desarrollan gradualmente durante algunos días e incluso semanas e incluyen tos seca, disnea (en ocasiones severa) y fiebre, a menudo alta. La radiografía de tórax muestra opacidades intersticiales y alveolares difusas, predominantemente en las bases pulmonares. También se caracteriza por la presencia de hipereosinofilia circulante [7-10]. Esto implica un mecanismo de tipo inmunológico. Generalmente, estas formas mejoran tras la

retirada de metotrexato, pero otras veces progresa a fibrosis. Además, metotrexato presenta efectos inmunosupresores y debe valorarse un posible inicio de una infección pulmonar intercurrente.

Fármacos citotóxicos convencionales: neumopatía crónica y fibrosis. Varios tratamientos quimioterápicos contra el cáncer pueden producir lesiones intersticiales difusas [7].

La afectación pulmonar con progresión a fibrosis se produce en aproximadamente el 10% de los pacientes que reciben tratamiento con bleomicina y resulta fatal en el 1-2% de los pacientes. Generalmente, la tos seca y la disnea aparecen varios meses después de la finalización del tratamiento con bleomicina. Se trata de un efecto adverso dosis-dependiente y acumulativo. La administración conjunta de fármacos citotóxicos (especialmente cisplatino), así como radioterapia y factores de crecimientos leucocitarios, aumentan el riesgo [11].

Un número cada vez mayor de fármacos citotóxicos se han visto implicados en neumonías intersticiales. Por ejemplo, busulfán produce daño pulmonar, incluido fibrosis pulmonar de comienzo lento en aproximadamente el 4% de los pacientes, que a menudo se desarrolla varios años después del inicio del tratamiento; el riesgo aumenta con la duración del tratamiento [7].

Carmustina también produce fibrosis pulmonar de inicio lento en hasta el 30% de los pacientes (especialmente cuando la dosis acumulada supera los 1,4gr/m²), a menudo varios años después del inicio del tratamiento [7].

Ciclofosfamida produce daño pulmonar en menos del 1% de los pacientes; en ocasiones causa fibrosis, particularmente con radioterapia concomitante [7,12].

También es el caso de mitomicina (dosis-dependiente acumulativo), alcaloides de la vinca y procarbazona.

También se han notificado casos con clorambucil, gemcitabina, irinotecán y melfalán [3,7,13,14].

La radioterapia también puede producir fibrosis pulmonar [7].

Inhibidores de la tirosina quinasa. Se envió una solicitud de comercialización a la Agencia Europea del Medicamento para el fármaco gefitinib, un inhibidor oral de la tirosina quinasa, para el tratamiento del cáncer. La solicitud se retiró en el año 2005 cuando los ensayos clínicos demostraron una eficacia limitada y la presencia de efectos adversos graves, incluida la neumonía intersticial (15,16). Se han notificado algunos casos con imatinib y erlotinib (3,17).

Nilutamida y otros antiandrogénicos no esteroideos

Se han notificado 78 casos de neumonía intersticial asociada con bicalutamida u otros antiandrogénicos no esteroideos, flutamida o nilutamida, a la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA) entre 1998 y 2000. Catorce

pacientes fallecieron por insuficiencia respiratoria.

La incidencia estimada de neumopatía fue superior con nilutamida (0,77%) que con flutamida (0,04%) o bicalutamida (0,01%) (18,19).

Nitrofurantoína

Se han relacionado dos tipos de daño pulmonar con el fármaco nitrofurantoína [20-22]. La incidencia estimada de neumopatía aguda grave fue de 1 caso por cada 5.000 prescripciones y la incidencia estimada de neumopatía crónica con hospitalización fue de 1 caso por cada 750 pacientes tratados durante varias semanas o meses [20].

La neumopatía aguda comienza de manera repentina, con fiebre, tos, disnea, dolor torácico, escalofríos y a menudo hipereosinofilia. Los síntomas se manifiestan en el plazo de horas o días tras el comienzo del tratamiento y generalmente mejoran tras la retirada del tratamiento [22].

El daño pulmonar subagudo o crónico, incluida neumonía intersticial y fibrosis pulmonar, se desarrolla en forma gradual durante tratamientos a largo plazo. Se asocian con signos pulmonares y fatiga. El daño pulmonar no siempre es reversible, particularmente cuando ya se ha desarrollado la fibrosis.

Se han notificado fallecimientos en ambos tipos de neumopatías [20-22].

Fármacos que inducen la inflamación del tejido conectivo

La inflamación del tejido conectivo, como el lupus eritematoso diseminado, la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, la esclerodermia, el síndrome de Goujerot-Sjögren, la polimiositis y la dermatomiositis pueden producir neumonía intersticial [1].

A veces los fármacos que pueden producir inflamación de tejido conectivo inducen una neumonía intersticial mediante este mecanismo. Éste es el caso particular de interferón, penicilamina, antagonistas TNF-alfa y leflunomida [3,23-26].

Parafina

La neumonía lipoidea es una complicación clásica del tratamiento con aceites minerales como la parafina, debido a la broncoaspiración en pacientes con trastornos de la deglución (27). En ocasiones progresa a fibrosis pulmonar [27].

Muchos otros fármacos

Se han notificado casos de neumonía intersticial con muchos otros fármacos. Algunos son conocidos por desencadenar reacciones de hipersensibilidad, mientras que en otros casos se desconoce el mecanismo.

Estos fármacos incluyen: factores de crecimiento leucocitario (filgrastim); antiepilépticos (carbamazepina); fármacos cardiovasculares (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, betabloqueantes, flecainida y estatinas); antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como fluoxetina; tricíclicos; y venlafaxina); bupropión (anfebutamona); derivados del cornezuelo del centeno (bromocriptina); fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs); sales de oro; alopurinol; y minociclina [3,28,30].

Conclusión: Un diagnóstico a menudo complicado

La neumonía intersticial de origen farmacológico no es una enfermedad poco habitual y puede llegar a ser grave. El diagnóstico es difícil y frecuentemente se produce con retraso debido a que los signos y síntomas son poco específicos. Numerosos fármacos pueden producir neumonía intersticial.

Merece la pena investigar una causa de origen farmacológico ya que la retirada del fármaco causante puede llevar a la mejora del paciente, a menos que ya se haya comenzado a desarrollarse fibrosis.

Referencias

- King TE "Interstitial lung diseases". In: Kasper DL et al. "Harrison's Principles of Internal Medicine", 16th ed, McGraw-Hill, New York 2005: 1554-1560.
- Huchon G "Pneumopathies interstitielles". In: Godeau P et al. "Traité de médecine" 4th edition, Médecine-Sciences. Flammarion. Paris 2004: 1035-1039.
- Camus P et al. "Interstitial lung disease induced by drugs and radiation" *Respiration* 2004;71:301-326.
- Prescrire Editorial Staff "Amiodarone: adverse effects event after the end of treatment" *Prescrire Int* 2006;15(82):62.
- Prescrire Editorial Staff "Amiodarone-induced pneumonia" *Prescrire Int* 1996;5(21):22.
- "Amiodarone hydrochloride". In: "Martindale The complete drug reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:15 pages.
- "Antineoplastics -Effects on the lungs". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:1 page.
- "Methotrexate". In: "Martindale the Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:26 pages.
- Prescrire Editorial Staff "Pneumopathies dues au methotrexate" *Rev Prescrire* 1993;13(129):265.
- Prescrire Editorial Staff "Methotrexate: pneumonitis" *Prescrire Int* 2004;13(71):105.
- "Bleomycin sulfate". In: "Martindale the Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:11 pages.
- "Cyclophosphamide". In: "Martindale the Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:15 pages.
- "Irinotecan hydrochloride". In: "Martindale the Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:6 pages.
- "Mitomycin". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007: 7 pages.
- Prescrire Editorial Staff "Gefitinib: fatal pneumopathy" *Prescrire Int* 2003;12(66):142.
- Prescrire Rédaction "Gefitinib: retrait d'une demande d'AMM" *Rev Prescrire* 2005;25(258):103.
- Prescrire Editorial Staff "Erlotinib" *Prescrire Int* 2006;15(83):86-89.
- Prescrire Editorial Staff "Non steroidal amiodrogens: pneumonitis" *Prescrire Int* 2003;12(66):141.
- "Flutamide". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:5 pages.
- Merivuori T and Kalliokoski A "Nitrofurantoin and pulmonary adverse reactions" *TABU* 2005;5:59-61.
- Prescrire Editorial Staff "Nitrofurantoin: pulmonary adverse effects" *Prescrire Int* 2003;12(63):23.
- "Nitrofurantoin". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:6 pages.
- "Interferon alfa". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:26 pages.
- "Penicillamine". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:16 pages.
- "Infliximab". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:7 pages.
- Prescrire Rédaction "Leflunomide: atteintes respiratoires" *Rev PreSCI'ire* 2003;23(238):269.
- Prescrire Rédaction "Huile de paraffine par voie nasale: restrictions" *Rev Prescrire* 1998;18(182):195.
- Prescrire Editorial Staff "Flecainide: interstitial pneumonia" *Prescrire Int* 2002;11(57):22-23.
- "Filgrastim". In: "Martindale The Complete Drug Reference" The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 19 February 2007:9 pages.
- Prescrire Rédaction "Statines: pneumopathie interstitielle, dermatoses, et peut-être troubles de l'érection" *Rev Prescrire* 2005;25(265):672.

Arroz de levadura roja chino y rbdomiolisis

Traducido por Boletín Fármacos: *Rev Prescrire* 2007;27(287):675-676.

- El arroz fermentado con “levadura roja” es un remedio tradicional chino que contiene varias estatinas en forma natural. Los preparados basados en el arroz de levadura roja se comercializan como medicamentos hipolipemiantes, a menudo en forma de cápsulas, aunque oficialmente tiene el estatus de suplemento dietético.
- Los casos de rbdomiolisis han atraído la atención sobre los riesgos asociados con estos productos: El estatus de “suplemento dietético” no aporta ninguna garantía sobre la composición o la calidad de estos preparados.
- En la práctica, es mejor ser cautos a la hora de tomar suplementos dietéticos de origen vegetal. Los pacientes deben recibir información de los riesgos asociados con el empleo de estos productos y deben preferirse los tratamientos farmacológicos habituales.

El arroz fermentado con “levadura roja” es un remedio tradicional chino. Se obtiene de varias maneras, principalmente mediante la extracción del arroz fermentado con la levadura *Monascus purpureus* [1]. Entre las sustancias producidas durante el proceso de fermentación se incluyen las monacolininas, algunas de las cuales tienen la misma estructura química que las estatinas que se emplean en los productos terapéuticos en humanos [2,3]. Los suplementos dietéticos se comercializan, a menudo en forma de cápsulas bajo la denominación de “arroz de levadura roja”, por sus efectos hipolipemiantes y para “mejorar la circulación sanguínea” [a,b] [4].

Casos de rbdomiolisis. Se han publicado en detalle casos de daño muscular en pacientes que tomaban preparados de arroz de levadura roja (arroz fermentado con levadura roja) [5-7].

Por ejemplo, un varón de 50 años presentó dolor y debilidad muscular tras tomar de forma regular un suplemento dietético de este tipo durante un mes [5]. Dos meses después la tasa sérica de actividad de creatina fosfoquinasa (CPK) era más de dos veces el límite superior normal. Tres semanas después de la interrupción del suplemento dietético, sus síntomas desaparecieron y su tasa de actividad de CPK se normalizó y volvió a aumentar 8 meses después cuando comenzó a tomar de nuevo el preparado [5].

Se produjo otro caso de rbdomiolisis en una mujer que estuvo tomando un preparado de arroz de levadura roja y otras plantas (ajo y raíz de danshen) durante 2 meses. La paciente, receptora de un trasplante renal, también tomaba otros fármacos, como ciclosporina y diltiazem [6]. Su tasa de actividad de CPK se normalizó dos semanas después de la retirada del suplemento dietético. Se sospechó una posible interacción entre ciclosporina y diltiazem (dos inhibidores enzimáticos) y la presencia de estatinas en el preparado

(también metabolizado por el sistema citocromo P450) [6,8].

Se produjo otro caso en una mujer de 61 años con hiperlipemia que había interrumpido el tratamiento con simvastatina debido a la presencia de dolor muscular y una tasa elevada de actividad de CPK [7]. Una vez que la tasa de actividad de CPK se normalizó, sustituyó el tratamiento con simvastatina por un preparado de arroz de levadura roja. Unas dos semanas después experimentó de nuevo dolor muscular y un aumento de la tasa de actividad de CPK. El dolor muscular desapareció y la tasa de actividad de CPK se normalizó en menos de un mes tras la interrupción del preparado.

Estos efectos adversos musculares son congruentes con el perfil de efectos adversos conocidos de las estatinas [8].

Riesgos asociados con los suplementos dietéticos. El estatus de “suplemento dietético” no garantiza un control de calidad adecuado [9]. Además, el hecho de que se empleen varios métodos para fabricar los suplementos dietéticos con arroz de levadura roja chino implica que la composición es variable [c].

La adulteración de los suplementos dietéticos de origen vegetal con fármacos sintéticos constituye una práctica de amplio uso [d]. En los casos notificados de rbdomiolisis, no es posible decir si los trastornos se debieron a la presencia natural de estatinas o por la adición fraudulenta de estatinas sintéticas para incrementar la potencia del producto “natural” [1].

Tenga precaución con los suplementos dietéticos de origen vegetal e informe a los pacientes en forma clara. Los pacientes con hiperlipemia deben intentar primero las medidas preventivas cardiovasculares, como el cambio del estilo de vida [8].

Cuando se prevé la terapia farmacológica, es mejor usar el fármaco de perfil definido y de eficacia probada en términos de morbilidad y mortalidad (pravastatina o simvastatina); el estatus de fármaco y la autorización de comercialización ofrecen mejores garantías [8].

No hay motivo para emplear productos con el estatus de suplementos dietéticos; no hay garantías de su composición, eficacia o seguridad.

Algunos pacientes se ven tentados a usar productos “naturales” para automedicarse. Deben recibir información del aumento del riesgo de efectos adversos de tipo muscular en caso del uso concomitante de preparados de arroz de levadura roja chino.

En pocas ocasiones los pacientes comentan de manera espontánea que están tomando algún remedio a base de hierbas [10]. Se les debe preguntar específicamente sobre los remedios a base de hierbas si aparece el dolor muscular, especialmente si se produce un aumento de la tasa de actividad de las enzimas marcadoras.

Notas

- Un ensayo aleatorizado, de doble ciego, de 12 semanas, que comparó las cápsulas de arroz de levadura roja chino con las cápsulas de polvo de arroz normal en 83 pacientes con hiperlipemia y sometidos a una dieta, sugirió un efecto hipolipemiente estadísticamente significativo [ref. 4]. No hallamos ensayos que lo comparasen con pravastatina o simvastatina.
- Estos preparados contienen naturalmente monacolínes, incluido lovastatina. Lovastatina es una estatina que también puede sintetizarse y que se comercializa en muchos países, entre ellos EE.UU., con el estatus de producto medicinal [refs. 1,11].
- Un control de calidad de 10 muestras identificó varias monacolínes: sólo dos muestras tuvieron una composición similar a la del producto de referencia [ref. 2].
- Por ejemplo, el 23,7% de las 2.609 muestras de remedios vegetales tradicionales chinos que se analizaron durante el periodo de un año en Taiwán contenían fármacos como esteroides, fármacos anti-inflamatorios no esteroides, sildenafil, etc. [refs. 12,13].

Referencias

- Journoud M and Jones PJH “Red yeast rice: a new hypolipidemic drug” *Life Sci* 2004;74(22):2675-2683.
- Li YG et al. “Identification and chemical profiling of monacolins in red yeast rice using high-performance liquid chromatography with photodiode array detector and mass spectrometry” *J Pharm Biomed Anal* 2004;35(5):1101-1112.

- “Monascus purpureus -Monograph” *Altern Med Rev* 2004;9(2):208-210.
- Heber D et al. “Cholesterol-lowering effects of a proprietary Chinese red-yeast-rice dietary supplement” *Am J Clin Nutr* 1999;69(2):231-236.
- Smith DJ and Olive KE “Chinese red rice-induced myopathy” *South Med J* 2003;96(12):1265-1267.
- Ramesh Prasad GY et al. “Rhabdomyolysis due to red yeast rice (Monascus purpureus) in a renal transplant recipient” *Transplantation* 2002;74(8):1200-1201.
- Mueller PS “Symptomatic myopathy due to red yeast rice” *Ann Intern Med* 2006; 145 (6): 474-475.
- Prescrire Rédaction “2-6. Patients ayant une hyperlipidémie” *Rev Prescrire* 2007;27(278 suppl. interactions médicamenteuses):64-68.
- Prescrire Rédaction “Compléments alimentaires: la passoire administrative” *Rev Prescrire* 2006;26(276):656-657.
- 10-Prescrire Editorial Staff “Phytotherapy: rarely mentioned spontaneously” *Prescrire Int* 2006;15(82):63.
- “Lovastatin”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 1 April 2007:4 pages.
- Huang WF et al. “Adulteration by synthetic therapeutic substances of traditional Chinese medicines in Taiwan” *J Clin Pharmacol* 1997;37(4):344-350.
- Ernst E “Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review” *J Intern Med* 2002;252(2):107-113.

Cambios en el etiquetado

Efalizumab (Raptiva): Cambios en etiquetado para advertir de riesgos de infecciones graves. EE.UU. y Canadá.

Editado por Boletín Fármacos de: La FDA advierte que Raptiva puede causar graves infecciones, *Diario Médico*, 24 de octubre de 2008; Tardon Sanchez L, La FDA advierte de los graves riesgos de un medicamento indicado, *El Mundo* (España), 23 de octubre de 2008; y Mensaje enviado el 13 de enero de 2009 a e-fármacos sobre el alerta emitido por Canadá (<http://www.essentialdrugs.org/efarmacos/archive/200901/msg00015.php>).

La FDA ha anunciado cambios en el etiquetado de Raptiva (efalizumab) para advertir de riesgos detectados en estudios post-autorización. Raptiva es un fármaco de Genentech contra la psoriasis que se administra mediante una inyección semanal. El nuevo envase deberá advertir de riesgos de infecciones letales, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).

El Departamento de Vigilancia Epidemiológica de la FDA, encargado del seguimiento post-comercialización de los fármacos, detectó que efalizumab puede potencialmente

aumentar el riesgo de infección y/o reactivar infecciones latentes o crónicas. Se encontraron casos de infecciones graves en usuarios de Raptiva, que han requerido ingreso hospitalario y en algunos casos los han llevado a la muerte. Entre los riesgos que causa el medicamento están la sepsis bacteriana, la meningitis viral y otras infecciones oportunistas.

En EE.UU. se registraron dos casos fatales de LMP, asociados al uso de efalizumab para el tratamiento de la psoriasis en placa. Ambos casos se produjeron en pacientes de 70 años o mayores, que habían recibido efalizumab en forma continua, durante aproximadamente 4 años.

El fármaco actúa deprimiendo el sistema inmunológico para reducir los brotes de psoriasis. No obstante, esa disminución de las defensas es la que puede acarrear infecciones.

Además, nuevos estudios en animales han revelado que existe riesgo de supresión inmunológica permanente en niños. Aunque el uso de Raptiva no está aprobado en menores, el aviso también se incluirá en el etiquetado.

Recomendaciones para tomar Raptiva

La FDA sugiere una serie de medidas para tomar este fármaco. En primer lugar, antes de comenzar el tratamiento, el médico debe asegurarse de que el paciente no tiene el sistema inmune debilitado y de que ha cumplido con el calendario de vacunas a la perfección, ya que vacunarse mientras se sigue el tratamiento con Raptiva no es compatible. “En estos casos, las vacunas químicas y de virus muertos podrían suponer una alternativa”, asegura José Manuel Hernanz Hermosa, dermatólogo del Grupo español de expertos en psoriasis de la Academia Española de Dermatología.

“Los dermatólogos solemos hacer un seguimiento del tratamiento para la psoriasis de nuestros pacientes. Cada dos o tres meses les vemos y les aconsejamos que nos comuniquen si presentan determinados síntomas como fiebre”, apunta, por su parte, Alberto Romero, dermatólogo del Hospital de Fuenlabrada de Madrid. De hecho, en el prospecto adjunto se advierte que Raptiva “puede incrementar el riesgo de infecciones, por ejemplo, la neumonía tuberculosa”, por lo que “los pacientes que desarrollen una infección durante el tratamiento deben ser controlados y, en función de la gravedad, debe interrumpirse el tratamiento con Raptiva”.

Por otra parte, expertos de la FDA consideran que los médicos, además de hacer un seguimiento del tratamiento en cada paciente, deberían enseñarles a reconocer los síntomas de las infecciones graves asociadas al fármaco, para que acudan inmediatamente a un médico. Por ejemplo, la confusión, los vértigos, la pérdida del equilibrio, la dificultad para hablar y caminar y los problemas de visión podrían ser indicios de la LMP, una rara y grave enfermedad que afecta al sistema nervioso central. El virus JC infecta y destruye las células cerebrales.

Cuando el paciente observa hematomas, hemorragia en las encías o puntos morados bajo la piel, podría tratarse de trombocitopenia, un trastorno caracterizado por un número de plaquetas insuficiente. Los desordenes del sistema nervioso se identifican por el agarrotamiento, hormigueo y debilidad en los brazos y las piernas. Ante signos como los anteriores o el empeoramiento de la psoriasis, el paciente debe informar a su médico.

Por su parte, el fabricante de Raptiva, Genentech Inc., deberá presentar a una “estrategia de evaluación y mitigación de riesgo” (REMS, en inglés) que debe incluir una guía sobre el medicamento para los pacientes y un calendario para evaluar la estrategia REMS.

Canadá también

En consonancia con las medidas tomadas por la FDA, Health Canada difundió un alerta del riesgo de infecciones graves asociadas al uso de efalizumab [a]. Anunció que incluirá un recuadro de advertencia en la monografía del producto advirtiendo de este riesgo y recomendando a los profesionales que estén tratando pacientes con efalizumab deben considerar la posibilidad de PML en cualquier paciente que se presente con manifestaciones neurológicas

de reciente comienzo. En pacientes que desarrollen LMP debe suspenderse permanentemente el tratamiento con efalizumab e instaurar un tratamiento apropiado.

Nota de los editores:

- a. Ver: “Health Canada Endorsed Important Safety Information on RAPTIVA (efalizumab)” del 22 de diciembre de 2008 en: <http://tinyurl.com/7ztj7o>.

Fosfato sódico oral: Nuevas medidas de seguridad por riesgo de nefropatía aguda. EE.UU.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA Requires New Safety Measures for Oral Sodium Phosphate Products to Reduce Risk of Acute Kidney Injury. Risk associated with both prescription and over-the-counter (OTC) products, 11 de diciembre de 2008, disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01923.html>

La FDA anunció que a raíz de los informes recibidos a cerca del riesgo de nefropatía aguda asociada al uso de fosfato sódico oral para limpiar el intestino antes de una colonoscopia y de otros procedimientos médicos, los rótulos de estos productos deberán contener una advertencia sobre los posibles eventos adversos.

Los productos de venta libre que contienen fosfato sódico y que se utilizan como laxantes no han causado estos problemas, sin embargo usados para limpieza intestinal presentan los mismos riesgos que los productos de venta bajo receta, por lo que FDA recomienda a los usuarios no utilizar estos productos para limpieza intestinal.

Según la FDA los productos de fosfato de sodio de administración por vía oral no deberían usarse en niños menores de 18 años ni en combinación con otros laxantes que contengan la sustancia. Además, la agencia urgió que los siguientes grupos de alto riesgo utilicen estos productos con precaución:

- las personas mayores de 55
- las personas que sufren de deshidratación, enfermedad renal, colitis aguda o vaciado retardado de los intestinos
- las personas que toman ciertos medicamentos que afectan la función renal, como los diuréticos, los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (para reducir la presión arterial), los bloqueadores del receptor de angiotensina (para la presión arterial alta, la insuficiencia cardíaca y la renal) y posiblemente medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (similares al ibuprofeno y otros medicamentos para la artritis).

La agencia también ha pedido al fabricante, Salix Pharmaceuticals de Morrisville, Carolina del Norte, que desarrolle lo que se conoce como estrategia de evaluación y mitigación del riesgo que consiste en distribuir una guía de medicamento para los pacientes, para que sepan que están en riesgo de lesión renal y en que realicen un ensayo clínico postcomercialización para medir el riesgo de que se produzca este tipo de lesión.

Medicamentos sin receta para la tos y el resfriado en los niños: Modificarán etiquetado para advertir sobre su uso en niños menores. EE.UU. y Canadá.

Editado por Boletín Fármacos de: EE.UU. limita el uso de fármacos sin receta para el resfriado a niños mayores de cuatro años, *El Mundo* (España), 8 de octubre de 2008; Allan Dowd, Canada sets new limits on cold medicine for children, Reuters, 18 de diciembre de 2008.

Los principales fabricantes de medicamentos para la tos y el resfriado que se venden sin receta médica en EE.UU. han anunciado que modificarán el etiquetado de todos sus productos para advertir a los padres de que no deben administrárselos a niños menores de cuatro años. Aunque aseguran que han tomado esta decisión como medida de precaución, la FDA ha registrado algunos efectos secundarios raros en este grupo de edad.

La mayoría de los problemas, según ha reconocido la Asociación de Productos Sanitarios (Consumer Healthcare Products Association), se han registrado debido a una dosis excesiva o a que los niños ingirieron los medicamentos de manera accidental. “Estamos haciendo esto como un exceso de cautela”, ha señalado la presidenta de este grupo, Linda Suydam; que insiste en su seguridad si se administran a las dosis indicadas.

Esta asociación empresarial ha decidido modificar el etiquetado de estos fármacos sin receta tras consultar con la FDA, que recientemente mantuvo una reunión para tratar el controvertido asunto del uso de estos medicamentos en niños muy pequeños [a].

De hecho, es la segunda vez en un año que la industria acepta limitar su comercialización en niños. Ya el pasado mes de octubre aceptaron limitar su comercialización para dejar claro que no debían usarse en menores de dos años después de que la propia FDA comprobase que la mayoría de efectos adversos a esta medicación se registraba en este grupo de edad [b].

La decisión afectaba a marcas sin receta muy populares en EE.UU. (como Dimetapp, NyQuil, Triaminic, Robitussin o Tylenol), donde se calcula que cada año se venden 95 millones de envases de medicamentos sin receta para el catarro infantil. En España, algunos de estos productos que se toman para aliviar los síntomas del resfriado ya advierten en su etiquetado que no se deben administrar a niños menores de 12 años; mientras que otros jarabes establecen ese umbral de seguridad en los dos años.

Varios grupos de consumidores y especialistas en pediatría han pedido a la FDA que sea incluso más estricta, y que limite el uso de estos productos a niños mayores de 12 años, argumentando que nunca han demostrado su seguridad y eficacia por debajo de esa edad. Algunas de estas organizaciones han pedido al Congreso de EE.UU. que obligue a la agencia a llevar a cabo una investigación que demuestre que no son peligrosos antes de permitir que continúen en el mercado [c].

Y es que los productos que están autorizados para venderse sin receta médica en EE.UU. se rigen por viejas leyes de los años setenta que permiten que algunos de sus ingredientes activos estén a la venta sin ensayos clínicos previos que hayan demostrado su seguridad, según informa la agencia Reuters. Y aunque la FDA planea cambios en esta legislación, un cambio al respecto podría tardar años en llegar.

La asociación también ha acordado que los antihistamínicos advertirán a los padres de que no pueden emplear esos medicamentos para ayudar a sus niños a dormir. De momento, los envases que actualmente están a la venta seguirán en las estanterías de los comercios hasta que vayan siendo reemplazados por los paquetes con el nuevo etiquetado. La medida afecta a jarabes y pastillas, pero no a los inhaladores o sprays nasales.

En Canadá

A algo más de un mes del anuncio de la asociación estadounidense, las autoridades de salud de Canadá recomendaron que los medicamentos para la tos de venta libre no se utilicen en niños menores de seis años.

La agencia federal de salud, Health Canada, que a comienzos de 2008 había recomendado que no se los usara en menores de dos años, dijo que existen evidencias limitadas sobre la efectividad en niños pequeños.

Health Canada solicitó a un panel de científicos que evaluara el tema, y el panel encontró que, además de las preocupaciones por sobredosis y uso indebido, hubo informes de raros pero graves efectos secundarios.

“Aún cuando en estos reportes el vínculo entre los efectos adversos y los productos no pueda ser probado, hay señales que Health Canada no puede ignorar”, afirma la agencia en un comunicado.

La agencia dice que fijó el límite en seis años porque, en parte, los niños pequeños suelen tener más resfrios que los niños mayores y por lo tanto están más expuestos a estos medicamentos.

Las autoridades de salud también informaron que los fabricantes estarán obligados a cambiar las etiquetas de estos medicamentos en el 2009, y que van a continuar los estudios sobre los niveles adecuados de dosificación para los niños.

Nota de los editores:

- a. Ver: “Medicamentos para la tos y el resfriado en los niños: FDA todavía no decide qué hacer. EE.UU.”, en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2008;11(5).
- b. Ver: “Medicamentos para el resfriado: Muertes asociadas a su uso en menores de dos años” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(1) y “Antigripales: Prohíben venta libre para los niños. Retiran formulaciones para menores de 2 años. Colombia, en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2008;11(1).

- c. Ver de Public Citizen, “Testimony before FDA hearing on cough and cold remedies for children (HRG Publication #1845)” en:

http://www.citizen.org/publications/print_release.cfm?ID=7599

Reacciones adversas e interacciones

Amoxicilina-clavulanato, en combinación: Daño hepático

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(288):750.

- El daño hepático asociado con la combinación amoxicilina-clavulanato es más frecuente en pacientes con más de 50 años y con un tratamiento prolongado. El ácido clavulánico es el componente del fármaco que suele ser el principal causante. Resulta más adecuado reservar esta combinación para infecciones bacterianas resistentes a la amoxicilina.

El posible daño hepático producido por la combinación amoxicilina-clavulanato es un efecto adverso conocido [1-4]. ¿Cómo se puede reducir la frecuencia de este efecto adverso?

Principalmente colestiasis. La combinación amoxicilina-clavulanato se ha relacionado con la afectación hepática de tipo colestásico o mixto. Normalmente el daño a nivel celular hepático es moderado. El tiempo hasta el inicio oscila entre 2 y 45 días tras el comienzo del tratamiento. En ocasiones la afectación hepática no aparece hasta 6 semanas después de la retirada del fármaco, lo que dificulta el diagnóstico (5,6). El cuadro clínico incluye ictericia, prurito y trastornos gastrointestinales [1]. La recuperación de la mayoría de los pacientes es completa, pero a veces lenta, entre 1 y 4 meses tras la retirada del fármaco (4-6). Se han notificado casos de víctimas mortales [2,3].

Tratamiento prolongado y edad avanzada: precaución. La afectación hepática por la combinación amoxicilina-clavulanato es más frecuente en hombres, especialmente en pacientes con más de 50 años [2,3,7]. El riesgo es mayor cuando la duración del tratamiento es superior a los 14 días (4). Apenas se han notificado casos en niños [4].

Ácido clavulánico. En el Reino Unido, un estudio de cohortes llevado a cabo entre 1991 y 1992 mostró que se producían 0,3 casos de afectación hepática por cada 10.000 prescripciones de amoxicilina en monoterapia en comparación con los 1,7 casos por cada 10.000 prescripciones con la combinación amoxicilina más ácido clavulánico [8].

Varios estudios han mostrado que la reexposición a la monoterapia con amoxicilina no se asoció con recurrencia o agravación de la afectación, a diferencia de la reexposición con la terapia combinada [4].

Virtualmente el ácido clavulánico carece de actividad antibacteriana. Es un inhibidor de la betalactamasa que se

emplea para proteger a las penicilinas y cefalosporinas de las enzimas producidas por las bacterias resistentes [6].

En la práctica: amoxicilina en monoterapia siempre que sea posible. Dentro de lo posible, debe iniciarse tratamiento con amoxicilina en régimen de monoterapia, mientras que la combinación amoxicilina-clavulanato debe reservarse para casos de infección bacteriana con resistencia demostrada y la duración del tratamiento debe ser la menor posible.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescribe:

1. Prescrire Editorial Staff. “Hepatitis due to amoxicillin + clavulanic acid combination”, *Prescrire Int* 1992;1(2):74.
2. Fontana RJ et al. “Acute liver failure due to amoxicillin and amoxicillin/clavulanate”, *Dig Dis Sci* 2005;50(10):1785-1790.
3. Lucena MI et al. “Determinants of the clinical expression of amoxicillin/clavulanate hepatotoxicity: a prospective series from Spain”, *Hepatology* 2006;44(4):850-856.
4. Daghfous R et al. “Hepatite cholestatique precoce: apres prise d’amoxiciline-acide clavulanique”, *Thérapie* 2004;59(6):658-660.
5. “Amoxicillin”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press. London. www.medicinescomplete.com accessed 23 July 2007: 9 pages.
6. “Clavulanic acid”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 23 July 2007: 4 pages.
7. Thomson JA et al. “Risk factors for the development of amoxicillin-clavulanic acid associated jaundice”, *Med J Aust* 1995;162(12):638-640.
8. García Rodríguez LA et al. “Risk of acute liver injury associated with the combination of amoxicillin and clavulanic acid”, *Arch Intern Med* 1996;156:1327-1332.

Antipsicóticos clásicos: Aumento de mortalidad en ancianos con demencia

Editado por Boletín Fármacos de: AEMPS, Nota 2008/19 relativa a Antipsicóticos clásicos y aumento de la mortalidad en ancianos con demencia, 28 de noviembre de 2008, junto con la EMEA y resto de agencias europeas.

La Nota completa está disponible en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/segurid>

[ad/docs/NI_2008-19_antipsicoticos.pdf](#). Las conclusiones son:

- El uso de antipsicóticos clásicos en pacientes ancianos con demencia se asocia con un incremento de mortalidad. No se dispone de datos suficientes para establecer diferencias de riesgo entre antipsicóticos clásicos y atípicos o entre antipsicóticos individuales.
- Los datos disponibles hasta la fecha no muestran diferencias entre los antipsicóticos clásicos y los atípicos en relación a los trastornos del ritmo o los trastornos isquémicos cerebrales.

La AEMPS dará traslado de esta información a las fichas técnicas de los antipsicóticos, mediante la correspondiente actualización, para la cual indicará a las compañías farmacéuticas la información a incorporar y los plazos para llevar a cabo dicha actualización, e informará a los profesionales sanitarios de los detalles específicos de la nueva información incorporada a las fichas técnicas de estos medicamentos.

Se debe advertir, por su interés, que en la propia Nota informativa 2008/19 se menciona, como cita 6, el informe previo que la Comisión asesora del Comité de Seguridad de Medicamentos Humanos (CSMH) de la AEMPS elaboró el año pasado:

http://www.aged.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/informe_antipsicoticos_CSMH_2007.pdf

Así como el informe que ha preparado el Comité CHMP de la EMEA el pasado 20 de noviembre de 2008:

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opiniongen/Conventional_%20Antipsychotics_Article5.3-Appendix1-CHMPAR.pdf (que figura como cita 5 de la Nota 2008/19)

Bálsamo Vicks VapoRub: Peligros de usarlo en niños menores de dos años

Resumido de: María Valerio, Los peligros de usar el bálsamo Vicks VapoRub en niños menores de dos años, *El Mundo* (España), 13 de enero 2009.

Un estudio acaba de confirmar en las páginas de la revista Chest [a] lo que ya dice la etiqueta de Vicks VapoRub: este bálsamo no debería usarse en niños menores de dos años porque existe riesgo de que les provoque más problemas respiratorios de los que pretende solucionar.

A pesar de las recomendaciones, algunos padres siguen untando unas gotas de este remedio bajo la nariz de los niños para que respiren mejor durante los catarros. En el caso de los más pequeños, según advierte el nuevo trabajo, este medicamento (que se vende sin receta) puede aumentar la producción de mocos que provoquen un estrechamiento de las vías respiratorias en los niños.

Es un producto típico de autocuidados familiares. Algunos se lo administran en el cuero cabelludo, otros en el empeine

del pie, con la creencia de que al estar lejos de las vías respiratorias el riesgo es menor.

Un portavoz de la compañía, por su parte, ha declarado a Europa Press que “en España el medicamento está indicado para adultos y niños mayores de tres años”, al tiempo que ha recordado que “lleva el suficiente tiempo en el mercado con lo que tiene una seguridad probada”.

Bruce Rubin y sus colegas, firmantes del estudio, atendieron en el departamento de Pediatría de la Universidad Wake Forest (en EE.UU.) a una bebé de 18 meses que empezó a experimentar graves dificultades respiratorias después de que sus abuelos untasen un poco de bálsamo debajo de la nariz, precisamente con la intención de despejarle la nariz.

Para comprobar si el caso que habían visto podía relacionarse con el producto de Procter&Gamble, los investigadores desarrollaron varios experimentos con hurones, unos animales que según explican tienen unas vías aéreas muy parecidas en estructura y funcionamiento a los humanos.

Investigaciones en animales: Sus conclusiones, tanto “in vitro” como “in vivo”, mostraron que el descongestionante a base de mentol provoca inflamación de las vías respiratorias y estimula la producción de mocos, que se acumulan en la tráquea, impidiendo el paso normal del aire. De hecho, cuando se cultivó “in vitro” la tráquea de varios animales junto con el fármaco, la producción de mucosidad aumentó un 59% con respecto a una sustancia inactiva.

Por otro lado, cuando se aplicó directamente en ejemplares vivos, Vicks VapoRub provocó un 14% más de mocos. Además, la velocidad a la que pudo eliminar la tráquea esta sustancia se vio entorpecida un 36%, algo que se midió a través de la llamada frecuencia del movimiento de los cilios (pequeños pelillos que limpian de residuos las vías respiratorias).

El bálsamo azul para desatascar la nariz fue desarrollado por Lunsford Richardson y John Farris en el año 1891; aunque fue la epidemia de gripe de 1918 la que permitió a sus fabricantes multiplicar sus ventas de 900.000 a casi tres millones de dólares en sólo un año (o, lo que es lo mismo, de €674.000 a €2,2 millones).

Según explican los autores de este trabajo, aunque se ha utilizado ampliamente desde esas fechas para aliviar los síntomas de resfriados y congestiones “existen pocos datos clínicos que avalen su uso”. En cambio, añaden, sí se han observado algunos efectos secundarios relacionados con su uso, como problemas de queratoconjuntivitis, broncoespasmos o reacciones alérgicas. “Por la inmadurez pulmonar de los niños pequeños se pueden observar reacciones a las sustancias volátiles que tiene”, añade Javier Soriano.

“Algunos de sus ingredientes, sobre todo el mentol, engañan al cerebro creando una sensación de frío que provoca un aumento del aire respirado”, explica Rubin. El resto de

elementos que completan su composición son el alcanfor y el aceite de eucalipto.

Para evitar ese riesgo en niños menores de dos años, los investigadores tienen una receta mucho más sencilla para aliviar los síntomas catarrales: “Utilizar suero salino, recurrir a una pequeña pera de plástico para quitarles los mocos, darles bebidas templadas y sopa de pollo”. Eso sí, si el pequeño muestra dificultades serias para respirar o se ahoga hay que acudir de inmediato al médico.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia al siguiente artículo: Abanses JC et al., Vicks VapoRub Induces Mucin Secretion, Decreases Ciliary Beat Frequency, and Increases Tracheal Mucus Transport in the Ferret Trachea, *Chest* 2008;135(1):143-148.

Bevacizumab (Avastin), en uso “off-label”: Se ha asociado a problemas oculares

Pharmalot, 19 de diciembre 2008

Genentech ha puesto en su página web una carta a los profesionales de la salud en la que reporta que en Canadá se ha informado de 36 casos en que el uso de Avastin ha provocado accidentes en los ojos, 32 de ellos graves. Avastin es un anticancerígeno que se ha utilizado “off label” para tratar la degeneración macular.

Esta revelación surge al año de que Genentech interrumpiera súbitamente la distribución de Avastin a las farmacias canadienses que re-empaquetaban el medicamento y lo distribuían a los oftalmólogos para tratar la degeneración macular. Genentech también produce Lucentis (ranibizumab), un producto similar que lleva menos tiempo en el mercado, y que cuesta US\$2.000 por dosis, unas 40 veces más que Avastin.

Después de mucha controversia y mala publicidad, Genentech llegó a un acuerdo con los oftalmólogos para flexibilizar las restricciones, pero no sin entrar en una gran discusión con la FDA sobre la reacción inicial de Genentech. Esta disputa con la FDA ocasionó que la comisión del Congreso de EE.UU. sobre envejecimiento y Medicare solicitase un estudio sobre los gastos en Avastin.

Los Institutos Nacionales de la Salud, por su parte, están haciendo un estudio que compara la efectividad de Avastin y de Lucentis en el tratamiento de la degeneración macular.

Bifosfonatos: Problemas de mandíbula y cáncer de esófago

Editado por Boletín Fármacos

Según informa el Washington Post [1], la proporción de mujeres que recibieron tratamiento con medicamentos

contra la osteoporosis y que desarrollaron un problema de mandíbula es superior a lo que se pensaba.

Hasta ahora se creía que el número de personas en riesgo de desarrollar osteonecrosis de mandíbula por consumir bifosfonatos era mínimo, aunque la proporción era mayor entre los que recibieron ese tratamiento por vía endovenosa.

Según el Dr. Sedghizadeh de la escuela de dentistas de la Universidad de Southern California, están identificando entre uno y cuatro casos por semana mientras que en el pasado veían un caso por semana. Esto los llevó a hacer un estudio que se publicó en el primer número de 2009 de la Revista de la Asociación Americana de Dentistas.

El Dr. James Liu, jefe de obstetricia y ginecología de los hospitales universitarios de Cleveland, dijo refiriéndose a este hallazgo “esto no significa que las mujeres deban dejar de tomar el medicamento, lo que quiere decir es que los efectos adversos se presentan con mayor frecuencia de la esperada.”

El consumo de bifosfonatos también se ha asociado a fibrilación auricular, esofagitis, fracturas del fémur y enfermedad inflamatoria de los ojos.

Los investigadores de la Universidad de California documentaron que de las 208 pacientes de su clínica que consumen alendronato (Fosamax), nueve presentaban osteonecrosis de mandíbula, es decir una prevalencia del 4%. Todas estas pacientes habían recibido algún tipo de tratamiento dental.

Se documentaron casos de osteonecrosis en mujeres que solo habían recibido tratamiento durante un año, y generalmente se manifestaba después de una extracción dental. El autor del estudio desconoce las razones por las que la osteonecrosis afecta solo a la mandíbula pero especula que podría deberse a que las bacterias pueden adherirse fácilmente a ese hueso después de una extracción dental.

Por otra parte, Gene Emory [2] informa que según un experto de la FDA, los bifosfonatos podrían aumentar el riesgo de cáncer de esófago.

En una carta al NEJM, Wyasowski, de la división de estudios de riesgo de medicamentos de la FDA, dijo que la FDA ha recibido desde que en 1995 se empezó a comercializar el Fosamax (alendronato) hasta la fecha 23 informes de pacientes que desarrollaron tumores esofágicos, ocho de ellas han muerto. En el caso típico, las pacientes desarrollan el cáncer a los dos años de haber empezado el tratamiento.

En Europa y Japón se han detectado 21 casos de cáncer de esófago que involucran a Fosamax, y seis a Actonel (risedronato), Didronel (etidronato) y Boniva (ibandronato). Seis de estos pacientes han muerto.

La esofagitis es un efecto adverso conocido de estos medicamentos, y es la razón por la que las pacientes deben permanecer erguidas al menos media hora después e ingerirlos.

Los médicos no deberían prescribir estos medicamentos a pacientes con esófago de Barrett, un problema frecuente en personas con reflujo gastroesofágico, que también acarrea mayor riesgo de cáncer.

Referencias:

1. Gardner A, Study Links Osteoporosis Drugs to Jaw Trouble, *HealthDay Reporter / Washington Post*, 1º de enero de 2009; y que hace referencia al siguiente artículo: Sedghizadeh P et al., Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw. An institutional inquiry, *J Am Dent Assoc* 2008;140(1):1:61-66.
2. Emery G, Esophageal cancer linked to osteoporosis drugs, *Reuters*, 31 de diciembre de 2008; y que hace referencia a al siguiente artículo: Wyasowski DK, Reports of Esophageal Cancer with Oral Bisphosphonate Use, *NEJM* 2009;360(1):89-90, disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/360/1/89?query=TOC>

Erlotinib, en insuficiencia hepática moderada: Alto riesgo de reacciones adversas graves y fatales

Mensaje enviado por Diego Cano Blanquer a *Hemos Leído*, 26 de diciembre 2008.

Hoffmann-La Roche, titular de la comercialización del antitumoral Erlotinib (Tarceva) ha comunicado a las autoridades sanitarias canadienses los resultados de un estudio farmacocinético en pacientes con tumores sólidos avanzados e insuficiencia hepática moderada, frente a pacientes con función hepática normal.

Se constata la alta toxicidad hepática del erlonitib ya que 10 de los 15 pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh 7-9) fallecieron durante el tratamiento o al cabo de 30 días tras la última dosis. Antes de un mes tras el inicio del tratamiento fallecieron 5 pacientes y en 2 casos el desenlace se produjo por fallo hepático, incluyendo un síndrome hepatorenal.

Estos datos cuestionarían la fiabilidad del valor Child-Pugh 7-9 que establece la ficha técnica como referencia para estimar como moderada una insuficiencia hepática. Concretamente, en el estudio se comprobó que en 6 de los 10 pacientes fallecidos el valor basal de la bilirrubina total era >3 veces el límite de normalidad, lo que se correlacionaría con un daño hepático más bien grave y sugiere que el índice Child-Pugh subestimaría el riesgo hepático en pacientes con tumores sólidos avanzados. En estos casos es frecuente la afectación hepática como consecuencia de metástasis, hepatocarcinomas o colangiocarcinomas y podría comprometer seriamente la

eliminación del fármaco, que se produce básicamente por excreción biliar y metabolismo hepático.

El informe del titular de la comercialización refuerza la advertencia de reducir la dosis en caso de insuficiencia hepática moderada, tanto si es por enfermedad previa como por la administración concomitante de otros fármacos hepatotóxicos y extremar los controles analíticos. Recuerda, por último, que en caso de insuficiencia hepática grave no hay estudios que avalen en ningún caso la seguridad del erlonitib.

Para más información:

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/index-eng.php
http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mpps/medeff/advisories-avis/public/_2008/index-eng.php

Esteroides inhalados y nasales: Trastornos mentales

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(288):749.

- Algunos efectos adversos conocidos de los esteroides orales e inyectables son depresión, manía, euforia y delirios.

La administración por vía inhalada o nasal no previene contra complicaciones sistémicas de la terapia con esteroides. Se han notificado casos de insuficiencia adrenal aguda, en ocasiones con consecuencias clínicas graves como hipoglucemia o coma, en pacientes bajo tratamiento con esteroides inhalados, especialmente en niños que recibieron altas dosis de fluticasona [1]. Asimismo se han notificado casos de hipercorticismismo en pacientes tratados con esteroides administrados por vía inhalada o nasal [2].

Los trastornos mentales también son efectos adversos conocidos de los esteroides orales e inyectables. Entre ellos se incluyen depresión, manía, euforia y delirios [3,4].

Estos efectos adversos también se han notificados con esteroides administrados por vía inhalada y nasal.

Trastornos mentales en niños con fluticasona inhalada. En enero de 2007, Lareb, el Centro de Farmacovigilancia de los Países Bajos, notificó 17 casos de trastornos mentales en niños con edades comprendidas entre 1 mes y 1 año, los cuales recibieron tratamiento con fluticasona inhalada, en monoterapia en 13 casos y en terapia combinada con salmeterol en 4 casos [5]. Entre los efectos adversos se incluyeron: insomnio (2 casos), agitación (4 casos), agresividad (7 casos), ansiedad (2 casos), hiperactividad (4 casos) y comportamiento anormal (3 casos). En 11 casos los síntomas desaparecieron cuando se interrumpió el tratamiento con fluticasona. Solamente se produjo un caso de reexposición positiva con fluticasona.

Adultos y administración nasal. Un equipo clínico analizó 383 efectos adversos neuropsiquiátricos mencionados en la

base de datos del Centro de Control de Uppsala (un centro colaborador de la OMS para el monitoreo de los medicamentos en el mundo), que incluía casos de pacientes entre 2 y 92 años que recibieron tratamiento con un esteroide nasal [6]. Los efectos adversos incluyeron: insomnio, nerviosismo, depresión, confusión, ansiedad, agitación y labilidad emocional. Los esteroides implicados fueron fluticasona, beclometasona, mometasona y budesonida.

En 87 casos los síntomas desaparecieron tras retirar el esteroide. Los pacientes fueron expuestos de nuevo al esteroide en 34 casos y los síntomas se repitieron en 25 de estos pacientes [6].

Un motivo más para una selección cuidadosa de la dosis. Los trastornos neuropsiquiátricos pueden reducir el beneficio esperado del tratamiento por vía inhalada y nasal con esteroides, especialmente cuando estos fármacos se emplean para el tratamiento de enfermedades inocuas como la rinitis alérgica. El procedimiento más adecuado incluye informar a los pacientes (o padres), limitar el régimen de dosis al mínimo aceptable, vigilar los cambios conductuales y considerar la opción de relación causal con el fármaco.

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescrire:

1. Prescrire Rédaction “Corticoides inhalés et insuffisance surrénale aigue”, *Rev Prescrire* 2003;23(240):435.
2. Prescrire Rédaction “Hypercorticisme par interaction corticoïde inhalé + inhibiteur de la protéase du HIV”, *Rev Prescrire* 2004;24(250):350-351.
3. “Corticosteroids. Effects on mental state”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press. London. www.medicinescomplete.com accessed 23 July 2007:1 page.
4. Stuart FA et al. “Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents”, *Arch Dis Child* 2005;90(5):500-506.
5. Lareb “Fluticasone inhalation and behavioural changes in children” January 2007. www.lareb.nl accessed 10 February 2007:5 pages.
6. Pokladnikova J et al. “Intranasal corticosteroids and psychiatric disorders”, *Drug Saf* 2006;29(10):960.

Fluoroquinolonas: Efectos adversos psiquiátricos

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(284):433

- En Francia, entre 1985 y 2002, se notificaron 590 casos de efectos adversos psiquiátricos en pacientes bajo tratamiento con fluoroquinolonas, principalmente casos de confusión, alucinaciones, agitación, delirio, insomnio y somnolencia. Este riesgo es aparentemente mayor en personas de edad avanzada.
- Los casos incluyeron todas las fluoroquinolonas disponibles en el mercado y, en la mayoría de los casos,

eran de administración por vía oral.

- La dosis del tratamiento con fluoroquinolonas debe reducirse en caso de insuficiencia renal. La fórmula Cockcroft se utiliza para obtener el aclaramiento de creatinina a partir de los niveles de creatinina en plasma.

En Francia, las fluoroquinolonas constituyen la familia de fármacos no-psicotrópicos que con mayor frecuencia están implicados en la aparición de efectos adversos psiquiátricos.

El centro de farmacovigilancia regional de Burdeos publicó una revisión de 590 reacciones adversas de tipo psiquiátrico a las fluoroquinolonas que tuvieron lugar entre 1985 y 2002, según los datos recogidos en las bases de datos de farmacovigilancia [1].

Los pacientes afectados fueron 273 hombres y 316 mujeres (en uno de los casos no se especificó el sexo). La edad media fue de 66 años.

Entre los informes referentes a las fluoroquinolonas, el 7,4% de los casos incluyeron efectos adversos psiquiátricos, en comparación con el 2,6% para el resto de antibióticos en conjunto (más de 38.000 casos).

Confusión, alucinaciones, agitación, delirio, etc. Los principales efectos adversos de tipo psiquiátrico fueron confusión (51%), alucinaciones (27%), agitación (13%), delirios (12%), insomnio (8%) y somnolencia (4%).

Otros efectos adversos menos frecuentes incluyeron: amnesia (16 casos), ansiedad (11 casos), manía (9 casos), trastornos mentales (7 casos), depresión (6 casos) y trastornos de la personalidad (6 casos).

Las reacciones fueron graves en el 21,7% de los casos, los cuales requirieron hospitalización o prolongación de la estancia hospitalaria. No se especificó la gravedad en el 42,5% de los casos.

El tratamiento con fluoroquinolonas se interrumpió en el 54,7% de los casos y normalmente los trastornos desaparecieron tras el cese del tratamiento. Se produjeron 11 fallecimientos, uno de ellos atribuido a problemas psiquiátricos: una mujer de 92 años se suicidó tras tomar 800mg/día de pefloxacino por vía oral durante 24 horas.

En 5 casos se reinició el tratamiento con fluoroquinolonas y los efectos adversos volvieron a aparecer (reexposición al fármaco).

Casos con todas las fluoroquinolonas. La frecuencia de los casos notificados de reacciones farmacológicas adversas y la falta de datos sobre el consumo y las tasas de exposición no es posible comparar los riesgos de cada uno de los fármacos por separado. No obstante, ofloxacino estaba implicado en el 28% de los casos, pefloxacino en el 27,5%, ciprofloxacino en el 24,6%, norfloxacino en el 18,5%, levofloxacino en el 1,2%, esparfloxacino en el 0,8%,

enoxacino en el 0,7% y lomefloxacino en el 0,7% [a].

El tratamiento con fluoroquinolonas se administró por vía oral en el 75,3% de los casos, por vía intravenosa en el 24,6%, y como colirio ocular en un caso.

Los trastornos psiquiátricos son efectos adversos conocidos de las fluoroquinolonas, además de los trastornos neurológicos (incluyendo crisis comiciales) también producen fotosensibilidad, trastornos tendinosos y arritmias cardíacas (relacionadas con la prolongación del intervalo QT). Debido al riesgo de trastornos articulares en niños pequeños se debe limitar la exposición a las fluoroquinolonas, tanto en el embarazo como durante el crecimiento [2].

En la práctica. Estos casos sugieren que debe considerarse detenidamente cada prescripción de fármacos de la familia de las fluoroquinolonas, incluso los de administración por vía oral [b]. La mayoría de fluoroquinolonas se eliminan por vía renal y sus efectos adversos normalmente son dosis dependientes. Por lo tanto, debe adaptarse la dosis al estado renal, especialmente en pacientes de edad avanzada. La fórmula de Cockcroft se usa para estimar el aclaramiento de creatinina a partir de los niveles de creatinina en plasma.

Notas:

- La comercialización en Francia de moxifloxacino comenzó en el año 2002, demasiado reciente para su consideración para este estudio [ref. 3].
- En la 28ª Conferencia Anual sobre Farmacovigilancia en Francia, en abril de 2007, los centros de farmacovigilancia regionales en Nantes y Montpellier presentaron un breve informe de los 258 casos recibidos en el periodo 2002-2006; sus datos confirmaron los resultados principales de la revisión correspondiente al periodo 1985-2002 [ref. 4].

Referencias seleccionadas de la búsqueda bibliográfica de Prescribe:

- Doussau de Bazignan A et al. “Effets indésirables psychiatriques des fluoroquinolones: cas notifiés a la pharmacovigilance française”, *Rev Med Interne* 2006;27(6):448-452.
- Prescrire Redaction “Profil d’effets indésirables: les fluoroquinolones”, *Rev Prescrire* 2002;22(231):610-611.
- Prescrire International Staff “Monofloxacin”, *Prescrire Int* 2002;11(62):168-169.
- Cliffolleau A et al. “Fluoroquinolone psychiatric adverse effects: review of French pharmacovigilance database” 11º Congrès Annuel de la Société Française de pharmacovigilance, Toulouse: 11-13 April 2007, *Fundamental Clin Pharmacol* 2007;21(suppl. I):61 (abstract 300).

Formoterol y salmeterol (β -adrenérgicos de larga duración, LABA) para tratamiento del asma: Comité de experto sugiere suspensión como monoterapia, EE.UU.
Editado por Boletín Fármacos

El Comité de expertos de la FDA decidió el 11 de diciembre de 2008 recomendar la suspensión de la autorización de las especialidades con β -adrenérgicos de larga duración (LABA) formoterol (Foradil) o salmeterol (Serevent) solos como monoterapia, en el tratamiento del asma, manteniendo las presentaciones que combinan un corticoide inhalado con un LABA (Advair [salmeterol y fluticasona] y Symbicort [formoterol y budesonida]). Ambos medicamentos permanecerán en el mercado para tratar los trastornos relacionados con la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Se calcula que entre el 5 y 6% de la población estadounidense es asmática y un 60-70% de ellos requieren tratamiento. En el 2007 las ventas de Serevent alcanzaron \$538 millones y las de Foradil fueron de \$362 millones. Durante los primeros nueve meses de 2008, las ventas de Advair fueron de \$5.660 millones y las de Symbicort de \$209 millones.

En los pacientes asmáticos se produce una inflamación del músculo liso de las vías respiratorias, lo cual provoca que estas se estrechen y el paciente experimenta síntomas como tos, sibilancias, presión en el pecho y falta de aire.

Los β -adrenérgicos actúan relajando el músculo, con lo cual se alivian los síntomas pero no se trata la causa subyacente y se ha observado que cuando estos medicamentos no se acompañan de un corticoesteroide inhalado, pueden incrementar el riesgo de muerte. Muchos pacientes al tomar el β -adrenérgico ven aliviados sus síntomas y dejan de tomar el esteroide que es lo que ayuda a desinflamar las vías respiratorias.

Un ensayo de posmercado realizado por GlaxoSmithKline, fabricante de salmeterol, mostró un aumento estadísticamente significativo de muertes relacionadas con asma (cuatro veces más que con un placebo), de muertes relacionadas con problemas respiratorios (cerca del doble) y de muertes por varias causas (casi el doble). Las exacerbaciones fueron particularmente pronunciadas entre los negros. Por eso, el ensayo se suspendió anticipadamente. En 2003, la empresa incorporó los resultados preliminares a las etiquetas de Serevent y Advair (Gardner, 2008).

De la misma manera, las pruebas con formoterol realizadas por el fabricante, Novartis Pharmaceuticals, hallaron exacerbaciones en quienes tomaban la dosis alta (24 microgramos). Por eso, la única dosis aprobada para comercialización en EE.UU. es de 12 microgramos cada 12 horas (Gardner, 2008).

Las etiquetas de Serevent y Foradil indican que tienen que utilizarse con corticoides y los expertos de seguridad de la FDA habían recomendado que se aumentasen las restricciones para los cuatro fármacos (Foradil, Serevent,

Symbicort y Advair), entre las cuales se encontraba la de no usarlos para el tratamiento del asma en los niños. Los especialistas en vías respiratorias de la agencia no estuvieron de acuerdo, afirmando que el riesgo era manejable. Al ver que sus propios expertos no lograban ponerse de acuerdo, la FDA convocó un panel inusitadamente grande de casi 30 asesores independientes.

Los panelistas recomendaron unánimemente que se continuara usando Advair (por un votación de 27 a 0) y Symbicort (26 a 0) en el caso de los adultos. En el caso del Foradil hubo 18 votos por “no” y nueve por “sí” -un voto por “no” significa que los riesgos son mayores que los beneficios- en tanto que en el del Serevent los votos negativos aventajaron a los positivos 17 a 10.

La cuestión de si debería usarse Advair y Symbicort en niños y adolescentes provocó votaciones más cautelosas. Un análisis de la FDA presentado en la reunión afirmaba que los riesgos eran mayores para los niños. Advair está aprobado para niños de cuatro años en adelante, y Symbicort para jóvenes de al menos 12 años. Para el grupo de menor edad, el voto sobre Advair fue de 13 a 11, con tres abstenciones; para los adolescentes se aprobó por 23 votos contra 3. El Symbicort no debe usarse en niños y se aprobó su utilización en adolescentes por 20 a cinco, con dos abstenciones.

Los médicos que tratan a niños asmáticos que no pueden controlarla con dosis bajas de esteroides tienen que escoger entre aumentar la dosis de esteroides (lo que puede atrasar el crecimiento, aumenta la vulnerabilidad a infecciones y puede acarrear cambios en la piel, ojos y huesos) o añadir un β -adrenérgico, con lo que aumenta ligeramente el riesgo de muerte.

Los pacientes no deben dejar de usar ninguno de estos fármacos sin consultarlo primero con su médico, dijo el Dr. John Jenkins, director de la oficina de nuevos medicamentos de la FDA.

Los interesados pueden consultar el informe previo en: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-01-FDA.pdf>. O las alegaciones presentadas por los tres fabricantes de LABAs:

- GlaxoSmithKline en:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-04-GSK.pdf>

- Novartis en:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-02-Novartis.pdf>

- AstraZeneca en:

<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4398b1-03-AstraZeneca.pdf>

Bibliografía:

- Alonso-Zaldivar R Recomiendan retirar dos fármacos contra el asma (beta agonistas de acción prolongada) de efecto extendido, *El Nuevo Herald / AP*, 12 de diciembre de 2008.

- FDA y β -adrenérgicos de larga duración, *Hemos leído...*, 15 de diciembre 2008.
- Gardner A, Según un panel de la FDA, los medicamentos para el asma deben permanecer en el mercado, *HealthDay* (traducido por HispaniCare), 13 de julio de 2008.
- Harris G, FDA Panel Votes to Ban Asthma Drugs, *The New York Times*, December 12, 2008, <http://www.nytimes.com/pages/health/index.html>
- Reguladores sanitarios evalúan la medida ante el aumento de muertes entre consumidores, *La Jornada* (México), 6 de diciembre de 2008.

Rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos):

Aumentarían el riesgo de fracturas en las mujeres

Editado por Boletín fármacos de: De Martos, Cristina. El antidiabético Avandia duplica el riesgo de fracturas en mujeres: podrían haberse evitado 30.000 casos, *El Mundo.es* (España), 10 de diciembre de 2008.

Según una revisión de estudios, rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos), dos fármacos empleados en el tratamiento de la diabetes tipo 2, debilitan los huesos en las mujeres. A tenor de los resultados, sugieren los autores, “las agencias reguladoras deberían restringir el uso de las tiazolidinedionas [familia a la que pertenecen ambos] en pacientes diabéticas con riesgo de fracturas” [a].

Trece millones de personas seguían un tratamiento con Avandia contra la diabetes tipo 2 en 2007, cuando la revista *The New England Journal of Medicine* publicó un estudio que relacionaba la ingesta de este antidiabético oral con un aumento del riesgo de infarto. Desde entonces, la literatura científica sobre la seguridad de la rosiglitazona, y la polémica, ha ido creciendo.

Una de las preocupaciones es su efecto nocivo sobre el hueso. Este hecho, que salió por primera vez a la luz a finales de 2006, había pasado a un segundo plano. En los últimos meses, sin embargo, varios ensayos clínicos se han centrado en el riesgo de fracturas asociado al tratamiento a largo plazo con tiazolidinedionas.

“Cuando iniciamos este estudio, sabíamos que existía un vínculo entre estos fármacos y el riesgo de fracturas. No obstante, la magnitud de ese riesgo no había sido evaluada”, ha explicado uno de los autores, Sonal Singh, especialista en medicina interna en la Universidad Wake Forest (EE.UU.).

Él y sus colegas revisaron los datos de 10 trabajos sobre rosiglitazona y pioglitazona y descubrieron que “estos agentes duplican el riesgo de fracturas en mujeres con diabetes tipo 2”, añade Singh, en tratamiento con tiazolidinedionas durante un mínimo de 12 meses. Estos fármacos provocaban también un descenso en la densidad de masa ósea de la columna lumbar y la cadera. En los hombres no se observó ninguna de estas circunstancias.

Cambios en el metabolismo de los huesos

En términos generales, según estos resultados, entre las mujeres de edades cercanas a los 70 años que usen estos antidiabéticos se producirá una fractura de más por cada 21 pacientes. En el caso de las postmenopáusicas jóvenes (en sus 50), ocurrirá una fractura extra por cada 55 mujeres.

Con el consiguiente impacto para la salud pública. Los cálculos elaborados en este estudio, publicado en Canadian Medical Association Journal, señalan que en 2006 el tratamiento con tiazolidinedionas provocó un exceso de 30.000 fracturas en EE.UU., que podrían haberse evitado con el uso de otros antidiabéticos (metformina, sulfonilureas).

A falta de más investigaciones, los autores sostienen la teoría de que estos fármacos incrementan la adiposidad de la médula ósea al disminuir la actividad de los osteoblastos (células que sintetizan el hueso nuevo). Es probable, además, que estimulen la acción de los osteoclastos, las células que destruyen hueso.

Nota de los editores:

- a. Refiere al siguiente artículo: Loke YK et al., Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis, *CMAJ* 2009;180:32-39. Artículo completo disponible en: <http://www.cmaj.ca/cgi/content/full/180/1/32>

Precauciones

Corticoides inhalados en la EPOC: No siempre y no todos

Editado por Boletín Fármacos

Se han conocido los resultados de un metanálisis de los ensayos clínicos controlados, aleatorios y de doble ciego publicados antes del 9 de febrero de 2008 que compararon el uso de corticoides inhalados -durante al menos seis meses- con el tratamiento sin corticoides inhalados de pacientes con EPOC. Los resultados del estudio indican que el uso de corticoesteroides inhalados (budonida, triamcinolona, fluticasona) en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) no mejora las tasas de supervivencia y aumenta el riesgo de neumonías [1].

Los autores identificaron 11 ensayos clínicos controlados que cumplieron con los criterios de inclusión y que involucraron a un total de 14.426 pacientes. Los resultados indican que al año de seguimiento, los estudios que midieron mortalidad no detectaron diferencias en los índices de mortalidad por todas las causas (128 muertes entre 4.636 personas en el grupo tratado y 148 entre 4597 en el grupo control RR= 0,86; IC 95%:0,68-1,09; P = ,20). Si se detectó un aumento significativo en la incidencia de neumonías entre los pacientes tratados (777 casos entre 5.405 pacientes tratados y 561 entre 5.371 en el grupo control; RR= 1,34; IC 95%: 1,03-1,75; P = ,03). En el análisis por subgrupos se observó que el riesgo de neumonía aumentaba al aumentar la dosis de corticoides (RR=1,46; IC95%:1,10-1,92; P = ,008), cuando los corticoides se administraban durante periodos cortos de tiempo (RR=2,12; IC 95%: 1,47-3,05; P < .001), cuando el paciente tenía niveles más bajos de volumen espiratorio forzado durante la primera y segunda expiración (RR=1,90; IC 95%:1,26-2,85; P = ,002) y cuando se combinaba la terapia con corticoides con un broncodilatador (RR=1,57; IC95%: 1,35-1,82; P < .001).

El mensaje para los médicos es que hay que valorar al paciente antes de prescribir corticoides inhalados. Si el paciente presenta una sintomatología florida, otros estudios han llegado a la conclusión de que los corticoides inhalados

pueden ser útiles. Sin embargo, si el paciente tiene poca sintomatología y está en riesgo de desarrollar una infección pulmonar es mejor no prescribir corticoides [2].

Referencias:

1. Drummond MB et al., Inhaled Corticosteroids in Patients With Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA* 2008;300(20):2407-2416.
2. Inhaled steroids up pneumonia risk in lung ailment, *Reuters*, 25 de noviembre de 2008.

Estatinas: No se recomiendan en mujeres embarazadas

Diario Médico, 11 de diciembre de 2008

Las mujeres embarazadas deben frenar la terapia con estatinas. Así lo afirman investigadores del Hospital de Manchester que han comprobado que tanto las estatinas hidrosolubles como las liposolubles afectan al desarrollo placentario.

Durante 2007, investigadores de la Universidad de Manchester, en el Reino Unido, analizaron el riesgo de malformaciones congénitas en niños de madres que seguían un tratamiento con estatinas durante la gestación. Los investigadores han visto que las estatinas hidrofílicas, como la pravastatina, también afectan al desarrollo placentario, lo que puede dificultar el embarazo.

“El incremento rápido de la obesidad y de la diabetes tipo 2 ha aumentado en las personas que siguen un tratamiento con estatinas para reducir sus niveles de colesterol”, ha afirmado Melissa Westwood, endocrinóloga del Centro de Investigación Fetal y Maternal del St. Mary Hospital, en Manchester. “Estos fármacos también se prescriben en mujeres en edad reproductiva; sin embargo, la acción de estos fármacos no se limita a la regulación de los niveles de colesterol, sino que afecta además a la producción de otros elementos que intervienen en la formación fetal”.

El estudio ha analizado el papel de los estatinas lipofílicas e hidrofílicas en los sistemas que ayudan a una buena función de la placenta, que es vital en el desarrollo del feto.

El trabajo, que ha sido financiado por el Biological Sciences Research Council, ha utilizado un modelo de tejido placentario que puede mantenerse viable fuera del organismo varios días. Con este tejido se han analizado los efectos de dos estatinas (una liposoluble y otra hidrosoluble). Como se esperaba, la estatina liposoluble (cerivastatina) redujo el crecimiento de la placenta; sin embargo, sucedió lo mismo con la hidrosoluble (pravastatina), algo que no se esperaba.

“Se ha visto que los efectos de las estatinas sobre la placenta no dependen de si tienen o no capacidad para ser disueltas en grasa como antes se pensaba”, afirma Westwood, que ha publicado los resultados de su estudio en *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. “Hasta ahora no se había documentado un aumento de los problemas en el crecimiento de la placenta tras el consumo de estatinas hidrosolubles, algo que muestran nuestros datos. Tras esta investigación recomendamos a los profesionales que no prescriban ninguna clase de estatina a las mujeres en edad fértil si piensan quedarse embarazadas, ni tampoco lo hagan en gestantes”.

Natalizumab (Tysabri): Podría estar asociado a infección cerebral grave

Maggie Fox (editada en español por Ana Laura Mitidieri), *Reuters*, 16 de diciembre de 2008.

El medicamento popular contra la esclerosis múltiple (EM) natalizumab (llamado Tysabri) parece generar en algunas personas una extraña infección cerebral, al suprimir células del sistema inmune en el cerebro.

Los investigadores, que realizaron la autopsia de un paciente con EM que murió mientras era tratado con el fármaco, indicaron que sería posible utilizar de forma más segura el medicamento haciendo que los pacientes se tomen “vacaciones” del tratamiento de vez en cuando. Ese descanso permitirá que se recupere la protección inmunológica del cerebro.

Tysabri, fabricado por Biogen Idec Inc y Elan Corp de Irlanda, puede causar una infección cerebral grave llamada leucoencefalopatía multifocal progresiva o LMP.

Este medicamento fue retirado del mercado justo después de su lanzamiento en el 2004, pero luego comenzó a comercializarse nuevamente en el 2006 porque existían muy pocas alternativas para los pacientes con EM.

El lunes, Biogen informó el cuarto caso de LMP en este año. Se trata de un paciente europeo que había estado tomando exclusivamente Tysabri durante 26 meses.

“Debería evaluarse en ensayos clínicos controlados si otros tratamientos distintos a los prolongados y sin interrupción beneficiarían o no a los pacientes con EM”, dijo en un comunicado el Dr. Olaf Stuve, neurólogo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Texas, en Dallas.

El envase de Tysabri advierte que los pacientes que consumen la medicación tienen un riesgo de uno en 1.000 de desarrollar LMP.

En un artículo publicado en *Archives of Neurology*, Stuve y sus colegas indicaron que hallaron cantidades muy bajas de las células inmunes CD4 T en y alrededor de los vasos sanguíneos cerebrales del paciente. “Natalizumab es muy efectivo para mantener fuera del cerebro a las células causantes de la inflamación, lo que permite reducir el daño de la EM”, agregó Stuve en un comunicado. Pero al hacerlo, en algunas personas promueve la infección. Stuve dijo que los médicos deberían mirar los bioindicadores de las personas que podrían estar desarrollando el síndrome, para que se les pueda retirar el tratamiento a tiempo.

“Es un medicamento muy efectivo y está claro que la gran mayoría de los pacientes se está beneficiando mucho con su uso”, manifestó Stuve, quien indicó que unas 43.000 personas habían tomado natalizumab desde el 2006.

La esclerosis múltiple es una enfermedad autoinmune en la cual el cuerpo ataca por error la cubierta grasa de mielina que rodea a las células nerviosas. La empresa señala que el fármaco produjo en los ensayos clínicos una reducción del 68% en las recaídas.

Nota de los editores:

- Ver también: “Natalizumab, para esclerosis múltiple: Arriesgada aprobación de comercialización” en la Sección Advertien del Boletín Fármacos 2008;11(5), material traducido de *Rev Prescrire* 2007;27(285):494-7.

Productos para perder peso: FDA señala peligro por contener ingredientes farmacéuticos no declarados, EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: *RedSaf.org/EFE*, 23 de diciembre 2008.

La FDA emitió una advertencia a los consumidores de los riesgos de consumir más de 25 productos para perder peso que pueden ser dañinos para la salud. Estos productos “contienen ingredientes farmacéuticos no declarados que pueden poner en riesgo la salud de los consumidores”.

Un análisis de la FDA determinó que algunos de esos ingredientes activos contienen sustancias bajo estricto control de las autoridades federales o que no está permitida su venta en EE.UU. Una de las sustancias, por ejemplo, se ha aprobado para el tratamiento de convulsiones pero no para la pérdida de peso, mientras que otra se utiliza comúnmente en experimentos químicos y se sospecha que produce cáncer. Otro de los ingredientes, rimonobant, se

utiliza en Europa pero no ha sido aprobado para su consumo en EE.UU. porque ha sido vinculado con un mayor riesgo de depresión y pensamientos suicidas, además de que ha sido vinculado con cinco muertes y 720 “casos adversos” en Europa en los últimos años. Algunos de los efectos de la sibutramina, otra de las sustancias encontradas en estos productos, son alta presión arterial, convulsiones, taquicardia, palpitaciones, ataques cardíacos y derrames.

“Algunas cantidades de estos ingredientes farmacéuticos activos exceden con creces los niveles recomendados por la FDA, lo que pone en peligro la salud de los consumidores”, informó la agencia que controla los fármacos y alimentos en EE.UU.

Estos productos para la pérdida de peso, continuó el comunicado, se venden al público como “complementos dietéticos” y se consiguen en varios sitios de internet y en algunas tiendas. Parte del problema es que algunos de estos productos aseguran en sus etiquetas que son “naturales” o que sólo contienen ingredientes a bases de “hierbas”, pero en realidad contienen ingredientes potencialmente dañinos que no han sido incluidos en las etiquetas o propaganda publicitaria.

El listado de productos que publica la FDA se puede consultar en la dirección:
<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01933.html>

Si los consumidores han comenzado a ingerir estos productos, la agencia recomendó que de inmediato dejen de utilizarlos y consulten a su médico si quieren perder peso adecuadamente.

Tinzaparina (Innohep) y muerte

FDA, diciembre 2008

La FDA informa que el laboratorio Celgene difundió una carta “Querido Profesional de la Salud” describiendo un ensayo clínico controlado que sugiere que la tinzaparina (Innohep) podría acarrear mayor riesgo de muerte comparado con la heparina no fraccionada cuando se utiliza en el tratamiento de ancianos con insuficiencia renal.

A comienzos de diciembre la FDA había recibido información adicional del estudio Renal Insufficiency Study (IRIS) que se interrumpió en febrero de 2008 cuando el Comité de Monitoreo de Seguridad detectó un aumento de la mortalidad.

En julio de 2008, la compañía restringió el uso de tinzaparina en pacientes de 90 años o más. A la FDA le preocupaba que los datos preliminares del estudio IRIS sugirieran que el aumento del riesgo de la mortalidad no se limitaba a los pacientes de 90 años o más. Por lo tanto, solicitó que Celgene revisara la información del etiquetado de la tinzaparina y describiera mejor los resultados del estudio que sugieren que comparado a heparina no fraccionada, la tinzaparina aumenta el riesgo de muerte en los pacientes de 70 años o mayores con insuficiencia renal.

Se recomienda la consideración de alternativas a la tinzaparina cuando se brinde tratamiento a pacientes mayores de 70 años con insuficiencia renal por trombosis venosa profunda con o sin tromboembolismo pulmonar.

La carta de Celgene, disponible en: <http://tinyurl.com/8zyuwf>

Solicitud de retiro

Rosiglitazona (Avandia): Public Citizen pide a la FDA que prohíba su venta

Un grupo de consumidores busca que la FDA prohíba la venta de Avandia, *HealthDay News (traducido por Dr. Tango)*, 30 de octubre de 2008.

El medicamento para la diabetes Avandia debería prohibirse porque puede causar muertes por insuficiencia hepática y acarrear otros riesgos potencialmente letales que superan sus beneficios, dijo el grupo de defensa del consumidor Public Citizen el jueves.

“La FDA tiene en su poder evidencia inequívoca de que (Avandia) provoca una serie de toxicidades”, indicó el grupo Public Citizen en su solicitud. “Muchas de estas son de riesgo mortal, tales como males cardíacos y hepáticos”, agregó.

El grupo aseguró que se habían identificado 14 casos de insuficiencia hepática inducida por Avandia, incluidas 12 muertes. Los casos se detectaron en el sistema para reportar reacciones adversas de la FDA.

Public Citizen solicitó a la FDA la prohibición de Avandia (de nombre genérico rosiglitazona) después de que un grupo de trabajo de la Asociación Estadounidense de Diabetes y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes advirtió por unanimidad contra el uso del medicamento. La declaración del grupo de trabajo aparece en la edición actual de Diabetes Care.

“La evidencia científica contra Avandia es sobrecogedora”, advirtió el Dr. Sidney Wolfe, director del Grupo de investigación en salud de Public Citizen, en un comunicado de prensa de la organización. “La FDA debería aprovechar el impulso de estos hallazgos para actuar con rapidez y prohibir este medicamento a fin de evitar muertes y daños a la salud innecesarios”.

La toxicidad hepática es el problema más recientemente asociado a Avandia. De acuerdo con Public Citizen, el medicamento aumenta el riesgo de ataque cardíaco en casi 40%, duplica el riesgo de insuficiencia cardíaca y fracturas óseas, y eleva el riesgo de anemia y pérdida de visión por edema macular.

El uso de Avandia disminuyó después de que un estudio publicado en la *New England Journal of Medicine* en mayo de 2007 lo relacionara con un mayor riesgo (43%) de ataque cardíaco (aunque los científicos aún tratan de determinar si existe una relación directa entre la droga y los ataques cardíacos, las evidencias sólidas llevaron a la transmisión de advertencias). El número de personas que toma Avandia se redujo de un máximo de 13,2 millones en 2006 a 4,6 millones en el último año. Esto significa que aún se surten cerca de 10.000 recetas al día del medicamento, apuntó Public Citizen.

El grupo dijo que hay otros medicamentos más seguros y efectivos para la diabetes tipo 2 como metformina (nombre de marca Glucophage) y glipizida (nombre de marca Glucotrol). La pioglitazona (nombre de marca Actos) no se recomienda, porque causa casi las mismas toxicidades que Avandia, con la excepción del riesgo de ataque cardíaco.

GlaxoSmithKline es quien comercializa Avandia. En una declaración, la compañía dijo que aún no había leído la petición, pero aseguró que “no creemos que existe una conexión entre la toxicidad hepática y este medicamento”, en un declaración publicada en el *Wall Street Journal* el jueves. Avandia era seguro y eficaz cuando se usaba de forma apropiada, agregó la compañía.

Se calcula que 20,4 millones de estadounidenses tienen diabetes tipo 2, algo que puede conducir a insuficiencia renal, ceguera y enfermedad cardíaca. Alrededor del 75% de los diabéticos mueren a causa de enfermedades cardiovasculares.

En julio, un panel asesor de la FDA dijo que los medicamentos diseñados para controlar la diabetes tipo 2 deberían ser objeto de revisiones más exhaustivas para garantizar que no eleven el riesgo de problemas cardíacos. Recomendaron a todos los fabricantes de estos medicamentos que realizaran ensayos cardiovasculares a largo plazo, aunque los medicamentos no mostraran signos de problemas cardíacos en los ensayos preliminares.

La mayoría de los expertos externos del panel aseguraron también que se deberían realizar ensayos para evaluar el riesgo cardiovascular antes de la aprobación del medicamento, quizá como parte de un ensayo de fase III, para descartar cualquier riesgo cardíaco significativo. Los ensayos a largo plazo se podrían llevar a cabo una vez el medicamento llegue al mercado.

Actualmente, la FDA sólo exige que los medicamentos para la diabetes tipo 2 reduzcan el azúcar en sangre, que se cree protege a los diabéticos de los efectos debilitantes de la enfermedad.

Generales

Rimonabant: Sanofi-Aventis suspende ensayos clínicos con este producto

Editado por Boletín Fármacos de: Farmacéutica suspende ensayos de su adelgazante por riesgos psíquicos, *El Universal* (Venezuela), 5 de noviembre de 2008; Sanofi-Aventis suspende todos los ensayos clínicos con rimonabant, *El Mundo* (España), 6 de noviembre de 2008.

La compañía farmacéutica Sanofi-Aventis anunció a principios de noviembre suspendería todos los estudios clínicos que se estaban llevando a cabo actualmente con rimonabant -comercializado en Europa como Acomplia-, un fármaco para la obesidad.

En un comunicado, la compañía ha hecho pública su decisión de poner fin a “todos los programas de desarrollo clínico” relacionados con el fármaco en todas sus indicaciones. La decisión de la empresa ha sido adoptada “como resultado de las recientes solicitudes de algunas autoridades sanitarias nacionales”.

La empresa ha anunciado que, a partir de este momento, informará a los profesionales sanitarios acerca de esta decisión. “Las personas que están participando actualmente en los ensayos clínicos deben consultar con su investigador clínico, para discutir sobre el tratamiento”, ha añadido la compañía en su comunicado.

La farmacéutica ha subrayado que este anuncio no modifica las perspectivas del grupo para el año 2008.

Rimonabant fue aprobado en Europa en 2006 como coadyuvante de la dieta y el ejercicio en pacientes con sobrepeso, y se convirtió en el tercer fármaco antiobesidad en el mercado, tras orlistat y sibutramina. Esta autorización estaba, con todo, condicionada a una vigilancia post venta del producto destinada a evaluar los riesgos psiquiátricos que se habían relacionado con el fármaco. El prospecto fue modificado en varias ocasiones para advertir sobre algunas contraindicaciones y del posible riesgo de depresión y trastornos psiquiátricos. Finalmente la evaluación dio lugar a que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) pidiera el pasado mes de octubre la suspensión de la autorización de venta, al considerar que sus riesgos son superiores a sus beneficios.

Por estas mismas razones, el 13 de junio de 2007 un comité de expertos consultado por el FDA había rechazado la autorización de rimonabant.

Después del pedido de la agencia europea, Sanofi-Aventis retiró de la venta con carácter provisional este producto el pasado 23 de octubre.

Notas de los editores: En el Boletín Fármacos (BF) hemos hecho varias referencias a las advertencias sobre rimonabant: “Rimonabant: Comité de expertos no

recomienda su comercialización en EE.UU. y refuerzan contraindicaciones en la EMEA”, en la Sección Advierten BF 2007;10(4); “Rimonabant: Su uso se asocia con depresión y ansiedad”, en la Sección Advierten del BF 2008;11(1); “Sanofi-Aventis enfrenta una demanda por Acomplia (rimonabant)”, en la Sección Ética y Derecho del

BF 2008;11(2); “Rimonabant (Acomplia): Trastornos psiquiátricos asociados a su uso, España”, en la Sección Advierten del BF 2008;11(4), y “Rimonabant (Acomplia): Suspenden comercialización por trastornos psiquiátricos. EMEA, Argentina, Colombia y España”, en la Sección Advierten del BF 2008;11(5).

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

V Encuentro Internacional de Farmacovigilancia

El Encuentro se realizó en octubre de 2008 en Santiago de Cali, Colombia. El tema central fue la comunicación de riesgos asociados a los medicamentos, entendida como la divulgación de alertas sanitarias, su definición, su evaluación, y las recomendaciones sobre seguimiento a consumidores y profesionales de la salud. En el portal del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia está disponible información consolidada de resultados, impacto y evaluación del encuentro:

<http://www.cnqfcolombia.org/cms/images/users/1/Info%20FV%20PE.pdf>

European Union Network for Patient Safety

<http://www.eunetpas.eu/>

La Dirección General de Salud Pública de la Unión Europea ha puesto este año en marcha la Red Europea para la Seguridad de los Pacientes en línea con las recomendaciones de la OMS, de la World Alliance for Patient Safety. Actúa de coordinador el Haute Autorité de Santé de Francia.

Revista de revistas

Reacciones adversas a medicamentos como motivo de consulta en un servicio de atención prioritaria

Calderón-Ospina CA y Orozco-Díaz JG, *Revista de Salud Pública* 2008;10(2):315-321.

Artículo completo disponible en:

http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0124-00642008000200012&lng=en&nrm=iso&tlng=es

Objetivo: El objetivo del presente estudio consistió en determinar la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como motivo de consulta a un servicio de atención prioritaria.

Métodos: El estudio se realizó en el servicio de atención prioritaria del Centro de Atención Ambulatoria Central Luis de la ESE Luis Carlos Galán Sarmiento en Bogotá, del 20 de septiembre al 2 de octubre de 2004. Las RAM fueron identificadas por un evaluador, quien revisó todas las historias clínicas y cada vez que los médicos señalaron la

sospecha de una RAM. Los pacientes fueron contactados. La evaluación de la causalidad, prevenibilidad, y mecanismo de generación fue realizada por dos evaluadores.

Resultados: La prevalencia de RAM fue de 45 RAM en 1 395 consultas, en dos semanas (2,8 % de las consultas). El reporte espontáneo modificado permitió detectar el 26,7 % de las RAM identificadas por búsqueda activa. Del total de las RAM identificadas el 73,3 % se presentó en mujeres, 64,9 % en mayores de 60 años, 48,9 % fueron no prevenibles, 22,2 % prevenibles y 28,9 % inclasificables.

Conclusiones: Las RAM representan una proporción significativa de la consulta ambulatoria y el sistema de reporte espontáneo modificado detectó un gran porcentaje de RAM. La distribución y tipo de RAM fueron similares a las descritas en otras series. Aproximadamente 2 de cada 10 RAM pudieron haberse prevenido.

Ética y Derecho

América Latina

Argentina: Juez de Faltas suspende una campaña por considerar que maneja información confusa sobre vacuna contra HPV

Editado por Boletín Fármacos de: No siempre la mentira queda, *Página 12* (Argentina), 2 de enero de 2009

El Juez de Faltas de la ciudad de La Plata (provincia de Buenos Aires), Dante Rusconi, obligó a suspender la campaña de la Liga Argentina de Lucha contra el Cáncer (Lalcec) por considerar confusa la información que brindaba. En su sentencia, el juez sostuvo que: “La vacuna contra el HPV no exime a las mujeres de continuar con la prevención mediante el test de Papanicolaou, fundamental para prevenir los tumores causados por los otros tipos de HPV que no previene la vacuna, y aquellos causados por infección preexistente en mujeres que ya son sexualmente activas” [a].

La campaña de Lalcec estaba protagonizada por una modelo reconocida en Argentina y su hija, y auspiciada por el laboratorio Merck Sharp & Dohme. El fallo, cuya efectividad es en realidad declarativa –habida cuenta de que a principios de diciembre ordena suspender una campaña que oficialmente había finalizado a principios de noviembre–, ponía de relieve cómo un manejo confuso de la información da a entender conclusiones erróneas, como ser el hecho de que una vacuna previene efectivamente, y de manera general, contra todo cáncer de cuello de útero. El propio Rusconi, en su texto, rescata datos que proceden del mismo Ministerio de Salud de la Nación, según el cual las dos drogas que se comercializan, aun cuando sean efectivas, no previenen el cáncer, sino que sólo protegen contra dos tipos de HPV, dejando descubierto todo un espectro amplísimo responsable del 40% de los tumores.

En su momento, el laboratorio implicado (responsable de la fabricación de las vacunas en cuestión) deslindó su responsabilidad, señalando que era exclusivamente responsabilidad de Lalcec. Por su parte, Lalcec, que desde hace años se caracteriza por llevar adelante más de una campaña anual, cada una de ellas orientada a la detección, la prevención (cuando tal cosa es posible) y el tratamiento de distintos tipos de cáncer, buscó también preservarse, aunque quizá no de la manera más acertada: mediante su abogada, señaló que “en el marco de la campaña se pide la realización del Pap y se da a conocer la vacuna como un método alternativo”, y que “no se trata de una publicidad de una vacuna”.

Dos eran los sitios de internet que, sobre el final del spot televisivo, se anunciaban como posibles fuentes de consulta: uno de ellos (www.eviteelcancer.com.ar) está suspendido; el otro, en realidad de Lalcec (www.lalcec.org.ar), optó por borrar las huellas, por hacer de cuenta de que esa campaña nunca existió. Ninguna aclaración ad hoc puede encontrarse,

pedido de disculpas o similar; han dejado olvidada, sin embargo, la gacetilla con que se lanzó la campaña. ¿Cuál era, oficialmente, el lema? “Seis mujeres mueren por día en Argentina por cáncer de cuello de útero. Controlate. Vacunate”. Por si quedan dudas, en Youtube todavía puede encontrarse el spot de la tele, donde Araceli dice con claridad: “Te puede matar a vos, a ella, a mí, a nosotras. Controlate con tu médico, hoy podés vacunarte para prevenirlo” [b].

Nota de los editores:

- a. En los Juzgados de Faltas Municipales (como el que se menciona en esta noticia) se juzgan las faltas municipales. Estas faltas son determinadas por cada municipio al igual que las sanciones que les corresponden. Son verificadas por los inspectores de cada Municipio. Los Juzgados de Faltas los crean los Concejos Deliberantes. Rusconi tiene competencia en Derecho del Consumidor.
- b. Para más información sobre esta campaña y las comunicaciones institucionales que desató se puede consultar “Argentina: Críticas a campaña publicitaria de la Liga Argentina de Lucha contra el Cáncer que recomienda a las mujeres vacunarse para evitar el cáncer de cuello uterino” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2008;11(5). En el Boletín Fármacos (BF) hemos hecho referencia en varias oportunidades a las controversias planteadas respecto a esta vacuna: “Vacuna del virus del papiloma humano para los genotipos 6, 11, 16 y 18. Prevención del cáncer cervical: Gran esperanza...” y “Otras opiniones y controversias alrededor de la vacuna del virus del papiloma humano” en la Sección Advierten del BF 2007;10(5); “Vacuna para prevención de HPV (Gardasil): FDA no aprueba la ampliación del prospecto para mujeres de entre 27 a 45 años”, “Vacuna Recombinante Tetravalente frente al VPH (Gardasil): La FDA recibió 1.637 informes sobre reacciones adversas” y “La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano” todos ellos en la Sección Advierten del BF 2008;11(3); y “Vacuna del papiloma virus humano (Gardasil): Informes VAERS sobre reacciones adversas. EE.UU.” en la Sección Advierten del BF 2008;11(4); y “Alemania: Comisión STIKO recomienda vacunas pero sus miembros tienen conflictos de interés” en la Sección Ética y Derecho del BF 2008;11(4). Asimismo recomendamos consultar la siguiente web donde han ido recogiendo las distintas campañas realizadas en otros países: vicentebaos.blogspot.com/search/label/Vacunas

Brasil: Tribunal de Justicia condenó a Schering por anticonceptivo fallado

Editado por Boletín Fármacos de: Tribunal de Brasil condenó a farmacéutica Schering por falso anticonceptivo, *Globovisión/AFP*, 17 de diciembre de 2008; Schering é condenada (de novo) por anticoncepcional, *CecoVisa* (Centro Colaborador de Vigilância Sanitária, Brasil), 17 de diciembre de 2008.

El Superior Tribunal de Justicia (STJ) de Brasil anunció que el Laboratorio Schering de Brasil deberá pagar una indemnización de unos US\$29.500 a una mujer que quedó embarazada por el uso del anticonceptivo fallido Microvlar (etinilestradiol, + levonorgestrel), bautizado como “píldora de harina”.

Schering había apelado contra una decisión del Tribunal de Justicia de Sao Paulo que la responsabilizó por el embarazo no deseado a partir de material defectuoso no retirado del mercado y fijó la indemnización.

La mujer afectada había indicado que usaba el anticonceptivo desde 1984 sin problemas hasta 1998, cuando fue sorprendida por el embarazo, que le produjo trastornos psicológicos y en su vida cotidiana.

A fines de marzo de 2008, el STJ mantuvo una indemnización contra la Schering Brasil Química y Farmacéutica Ltda -rama local de la multinacional- que le obligaba a pagar un millón de reales (570.000 en esa fecha y hoy más de US\$421.900 al cambio) a mujeres que quedaron embarazadas tras usar esas píldoras anticonceptivas carentes de su principal principio activo.

Esa decisión había ratificado otra aplicada por un tribunal contra la empresa farmacéutica el 19 de febrero pasado.

En 1998 las “píldoras de harina” que estaban destinadas a probar una máquina embaladora del laboratorio fueron colocadas por error a la venta en el mercado.

Entre otros argumentos presentados por la defensa Schering indicó que había realizado entonces una recolección eficiente del mercado, con lo cual no violó los derechos del consumidor y que la aparición de píldoras sería por causa de actos delictivos de terceros.

Schering podría apelar la sentencia y para ello utilizaría tres argumentos en su defensa. La primera es que la consumidora no consiguió probar que había comprado el medicamento fallado. La segunda justificación es que la farmacia donde compró el producto no estaría en la lista de las que recibieron el medicamento con problemas. Por último, el laboratorio farmacéutico se defiende afirmando que el anticonceptivo no tiene eficacia absoluta.

En 1997, el caso "Diane 35"

El STJ ya había condenado, en 2007, al mismo laboratorio Schering a pagar una indemnización de 60.000 reales a otra mujer que quedó embarazada en 1996 mientras usaba el anticonceptivo Diane 35. En ese momento la empresa

reconoció la falla en la caja del medicamento (que traía una pastilla menos), comprometiendo la eficacia del producto. Debido a complicaciones, el bebé murió en el parto.

En aquella época, se habían notificado otros casos de irregularidades con anticonceptivos fabricados por Schering, entre ellos Diane 35. Schering reconoció haber fabricado un lote de anticonceptivo con un comprimido menos. La mujer pidió una reparación por daños materiales y morales por un valor de 500 salarios mínimos. En primera instancia los reclamos fueron negados pero después el Tribunal de Justicia de San Pablo responsabilizó a Schering y tuvo que pagarle 60.000 reales. Aún cuando había reconocido el error en el número de comprimidos, el laboratorio apeló alegando que podía haber habido un uso incorrecto por parte de la consumidora. El STJ sostuvo que, a diferencia de lo que decía Schering, la consumidora reclamaba haber quedado embarazada por un defecto del producto, lo que es responsabilidad de la empresa.

Brasil: Se reconoce la obligación de los laboratorios de seguir otorgando el tratamiento tras terminarse la investigación

Los laboratorios que hagan investigación en seres humanos serán responsables de proporcionar el medicamento que se haya desarrollado a partir de esa investigación a todos los pacientes que hayan participado en el estudio, desde que termina el estudio y hasta que el paciente deje de necesitarlo. La decisión la tomó el juez José Antônio Daltoé Cezar, de la 2ª Vara da Infância e da Juventude de Brasília, quién condenó a los laboratorios internacionales a compensar al Estado del Rio Grande do Sul por los gastos invertidos en el cuidado de Kauã de Godoy Chaves Pereira, de Canoas, RS, quién nació en agosto 2003 y ya ha muerto.

Las empresas Genzyme do Brasil Ltda., Biomarin Pharmaceutical Ltda. y Genzyme Corporation deberán pagar al estado la cantidad de 72.900 reales, cantidad que se debe ajustar y actualizar a la fecha en que se realice el pago.

En la sentencia de 156 páginas, el magistrado afirma que toda la investigación que involucre a seres humanos conlleva riesgos para la persona que participa en la investigación, y responsabilidades graves y serias para quién dirige la investigación. “La noción de que los laboratorios denunciados son responsables de seguir proporcionando el tratamiento a las personas que participaron en la investigación es intuitiva -sobre todo cuando se trata de niños- en los que se hizo investigación durante el experimento.”

El caso

Kauã, representada por su madre, enjuició al estado do Rio Grande do Sul para obligarlo a proporcionar continuamente el medicamento laronidase (Aldurazyme®). La niña era portadora de mucopolisacaridosis tipo I (MPS 1), que es una enfermedad rara, progresiva, por deficiencia de la enzima

alfa-L-iduronidasa, por lo que el paciente necesita hacer uso continuo, sin interrupciones, de la medicación.

La niña se sometió a un tratamiento experimental en el Hospital de Clínicas de Puerto Alegre. En esa época se necesitaban cerca de 12 frascos mensuales, con un costo de US\$7.200 al mes. El estudio, llamado “Programa Internacional de Acceso Caritativo” fue auspiciado por el laboratorio Biomarin/Genzyme entre marzo y agosto de 2005, y siguieron proporcionando la medicación hasta abril de 2006. Cuando dejaron de otorgar la medicación, la familia inició la acción judicial para que el estado siguiera proporcionando la medicación. El estado lo hizo pero luego reclamó al laboratorio que reembolsara el costo del medicamento.

Cuando fue llamado a testificar, el estado de RS argumentó que, según las normas éticas que se aplican a la investigación que involucra a seres humanos, la continuidad del tratamiento se debe entender como el tiempo que sea necesario. También cuestionó si es ético permitir que el laboratorio utilice a los pacientes para hacer investigación y obtener el permiso de comercialización de los medicamentos, y una vez alcanzado su objetivo abandone a los pacientes dejando que sea el sector público quien pague el costo de medicamentos muy caros.

El laboratorio dijo que Europa y EE.UU. ya habían reconocido la eficacia del medicamento, y que la investigación que se llevó a cabo en Porto Alegre no era de carácter experimental sino que era para afinar la dosis. Argumentó que la intención de los investigadores era proporcionar el tratamiento gratuitamente por un tiempo limitado, hasta que fuese posible la compra o reembolso del mismo a los pacientes, y que se había establecido poco una donación, es decir un negocio jurídico-benéfico.

Al analizar la forma de consentimiento, el Juez Daltoé Cezar concluyó que en el contrato quedaba claro que el laboratorio tenía la obligación de mantener el tratamiento al terminar la investigación: “Al terminar las 26 semanas, a los pacientes que concluyan el estudio y no falten a más de tres infusiones consecutivas (los que estuvieran recibiendo infusiones semanales) o dos infusiones consecutivas (los que estuvieran recibiendo una infusión cada dos semanas) se les ofrecerá seguir con el tratamiento con Aldurazyme.” Es decir, no se prevé que se impondrán límites al tiempo durante el cual los pacientes podrán acceder a la medicación.

Amenaza

El juez consideró como amenaza el argumento que utilizó el laboratorio al decir que de ser obligado a mantener el tratamiento se cuestionaría la realización de investigación en Brasil. “Los procesos judiciales no son el lugar adecuado para hacer amenazas de este tipo. Ciertamente, la investigación médica en seres humanos no se interrumpirá simplemente por la necesidad de cumplir con los requisitos de las normas éticas básicas y elementales” censuró. “La libertad total, como querría el laboratorio y la inexistencia de responsabilidad, no está en consonancia con un Estado

Democrático de Derecho.” Es obvio que la decisión judicial debe apegarse a la realidad, ya sea económica o relacionada con la investigación, pero no se puede aceptar que los laboratorios internacionales con ánimo de lucro, adopten posturas injustas e irresponsables con los pacientes a quienes utilizan. En el caso que nos ocupa, se trata de familias indigentes que no pueden pagar el tratamiento.

El magistrado advirtió que negar el tratamiento a la persona que ha participado en la investigación después de haber utilizado su cuerpo como “laboratorio vivo” es una falta de respeto para el paciente y una afronta a su dignidad como ser humano “y lamentablemente esto es lo que hicieron los laboratorios que forman parte de esta denuncia Biomarin/Genzyme y Genzyme de Brasil con los pacientes que participaron en la investigación que se realizó en el Hospital de Clínicas de Porto Alegre.” Además comentó que había habido mala intención en la conducta de los denunciados: “No pueden atraer a una persona, invitarla a participar en un estudio, y después de haber descubierto o mejorado el medicamento, exigir que la persona lleve a juicio al estado para que le proporcione el medicamentos que ayudó a desarrollar.”

La relación entre el investigador y el que participa en la investigación es independiente de su relación con el estado como garante de los servicios de salud de los ciudadanos. En el momento que el laboratorio propone al paciente que participe en una investigación, toma responsabilidad por el paciente, en función de las gravísimas y serias responsabilidades que acarrea el hacer estudios en seres humanos. “Esa obligación va de la mano con la actividad iniciada por el laboratorio, y no se puede compartir con nadie.”

Finalmente rechazó el argumento de que no hay ninguna norma que obligue al laboratorio a mantener el tratamiento cuando se termina la investigación, y lo fundamentó en los principios de Bioética, Bioderecho, Derecho Civil, Derecho del Consumidor, Derecho Constitucional, y Derecho de los Niños y Adolescentes.

Chile: Fiscalía Nacional Económica demandó a tres farmacias por alza concertada de precios

Editado por Boletín Fármacos

La Fiscalía Nacional Económica (FNE) demandó ante el Tribunal de Defensa de la Libre Competencia (TDLC) a las tres principales cadenas de farmacias del país -Ahumada, Cruz Verde y Salcobrand- por un alza concertada de precios en más de 200 medicamentos.

Según explicó la FNE, entre los medicamentos involucrados se encuentran anticonceptivos y productos para el tratamiento de enfermedades crónicas como la diabetes y la epilepsia.

Las alzas acordadas se produjeron a partir del mes de diciembre de 2007 hasta abril de 2008. “El alza coetánea y

paulatina daría la sensación al público de un encarecimiento generalizado de los medicamentos, diluyendo el efecto en imagen y las sospechas, a la par de permitir la extracción del mayor excedente posible de los consumidores, atendida la inevitabilidad del consumo”, explica la Fiscalía en su requerimiento [1].

Las cadenas demandadas habrían confeccionado listas de medicamentos de diversos laboratorios farmacéuticos, que presentaban problemas de rentabilidad derivados de la intensa guerra de precios que ellas habían mantenido tiempo atrás [a]. A partir de esos listados evaluaron, según la Fiscalía, cuales serían parte del acuerdo y programaron su alza [1].

Como ejemplo, menciona el caso del anticonceptivo Marvelón-20 (por 21 comprimidos) cuyo precio aumentó en un 94% en promedio en las tres cadenas de farmacias y el mismo día, esto es, el 28 de diciembre de 2007. Ese mismo día, las demandadas elevaron simultáneamente en un 61% en promedio el precio del medicamento Tobe 2,5mg (por 30 comprimidos) [1].

La fiscalía sostiene que el análisis de las alzas de precios observadas entre diciembre de 2007 y abril de 2008, dejaría en evidencia su significación, uniformidad y simultaneidad, propias del acuerdo, pues en cada ocasión se incrementó significativamente el precio, en las tres cadenas, el mismo grupo de medicamentos, en porcentajes homogéneos y hasta a idéntico precio, en el mismo día o unos pocos días después [1].

En definitiva, con el acuerdo, las cadenas acusadas habrían conseguido un monopolio del mercado que ya individualmente ostentan, y abusaron de dicho poder de manera “contumaz”. Frente a los antecedentes, la FNE solicitó multas por 20.000 unidades tributarias anuales (UTA), equivalentes a unos US\$13,4 millones para cada una

de las empresas involucradas [2]. Ahora la decisión final se encuentra en manos del Tribunal de Defensa de la Libre Competencia.

Nota de los editores:

- a. Para conocer sobre las “guerras de precios” se puede ver en el Boletín Fármacos (BF): “Farmacias chilenas abren nueva guerra de precios en el mercado local” en la Sección Economía del BF 2004;7(3); “Grandes grupos afirman que no existe colusión de precios en Chile”, en la Sección Ética y Derecho del BF 2004;7(5); “Recrudece guerra de precios en farmacias chilenas”, en la Sección Economía del BF 2005;8(1); “Las cadenas se embarcaron ahora en rebajas a genéricos”, en la Sección Farmacia y Medicamentos del BF 2005;8(2); “Farmacias frenan la guerra de precios” en la Sección Farmacia y Medicamentos del BF 2005;8(3); “Se reanuda la guerra de precios entre farmacias y se reestructura el sector” en la Sección Economía y Acceso del BF 2007;10(3); “Investigan relación comercial entre cadenas de farmacias y laboratorios farmacéuticos” en la Sección Economía y Acceso del BF 2008;11(1); “Investigan los procedimientos de fijación de precios de las cadenas de farmacia” en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización del BF 2008;11(4).

Referencias:

1. Requerimiento en contra de Farmacias Ahumada S.A., Cruz Verde S.A. y Salcobrand S.A. *Fiscalía Nacional Económica*, 9 de diciembre de 2008. Disponible en: [http://mail.fne.cl/db/jurispru.nsf/dd88a608245e9e80842573a10074dba5/3799FB327616C30A8425751B005ED42C/\\$FILE/Farmacias.pdf](http://mail.fne.cl/db/jurispru.nsf/dd88a608245e9e80842573a10074dba5/3799FB327616C30A8425751B005ED42C/$FILE/Farmacias.pdf)
2. Fiscalía Nacional Económica demandó a tres farmacias por alza concertada de precios, *Cooperativa.cl* (Chile), 10 de diciembre de 2008.

Europa

España: Según la industria farmacéutica, los contratos son el principal escollo para los ensayos clínicos

Editado por Boletín Fármacos de: Félix Espoz, Los contratos, principal escollo para los ensayos clínicos, *Correo Farmacéutico*, 20 de octubre de 2008.

La normativa europea sobre ensayos clínicos (2001/20/CE) ha agilizado en los últimos años los procesos de aprobación de solicitudes, una de las mayores demandas de la industria y de la investigación no comercial. Sin embargo, desde la industria señalan que otros aspectos aún no están resueltos y que siguen condicionando los tiempos de inicio de las investigaciones, como la tramitación de contratos. Esta es una de las principales conclusiones que se desprenden de la mesa Análisis actual de la investigación clínica de medicamentos, realizada en el marco del Symposium de la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria (AEFI), los días 16 y 17 de octubre en Zaragoza.

Existe una gran variedad de tipos de contratos; de hecho, muchos centros tienen el suyo (sólo en algunas comunidades autónomas cuentan con un modelo único), lo que repercute en los plazos de puesta en marcha y podría suponer un obstáculo para la realización de estudios por parte de las multinacionales, señaló Ana Zamora, senior manager de Clinical Operations de la multinacional Perexel.

“Esta situación no tiene mucha importancia cuando es un ensayo nacional; pasa a ser un problema con ensayos y promotores a nivel internacional”, explicó Zamora. Según la experta, una compañía que trabaja internacionalmente puede no conocer las peculiaridades del país. En muchos países europeos el modelo que se usa en los hospitales es el del promotor, al que se le puede agregar algunas cláusulas según el país.

En el Reino Unido hay un contrato único. Sin embargo, en España, “por la variedad de contratos, puede generar que decidan no venir. Los promotores internacionales tienen que entender varios modelos de contratos, y, a veces, hay cláusulas que no son meramente económicas. Además, en los contratos de algunos hospitales no se le permite al promotor introducir cambios”, añadió.

Pasos dados

Carlos Lens, del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica (CC-CEIC), señaló que elaboraron, basándose en los modelos de contratos vigentes en las comunidades autónomas y con la ayuda de varios centros de evaluación, un documento de recomendaciones, para intentar homogenizar los contratos actuales.

Otro de los puntos importantes en la realización de ensayos clínicos es la protección de datos personales, “un debate que ha llevado años hasta saber qué datos deben ser anónimos”, según Zamora, y, como afirmó Lens, se ha conseguido controlar de manera adecuada, mediante empresas especializadas.

Solicitudes informatizadas

Los 135 comités de ética de investigación clínica (CEIC) contarán en los próximos meses con una nueva herramienta informática, que permitirá que el promotor de ensayos clínicos presente la solicitud de aprobación de manera telemática, según anunció la semana pasada Carlos Lens, del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica, en el marco del Symposium de AEFI. Los promotores de ensayos deben enviar la solicitud para realizarlos tanto a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como a los CEIC. La Agencia ya cuenta con esta herramienta y desde mayo recibe los documentos de forma telemática.

Reino Unido: Condenan a Takeda y Eli Lilly por violar el código de ética de ABPI

Editado por Boletín Fármacos de: Francisco Almodóvar, Takeda y Lilly violan el Código Práctico ABPI, *PM Farma* (Argentina), 4 de diciembre de 2008.

La Asociación de la Industria Farmacéutica Británica (ABPI, por sus siglas en inglés) declaró que la unidad británica de Eli Lilly y la división europea de la japonesa Takeda habían violado el Código Práctico de Medicamentos de Prescripción de la Asociación.

GlaxoSmithKline había acusado a Takeda de utilizar publicidad engañosa al no reflejar los posibles efectos secundarios de Actos (pioglitazona) ni promover el “uso racional de un medicamento”. También se encontró que Takeda actuó de tal forma que “podría haber puesto en peligro la seguridad del paciente”. Mientras tanto, se juzgó que Lilly había infringido el Código “animando a los pacientes a solicitar a su profesional médico un medicamento específico de prescripción” en una web y en un folleto.

Antes del anuncio oficial del veredicto contra Lilly -emitido el pasado 28 de noviembre- habían circulado rumores de la acción de la Asociación en varias páginas web. Ed Silverman comentó el caso que involucró al fármaco para disfunción eréctil Cialis (tadalafil) de Lilly en el blog *Pharmalot.com*. Se alegó que como parte de la campaña publicitaria se distribuyó un folleto en las salas de espera médicas en el que se mencionaba Cialis y se declaraba que el 40% de los hombres de más de 40 años sufren de disfunción eréctil.

Respecto a Takeda, se dictaminó que había infringido las siguientes cláusulas del Código: cláusula 2, al desacreditar o disminuir la confianza en la industria farmacéutica; cláusula 3.2, al promover un medicamento en una forma que no era consistente con su resumen de características del producto; cláusula 7.2, al no poder asegurar que todos las declaraciones eran ciertas, balanceadas, justas, sin ambigüedades y basadas en evidencia actualizada; cláusula 7.9, al no poder presentar la evidencia disponible sobre efectos secundarios; y cláusula 7.10, al no promover el uso racional de un medicamento.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios británica (MHRA, por sus siglas en inglés) había dictaminado previamente que una campaña anterior de Actos había sido engañosa porque no mencionaba que el agente está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o con un historial de fallo cardíaco. GlaxoSmithKline –la cual comercializa Arandia (rosiglitazona)- otro compuesto de tiazolidinediona, argumentó que una publicidad de Actos en la revista *Diabetología* de abril de 2008 no tomó en consideración de forma adecuada las advertencias de la autoridad reguladora.

Al igual que Takeda, Lilly violó la cláusula 2, pero también se consideró que violó otras provisiones del Código: cláusula 9.1, al no mantener estándares altos; y cláusula 22.2, al animar a los pacientes a solicitar a su profesional médico a recetar un medicamento específico que requiere prescripción.

Nota de los editores:

- Los detalles de las publicidades de ambos casos aparecieron en *British Medical Journal* y en *Pharmaceutical Journal*. El caso de Cialis se habría publicado en la edición del 10 de diciembre del *The Nursing Standard*.

Reino Unido: Llenando el vacío terapéutico

Resumido por Boletín Fármacos de: Coombes R, Stepping into the therapeutics void, *BMJ* 2009;338:a3179.

A medida que disminuye el número de departamentos de terapéutica en las escuelas de medicina, la industria llena el vacío. Empleados de la industria están dando clases en las escuelas de medicina del Reino Unido, un modelo que la industria espera que sirva para establecer relaciones valiosas con los médicos en formación. Esto sucede a medida que las

escuelas dejan de invertir en farmacología clínica para concentrarse en investigación.

Pfizer tiene un acuerdo para enseñar un módulo a estudiantes de las escuelas de medicina de Brighton y Sussex, una escuela nueva que no tiene departamento de farmacología. Pfizer no cobra por los servicios y los estudiantes viajan a las oficinas centrales de la compañía en Walton Oaks, Surrey, para participar en una serie de seminarios donde los trabajadores de la compañía hacen sus presentaciones.

La asociación de la industria farmacéutica británica (ABPI) también da charlas a universitarios en varias escuelas de medicina. Richard Tiner, el director médico, dijo que estaba en conversaciones con profesores de diferentes universidades, incluyendo la escuela de medicina de Leeds, para impartir charlas sobre la industria en general, el desarrollo de medicamentos y reacciones adversas. En su opinión los académicos ingleses están siendo más receptivos a las ofertas de la industria.

Tiner comentó: “Hace tres o cuatro años no hacíamos nada de esto, el mes pasado dimos dos charlas por semana... la enseñanza de la medicina clínica está en declive en las escuelas de medicina -muchas ni siquiera tienen profesores de farmacología. Ahora se están dando cuenta de que la industria tiene experiencia en áreas que no están disponibles en la escuela de medicina del Reino Unido.”

Pfizer dice que su experiencia en Brighton y Sussex ha sido exitosa. Joanna Hahn, es una de las gestoras médicas de la compañía y se encarga de impartir el curso que dura medio día por semana durante dos meses. Los estudiantes no obtienen una nota por registrarse en el curso pero lo tienen que hacer para graduarse. En el curso se discute desde el descubrimiento de los medicamentos hasta el marketing.

La Sra. Hahn dijo: “Es una visión general de todo lo que hacemos. Al principio invitamos a los médicos que trabajan en los laboratorios de investigación a que hablen sobre el desarrollo de medicamentos, su evaluación de riesgo y seguridad. Durante la segunda parte analizamos los aspectos de regulación, la agencia reguladora, y la vigilancia post-comercialización. También hablamos de marketing, no solo de publicidad.” El departamento de relaciones exteriores también participa hablando de la estrategia con los grupos de interés, incluyendo la relación con grupos de pacientes.

La Sra. Hahn añadió que las sesiones eran muy interactivas y que sabía que era importante asegurar que la enseñanza fuese objetiva. “No es una actividad promocional, de ninguna manera” dijo, y agregó: “las primeras veces que vinieron estudiantes me aseguré de que hubieran bebidas disponibles y alguna vez comida, pero deje de hacerlo por la imagen de comidas gratis. La esencia del programa no es promover o manipular sino tener una discusión abierta y poder decir esto es lo que sucede en nuestro mundo (...) No tratamos de esconder nada. Si sale algo en las noticias, lo discutimos y traemos a las personas que mejor pueden discutir el tema.”

Brighton y Sussex ofrecieron pagar US\$720 por curso, pero la compañía no aceptó. Según la Sra. Hahn “Lo más importante para nosotros es la oportunidad de interactuar con los médicos del mañana. Podemos ver la imagen que de nosotros se tiene desde fuera y podemos proveer algo de información. Los estudiantes al principio están escépticos, pero tenemos conversaciones de calidad. Al principio los estudiantes nos decían que no hacíamos suficiente para los países en desarrollo. La última clase dijo que querían llegar a sus propias conclusiones.”

Martin Kendall, consultor para el formulario británico y profesor emérito de farmacología clínica de la Universidad de Birmingham, dijo que la falta de departamentos de terapéutica en muchas escuelas de medicina es un problema grave; y no se sorprendió de que compañías como Pfizer tuvieran interés en llenar el vacío. “En términos de manejo de pacientes, la terapéutica es un tema importante. Los médicos empiezan a recetar el primer día, y hay que recordar que el 6,5% de los pacientes que ingresan en hospitales presentan una reacción adversa a medicamentos. No son solo las nuevas escuelas, las más antiguas tampoco tienen un departamento de terapéutica. Es un problema realmente serio” añadió Kendall.

Kendall piensa que todo esto debe estar relacionado con como se mide el trabajo en investigación. “Las escuelas de medicina compiten por la cantidad de investigación que hacen y se las juzga en base a la cantidad de dinero que traen para hacer investigación y por las publicaciones en revistas de alto impacto. Si usted fuera un decano que tuviera interés en tener éxito, usted aumentaría los departamentos de investigación y reduciría los de psiquiatría, geriatría y terapéutica. Si eso significa que Pfizer enseña terapéutica a los estudiantes, no es problema. Sin duda, los que trabajan en la industria farmacéutica tienen la experiencia y el potencial de enseñar a los estudiantes sobre el desarrollo de medicamentos. Por ejemplo como producir una nueva antihistamina.”

Sin embargo, el Prof. Kendall estaba preocupado por la dificultad de mantener la objetividad al enseñar. Si una compañía habla de cómo tratar una angina, es probable que de preferencia a sus propios medicamentos. “Este tipo de actividades deberían ser monitoreadas por alguien externo a la compañía, tal vez alguien de la asociación británica de farmacología, para asegurar que se mantiene la objetividad. Si la industria lo hace bien, el estudiante verá a la compañía como amiga. Esto puede tener un impacto en el futuro médico cuando un representante de esa compañía toque a su puerta. No es una forma directa de hacer publicidad pero es una forma de crear la imagen de científicos.”

Richard Tiner, de APBI, dijo que toda la enseñanza se hacía de acuerdo con los códigos de ética de la industria. “No podemos promover medicamentos específicos, se trata de presentaciones generales y generalmente se hacen en presencia de un profesor.”

Unión Europea: AstraZeneca sostiene que no abusó en el caso de Losec (omeprazol)

Editado por Boletín Fármacos de: *Correo Farmacéutico* (España), 24 de noviembre de 2008.

Mientras sigue en curso el proceso judicial para dirimir si hubo conducta abusiva por parte de AstraZeneca con su antiulceroso Losec (omeprazol, con patente desde 1979). La Comisión Europea (CE) consideró que, entre 1993 y 2000, la compañía anglo-sueca “utilizó ilegalmente procedimientos públicos con objeto de excluir a las empresas genéricas y a los comerciantes paralelos de la competencia con Losec”.

De este modo, estimó que la conducta de AstraZeneca constituía un grave abuso de posición dominante que contravenía la normativa comunitaria en materia de competencia y la multó en 2005 con €60 millones. En

particular, la Comisión afirmó que el laboratorio realizó deliberadamente declaraciones incorrectas a los abogados especializados en patentes, a los tribunales nacionales y a las oficinas de patentes con el fin de obtener certificados adicionales de protección para los que sabía que no tenía derecho su producto patentado.

AstraZeneca interpuso un recurso, solicitando la anulación de la decisión. Alega que la Comisión definió erróneamente el mercado pertinente y se opone a las constataciones de infracciones por parte de la CE. Respecto a las supuestas declaraciones incorrectas en relación con las patentes, la compañía considera que sus “declaraciones engañosas realizadas dentro del procedimiento para solicitar derechos de propiedad intelectual no pueden calificarse jurídicamente de abusivas”. La empresa discute los hechos constatados por la Comisión y las pruebas sobre ambas infracciones.

Estados Unidos

Pfizer llega acuerdo en demandas por fármacos Bextra (valdecoxib) y Celebrex (celecoxib)

Editado por Boletín Fármacos de: Ransdell Pierson, *Publico.es* (España), 17 de octubre de 2008.

La farmacéutica estadounidense Pfizer dijo que planea pagar US\$894 millones para llegar a un acuerdo en demandas por sus medicamentos Bextra (valdecoxib, retirado del mercado en 2005) y Celebrex (celecoxib, que aún se comercializa). A Pfizer se la acusa de daño a pacientes y fraude a consumidores.

Pfizer dijo que el dinero será pagado a través de tres acuerdos paralelos provisionales, entre ellos uno que resuelve inicialmente demandas en 33 estados y el Distrito de Columbia, relacionadas con las prácticas de comercialización de Bextra.

El laboratorio asumió un cargo antes de impuestos de US\$894 millones en el tercer trimestre, por las propuestas de los acuerdos. La empresa dijo que los fondos debieran ser suficientes para cubrir los casos de perjuicios personales que aún no han sido resueltos y que decidió llegar a acuerdo para eliminar distracciones legales, pero no admitió delito.

El cargo incluye US\$745 millones para resolver demandas por perjuicios personales, US\$60 millones por la acusación del grupo de estados sobre las prácticas de venta de Bextra y US\$89 millones para resolver demandas colectivas por fraude al consumidor de quienes reclaman que las promociones de Bextra y Celebrex les causaron perjuicios financieros.

Sanofi- Aventis logra acuerdos en litigios de patentes

Editado por Boletín Fármacos de: Sanofi-Aventis llega a acuerdos transaccionales en EE.UU. tras el litigio de patente sobre varios medicamentos, *Acta Sanitaria* (España), 24 de noviembre de 2008.

Sanofi-Aventis ha anunciado la firma de una serie de acuerdos destinados a poner fin a las acciones por violación de patente de la versión genérica de Allegra (fexofenadina HCL) comercializada en EE.UU. por Barr Laboratories y Teva Pharmaceuticals, y las versiones genéricas de Allegra D-12 Horas (fexofenadina HCL; pseudoefedrina HCL) (Allegra D-12) y Nasacort (acetona de triamcinolona) AQ, patentadas por Barr.

Según anunció la farmacéutica, todos estos acuerdos transaccionales deben someterse a una revisión por la Comisión Federal de Comercio y los Fiscales Generales del Estado. Dichos acuerdos prevén, a cambio del pago de cánones, que la filial estadounidense de Sanofi-Aventis otorgue una licencia a Barr y a Teva sobre determinados derechos de patente, para que puedan vender en EE.UU. versiones genéricas de los comprimidos de 30mg, 60mg y 180mg de Allegra, así como la concesión a Barr de una licencia sobre determinados derechos de patente, que le permita vender más adelante versiones genéricas de Allegra D-12 y de NasacortAQ en EE.UU.

Una licencia no exclusiva

En cada caso, según el laboratorio, la licencia no será exclusiva, pues permitirá la entrada de genéricos antes de la expiración de las patentes de Sanofi-Aventis, y no impedirá la comercialización, por parte de Sanofi-Aventis, de su propia versión genérica de estos productos.

En lo que se refiere a Allegra, uno de cuyos genéricos está siendo ya comercializado en EE.UU. por Barr y Teva, se abonarán cánones, de forma retroactiva, sobre las ventas ya

efectuadas. En las licencias AllegraD-12 y Nasacort AQ, el importe de los cánones variarán en función del número de genéricos de estos productos existentes en el mercado americano y que cuenten con la clasificación AB (terapéuticamente equivalentes al medicamento de referencia).

La licencia NasacortAQ autoriza la fabricación y comercialización de un genérico de este producto en el mercado americano, como muy pronto, en junio de 2011 y, como muy tarde, en diciembre de 2013. La licencia AllegraD-12 autoriza la fabricación y la comercialización de un genérico de este producto en el mercado americano, como muy pronto, en noviembre de 2009.

Según los términos de los acuerdos sobre Allegra D-12 y Nasacort AQ, Barr tendrá una opción de compra no exclusiva de Sanofi-Aventis US del producto farmacéutico terminado. Por último, Sanofi-Aventis US retirará sus demandas por infracción de patente contra Barr y Teva, relativas a las patentes americanas de Sanofi-Aventis US sobre Allegra, incluidas sus reclamaciones de daños y perjuicios, así como sus demandas por infracción de patente, contra Barr, sobre sus patentes americanas de Allegra D- 12 y Nasacort AQ.

Los acuerdos transaccionales propuestos no contienen ninguna de las disposiciones que la Comisión Federal de Comercio de EE.UU. identificó recientemente como problemáticas y Sanofi-Aventis considera que cumplen con la normativa vigente.

Eli Lilly llegó a un acuerdo por comercializar ilegalmente Zyprexa (olanzapina)

Editado y traducido por AIS Perú de: Gardiner Harris, Lilly said to be near \$1.4 billion U.S. settlement on drug, *Internacional Herald. Tribune*, 14 de enero de 2009.

La farmacéutica Eli Lilly acordó pagar US\$1.420 millones a fin de resolver los cargos penales y civiles por comercializar ilegalmente su antipsicótico Zyprexa (olanzapina).

Zyprexa se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de la esquizofrenia, desorden bipolar, y la agitación asociada con esquizofrenia y bipolar I Manía. Sin embargo, la empresa habría instado a los médicos a utilizar dicho medicamento más allá de sus usos autorizados (“fuera de etiqueta”).

Entre los cargos, que se acusa a la compañía se encuentra el de persuadir a los médicos para prescribir Zyprexa a dos categorías de pacientes -los niños y los ancianos- en quienes su uso no estaba aprobado por los riesgos que representa.

En el caso de los ancianos, la empresa presionó a los geriatras para utilizar Zyprexa y sedar a los pacientes ancianos rebeldes a fin de reducir “el tiempo y esfuerzo de enfermería”, según documentos judiciales. Este medicamento al igual que otros antipsicóticos, aumentan los

riesgos de muerte súbita, insuficiencia cardiaca y de infecciones potencialmente mortales como la neumonía.

En el caso de los niños, la empresa presionó a los pediatras y médicos de familia para tratar con Zyprexa a niños con perturbaciones (problemas de comportamiento), según muestran documentos judiciales; el medicamento en este grupo de pacientes puede causar aumento de peso severo y trastornos metabólicos.

A nivel mundial, en el 2007 la farmacéutica facturó por la venta de Zyprexa US\$18.600 millones; la mayoría de las ventas se dio en los EE.UU. en los programas del gobierno ya que muchos de los que lo recibieron eran indigentes o personas con discapacidad.

Más información relacionada se puede consultar en los siguientes links:

<http://www.reuters.com/article/marketsNews/idUSBNG34185720090115>

<http://psychcentral.com/blog/archives/2009/01/15/lilly-settles-zyprexa-lawsuit-for-142-billion/>

Nota de los editores: Se puede consultar más información sobre este caso en “Olanzapina: Obesidad, diabetes y ocultación de información por parte de Eli Lilly” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2007;10(1).

Bayer comercializa dos productos de aspirina no aprobados, según la FDA

HealthDay News (traducido por Hispanicare), 28 de octubre de 2008.

Las cartas de advertencia se emitieron para los productos Bayer Heart Advantage y Bayer Women's Low Dose Aspirin + Calcium.

El gigante farmacéutico Bayer HealthCare está comercializando de manera ilegal dos medicamentos que contienen aspirina y que son de venta libre, según especifica la FDA en las cartas de advertencia que emitió el martes.

Los dos productos combinan un medicamento con un suplemento dietético por lo que deben someterse a las normas de los medicamentos nuevos.

Los productos, Bayer Aspirin With Heart Advantage (aspirina con beneficio cardiovascular) y Bayer Women's Low Dose Aspirin With Calcium (aspirina de menor concentración y con calcio para mujeres), no están autorizados, por lo que necesitan ser aprobados para que se puedan vender, y para que se pueda hacer publicidad sobre los mismos, de forma legal, declaró la FDA. Además de estar etiquetados como analgésicos, ambos productos afirman que reducen el riesgo de enfermedades cardíacas. Bayer Women's también proclama que combate la osteoporosis. Ninguno de los productos ha sido aprobado por la FDA para tales usos.

Tales usos requieren el diagnóstico y la supervisión de profesionales de la atención de salud, y por tanto los productos Bayer Women's y Bayer Heart Advantage no pueden ser etiquetados para esos usos ni venderse sin receta médica, explicó la agencia.

Bayer Heart Advantage combina aspirina más fitoesteroles, que de acuerdo con la etiqueta ayudan a reducir los niveles de colesterol. Bayer Women's combina aspirina más carbonato de calcio. “La FDA considera a estos productos como nuevos medicamentos y por lo tanto deben seguir el proceso de aprobación de medicamentos de la FDA. La FDA emprenderá acciones legales contra aquellos fabricantes que violen la ley o que intenten evadir el proceso de aprobación de medicamentos”, advirtió Mike Chappell, comisionado asociado en funciones de la FDA para asuntos de regulación, en un comunicado de prensa de la agencia.

La FDA, bajo el sistema de monografías de medicamentos de venta libre, permite la comercialización de algunos medicamentos sin que se obtenga el permiso de la agencia. Estos productos deben tener las monografías adecuadas, deben adherirse a las regulaciones que establecen los requisitos para el etiquetado y la formulación, y a las indicaciones para las que se pueden comercializar los productos. Los productos de venta libre que no cumplan con estos requisitos y que no cuenten con la aprobación de la FDA se consideran medicamentos ilegales, no aprobados. Estos dos medicamentos no cumplen con estos requisitos y no tienen la aprobación de la FDA.

Además, la FDA señaló que los medicamentos Bayer Women's y Bayer Heart Advantage tienen un etiquetado que carece de instrucciones de uso adecuadas para los consumidores. Esto significa que las instrucciones no están escritas para que los consumidores usen los productos de forma segura, para los objetivos deseados y sin la supervisión de un profesional de atención de la salud.

“La comercialización de estos medicamentos no autorizados es preocupante”, apuntó en el comunicado de prensa la Dra. Janet Woodcock, directora del Centro para la evaluación e investigación de medicamentos de la FDA. “Debido a que los medicamentos de venta libre son ampliamente usados por los consumidores, sin la supervisión de un médico u otro profesional de atención de la salud; el exceso de uso o el mal uso de estos productos que contienen aspirina pueden ponerles en riesgo de sangrado interno y de otros eventos adversos. Es vital que las compañías obtengan la aprobación de la FDA y que cumplan a cabalidad con las regulaciones de la FDA”.

Las autoridades de la FDA señalaron que no estaban al tanto de ningún evento adverso asociado con Bayer Women's o Bayer Heart Advantage.

Forbes informó el martes que Bayer apoya los atributos de ambos productos y que había declarado que no era su intención reemplazar el consejo médico profesional. “Todas nuestras comunicaciones relacionadas con los beneficios de productos hacen hincapié de forma notable en que los

consumidores deben consultar con sus médicos si ese producto en cuestión es apropiado para ellos”, declaró la compañía, según el informe de Forbes. Bayer también señaló que contestará las cartas de la FDA en los próximos 15 días hábiles, según lo establecido por los reguladores.

Médicos dicen que Glaxo desestimó sus preocupaciones en torno a Avandia (rosiglitazona) e intentó callar a un médico de un hospital de Maryland. La compañía se defiende

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Doctors Claim Glaxo Dismissed Worries on Avandia Drug Maker Tried to Make Physician at Maryland Hospital Stop Talking About Concerns; Company Defends Its Effort, *The Wall Street Journal*, 20 de noviembre de 2008.

El año pasado, cuando se reveló que rosiglitazona (Avandia) se asociaba a un aumento de los problemas cardíacos, informes de que Glaxo había esquivado las preguntas de seguridad que había hecho un investigador de Duke generaron furor.

Ahora resulta que el investigador de Duke no fue el único en sugerir que el medicamento se asociaba a problemas de corazón. Una médica de un hospital de Maryland vinculó el uso del medicamento con la insuficiencia cardíaca en el 2000 pero GSK rechazó su advertencia e intentó que no compartiera sus inquietudes con otros médicos y hospitales.

Mary Money dijo que ella y un colega empezaron a detectar problemas con Avandia en el verano de 1999, pero no les hicieron caso cuando se lo reportaron a GSK y la FDA tampoco respondió.

En 2007, el Congreso de EE.UU. inició una investigación para determinar si Glaxo escondió información y amenazó al profesor de Duke, cargos que Glaxo ha negado. Ahora el Senado, liderado por Chuck Grassley de Iowa, está investigando si para defender a Avandia, Glaxo intimidó a otros médicos que sugirieron el vínculo con la insuficiencia cardíaca.

Cuando la Dra. Money y el director del centro hospitalario para la diabetes, el Dr. Lippman, alertaron a SmithKline Beecham (antes de que se uniera a GSK) se convocó una reunión con representantes de la compañía en su hospital en abril de 2000. Según los documentos sobre esa reunión, los dos médicos presentaron información sobre 85 pacientes tratados con Avandia. Más de la mitad presentaban edema, y la mitad tenía presión pulmonar alta y problemas de respiración. Tres de ellos habían sido hospitalizados por presentar insuficiencia cardíaca congestiva.

La Dra. Money dijo “fue una pérdida de tiempo, vinieron a decirnos que estábamos equivocados, no vinieron a escuchar.” Durante la reunión, un consultor de SmithKline que se conectó telefónicamente desde la universidad de Pensilvania dijo que los ecocardiogramas eran de baja calidad y no proporcionaban información útil. Básicamente

la compañía insinuó que los médicos eran incompetentes y que tenían a gente mejor capacitada.

Una vocera de GSK, May Ann Rhyne, dijo que las teorías de la Dra. Money carecían de fundamento y que estaba malinterpretando artículos científicos para apoyar sus argumentos.

Al mes siguiente, dos ejecutivos de SmithKline escribieron una carta al director de personal del hospital, Salvatore DiMercurio, solicitando que prohibiera a la Dra. Money comentar sus sospechas con otros médicos del hospital. “Respetuosamente le solicitamos que su hospital no se involucre en la diseminación de información que no se ha verificado, y que inmediatamente tome las medidas necesarias para que no se difunda esta información que carece de fundamento entre su personal médico”. El Dr. DiMercurio decidió ignorar la carta tras consultar con el comité ejecutivo del hospital. “Había que decidir de quien fiarse... de un médico que conoces y con quién has trabajado, o de la gente que te está amenazando.”

Los Drs. Money y Lippman se encontraron en un impasse cuando ni la compañía ni la FDA respondieron a sus inquietudes. La Dra. Money siguió recomendando a sus compañeros que no utilizaran Avandia pero no hizo nada para llamar la atención hasta que se publicó el caso del investigador de Duke, John Buse.

El Dr. Buse ofreció testimonio frente al Congreso en el 2007 y dijo que lo tacharon de mentiroso y lo amenazaron con un juicio si las acciones de SmithKline bajaban a consecuencia de sus comentarios sobre los peligros de Avandia.

Entre 1999 y 2007 Glaxo tuvo que cambiar las advertencias del etiquetado de Avandia más de una docena de veces, hasta que en el 2007 tuvo que poner una etiqueta de caja negra. Estos cambios no llamaron la atención y las ventas de Avandia llegaron a su máximo de US\$2.500 millones en 2006.

En mayo de 2007, tras el artículo en NEJM que vinculaba al medicamento con la insuficiencia cardíaca, técnicos de la FDA recomendaron que fuese retirado del mercado. Un comité externo no estuvo de acuerdo pero las ventas se han reducido considerablemente, en un 45%.

La Asociación Americana de Diabetes y su contraparte europea recomendaron a sus pacientes que no utilizaran el medicamento, aunque sigue estando en el mercado.

GSK también está siendo investigado en relación a la seguridad de Paxil (paroxetina). El Departamento de Justicia a su vez está estudiando asuntos relacionados con la publicidad de medicamentos –no se sabe si Avandia está incluida en esta investigación–, y un jurado de Boston ha pedido información sobre la seguridad de Paxil.

La FDA advierte a AstraZeneca por promocionar un fármaco sin autorización

PM Farma (España), 15 de diciembre 2008

La farmacéutica anglo-sueca AstraZeneca ha recibido una carta de advertencia de los reguladores americanos después que un representante de ventas presentó uno de sus fármacos a un médico para una indicación que no estaba aprobada.

La División de Publicidad, Comunicaciones y Marketing de Fármacos de la FDA informó a AstraZeneca de que uno de sus representantes y un mailing lanzado por la misma compañía recomendaban o sugerían el uso de Seroquel (fumarato de quetiapina) para un trastorno depresivo mayor, indicación para la cual no está aprobado.

Un portavoz de la compañía informó que AstraZeneca está llevando a cabo una investigación para este supuesto caso de promoción de fármacos sin autorización.

El antipsicótico atípico, que está aprobado para el tratamiento de trastorno bipolar y esquizofrenia, generó US\$1.130 millones en ventas a nivel mundial en el tercer trimestre de 2008, un 4% más que el año anterior.

La patente para Seroquel de AstraZeneca expira en 2011 y la firma londinense espera que la formulación de acción prolongada Seroquel XR ayudará a reemplazar parte de los US\$4.030 millones en ventas que generó el Seroquel de acción instantánea el pasado año.

Pfizer deberá pagar una multa de US\$2.300 millones por hacer propaganda para indicaciones no aprobadas de Bextra (valdecoxib)

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Jack A, Pfizer to Pay \$2.3 Billion Fine for Off-Label Promotion of Bextra, *Financial Times*, 28 de enero de 2009.

Las compañías farmacéuticas se quejan de que invierten miles de millones de dólares investigando medicamentos nuevos que no llegan a comercializarse, pero esta semana Pfizer rompió el record en los miles de dólares que tendrá que pagar por hacer propaganda indebida de un medicamento que ya estaba comercializado.

El lunes, al mismo tiempo que se anunciaba la compra de Wyeth por US\$68.000 millones y se presentaban los resultados económicos del último trimestre del año, se anunciaba que Pfizer había alcanzado un acuerdo tentativo con la oficina del abogado del estado por el que debería pagar US\$2.300 millones para resolver una serie de investigaciones sobre la promoción para indicaciones no aprobadas de Bextra (valdecoxib).

Casi cuatro años después de que la compañía, siguiendo las recomendaciones de la FDA, retirase el producto del mercado, este problema seguía pendiente.

Pfizer adquirió Bextra cuando compró Pharmacia en el 2000. Bextra era un analgésico de la misma clase que Vioxx (rofecoxib), que captó la atención de los reguladores y de los abogados.

Se esperaba que Bextra fuese un producto de superventas para Pfizer: en el 2003 tuvo ventas de US\$687 millones y en el 2004 por US\$1.200 millones. Mientras la compañía siguió comercializando Celebrex (celecoxib), un medicamento del mismo grupo (Cox-2), la FDA solicitó que retirasen a Bextra del mercado al estar preocupados por su perfil de seguridad: una serie de infecciones de piel y por el riesgo cardiaco.

En el 2005 Pfizer informó gastos de US\$73 millones por pérdidas de inventario y US\$1.100 millones por otras pérdidas relacionadas con Bextra. Además mencionaron que formaban parte de una serie de investigaciones por el departamento de justicia.

En octubre pasado revelaron un acuerdo legal de US\$894 millones para compensar por daños físicos a terceros, fraude a los consumidores, y quejas de los abogados del estado. Muchas de las demandas eran de pacientes que reclamaban compensación por los efectos secundarios de Bextra.

Las críticas eran porque Pfizer había promocionado Bextra a una amplia gama de consumidores en lugar de limitarse a los pacientes que se podían beneficiar del medicamento, principalmente a través de anunciar el producto para indicaciones no aprobadas por la FDA.

La prescripción médica para indicaciones no aprobadas es legal pero las compañías no pueden promover esos usos.

Los críticos dicen que las compañías promueven los medicamentos para una amplia gama de indicaciones, más allá de lo legal, a través de apoyos financieros a los médicos, escritores fantasmas de artículos médicos y otras técnicas.

El abogado de distrito de Massachusetts estudió detalladamente la forma como Pfizer promocionó el medicamento, pero no ha querido comentar sobre el tema, ni siquiera ha quiso confirmar si se ha llegado a un acuerdo definitivo.

Desde los casos de Vioxx y Bextra, las compañías farmacéuticas han reducido sus gastos en propaganda dirigida al consumidor a través de la televisión y de la prensa escrita. Reconocen que mientras la propaganda puede aumentar sus ventas, no les ha servido para mejorar su reputación.

La FDA dice que los anuncios de Humira (adalimumab) minimizan los riesgos

Resumido por Boletín Fármacos de: *Reuters*, 23 de diciembre de 2008

Según la FDA, un anuncio del laboratorio Abbott de su medicamento contra la artritis, Humira (adalimumab), minimiza el riesgo y sugiere que es útil para tratar una gama de pacientes e indicaciones para las cuales no ha sido aprobado.

Este medicamento tiene permiso de comercialización para tratar pacientes con artritis, psoriasis, enfermedad de Crohn y espondilitis anquilosante. Pero una carta que la FDA escribió a Abbott decía que el anuncio que se publicó en una revista para dermatólogos (*Derm News*) “es engañoso porque sugiere que Humira es útil en una gama más amplia de pacientes de lo que se ha demostrado en la experiencia clínica.”

La compañía Abbott dijo que ese anuncio ya no se estaba utilizando y que estaban haciendo lo necesario para responder a los requisitos de la FDA.

La FDA comentó que en el caso de la psoriasis solo se recomienda Humira cuando todos los otros tratamientos fallan, en cambio el anuncio sugiere que puede ser útil en cualquier paciente con placas de psoriasis entre moderadas y severas.

Humira se ha asociado a tuberculosis y a otras infecciones, y la etiqueta incluye una advertencia al respecto. En el anuncio, Abbott incluyó esta información pero en una letra muy pequeña y difícil de leer, mientras que los beneficios eran muy visibles.

El legado Neurontin. Comercialización a través de la desinformación y de la manipulación

Editado en base a dos mensajes enviados a *Hemos Leído* (Nº 512 y 516) del 13 y 14 de enero de 2009.

El *New Englan Jorunal of Medicine* [a] nos sorprende con el relato de dos médicos asesores en el proceso judicial llevado a cabo en EE.UU., por el marketing ilegal de la gabapentina (Neurontin). El procedimiento legal devela prácticas que ilustran sobre la estructura y funcionamiento que a veces tiene el marketing farmacéutico. Narramos los hechos tal cual lo describen los autores del artículo C. Seth Landefeld y Michael A. Steinman.

Patentado en 1977 y aprobado por la FDA en 1993 como terapia coadyuvante para convulsiones, el Neurontin se convirtió sorprendentemente en un gran éxito de ventas de Parke-Davis, una división de Warner-Lambert que fue adquirida por Pfizer en el año 2000. En EE.UU. las ventas aumentaron de US\$98 millones en 1995 a casi US\$3.000 millones en 2004, antes de la aparición de genéricos y la pérdida de cuota de mercado.

Las causas del éxito de Neurontin se han conocido por un capricho del destino: un joven biólogo, David Franklin, fue a trabajar para Parke-Davis el 1º de abril de 1996. Recién salido de la formación postdoctoral en la Universidad de Harvard, pronto se dio cuenta de que estaba participando en marketing ilegal.

En un seminario de formación para “delegado comercial”, a Franklin y a sus colegas les dijeron que la regulación de la FDA requiere una presentación justa y equilibrada de los medicamentos y prohíbe la promoción comercial fuera de las indicaciones autorizadas, la venta por parte del delegado y sonsacar información a los médicos. Seis días más tarde, un ejecutivo de Parke-Davis dijo a Franklin:

“Quiero que todos los días vendas Neurontin. . . . Sabemos que Neurontin no va a crecer como terapia adyuvante; además, aquí no es donde está el dinero. El manejo del dolor, ahora es lo que da dinero. La monoterapia [para epilepsia], eso sí es dinero. . . . No podemos esperar a que los médicos pregunten; necesitamos salir y decírselo de antemano. Las cenas, los programas de formación médica continuada y las consultorías funcionan, pero no hay que olvidar el cara a cara. Ahí es donde necesitamos estar, dándole la mano y susurrándole en el oído, Neurontin para el dolor, Neurontin para la monoterapia, Neurontin para bipolares, Neurontin para todo. No quiero que ningún paciente deje de tomar Neurontin antes de que hayan alcanzado dosis de 4.800mg/día. No quiero escuchar nada de la seguridad, si tomas un Neurontin comprobarás que no pasa nada, es un gran medicamento.”

Tres meses más tarde, Franklin abandonó Parke-Davis y presentó una demanda (Los Estados Unidos de América, ex rel. David Franklin contra Pfizer, Inc., y la división Parke-Davis de Warner-Lambert) alegando que el marketing de Neurontin fuera de indicación constituía “afirmaciones falsas” para obtener los pagos del gobierno federal. El 13 de mayo de 2004, Warner-Lambert llegó a un acuerdo, se declaró culpable y pagó más US\$430 millones para resolver las responsabilidades civiles y penales. Al día siguiente se presentó una demanda en el tribunal federal en nombre de particulares que habían pagado por Neurontin ilegalmente promocionado; este caso (conocido como “Neurontin Marketing, Sales Practices, and Products Liability Litigation”) permanece activo.

El litigio de Franklin, con más de 8.000 páginas de documentos corporativos, es de dominio público y está disponible en una biblioteca digital de la Universidad de California, San Francisco (www.dida.library.ucsf.edu).

El caso Neurontin ha puesto en evidencia los mecanismos de acción de una amplia campaña de marketing, sus objetivos y estrategias, tácticas y programas, y la participación de médicos e instituciones. La campaña utilizó sistemáticamente el engaño y la desinformación para crear una base de evidencias sesgadas y manipular las creencias de los médicos y su comportamiento a la hora de prescribir. Los métodos de promoción no se consideraron ilegales en sí mismos, lo ilegal fue promover una prescripción fuera de las

indicaciones autorizadas. Así pues, la importancia de este caso se centra, en gran medida, en que destapa métodos de promoción de la industria que pueden estar muy generalizados, pero que siguen sin percibirse, dado que raramente se procesa a compañías por promoción ilegal.

¿Qué estrategias de marketing se han develado en el juicio?

Por un lado, desarrollaron estrategias generales -como promocionar su uso entre los médicos con grandes volúmenes de prescripción y “cultivo de líderes de opinión” (esta traducción literal lo define muy bien)- y otras tácticas. Reclutaron, entrenaron y pagaron a médicos locales como ponentes para programas de venta “cara a cara”, que la compañía consideró como “una de las formas más eficaces de comunicar nuestro mensaje”. Captaron líderes académicos a través de becas de educación e investigación y de ofrecerles oportunidades para dar charlas; algunos recibieron hasta US\$158,250 en 4 años. La empresa reunió grupos de asesores y consultores con la finalidad de establecer relaciones con ellos y diseñar “mensajes contundentes sobre Neurontin”.

Entre las estrategias de marketing se organizaron eventos educativos, publicaciones e investigaciones en donde se ocultaba su objetivo promocional, además de otras actividades en donde los objetivos eran más transparentes, como la publicidad y las visitas de los agentes de ventas (visitadores médicos). “Los programas de educación” reflejan la creencia de que “la educación médica maneja este mercado”. Se hicieron teleconferencias para médicos asistenciales moderadas por médicos a los que pagaron hasta US\$176.100 en 4 años. Parke-Davis formó a grupos de personas para que dieran charlas, buscó “grandes defensores del Neurontin –médicos y pacientes- para que dieran charlas a nivel local”. Se concedieron “becas educativas sin restricciones” a empresas de formación médica con ánimo de lucro que promovían programas para discutir sobre usos no autorizados de Neurontin, y se consiguió que los asistentes obtuvieran créditos de formación continua reconocidos por el Consejo para la Acreditación de la Educación Médica Continuada.

Se diseñó una “estrategia de publicaciones” para incrementar el empleo de Neurontin en el dolor neuropático y el trastorno bipolar, indicaciones no autorizadas pero con gran potencial de ingresos. Parke-Davis contrató empresas médicas para generar artículos sobre estos temas, escogió las revistas claves, los títulos de los artículos y los posibles autores, así como los mensajes que debían estar en consonancia con los objetivos de la promoción; por supuesto, algunos de los artículos fueron escritos por “escritores fantasma”.

Se diseñó una “investigación” por encargo dirigida específicamente a promover el uso de Neurontin. Un gran ensayo de siembra se llevó a cabo para “enseñar a los médicos a ajustar Neurontin hasta obtener el efecto clínico deseado” y “dar la oportunidad a los neurólogos para alcanzar las dosis más altas (hasta el doble del límite aprobado por la FDA) en caso necesario”. En un dossier de 318 páginas desclasificado recientemente, sobre las

investigaciones patrocinadas por Parke-Davis, el epidemiólogo Dickersin Kay concluyó que los documentos demuestran “un conjunto notable de informes sesgados que representan sencillamente un engaño a la comunidad biomédica y una ocultación de la verdad científica en relación con la eficacia de Neurontin para la migraña, trastornos bipolares y el dolor”. Por ejemplo, se retrasó la publicación de un informe sobre un estudio multicéntrico frente a placebo, que no encontró efecto de Neurontin en la medida primaria de impacto para el dolor neuropático, porque “nosotros [empleados de Parke-Davis] debemos tener cuidado de no publicar cualquier cosa que perjudique el éxito de ventas del Neurontin”. En última instancia, los artículos publicados restaron importancia a la falta de efecto en la medida primaria, destacando otros efectos secundarios y el análisis de subgrupos que favorecían a Neurontin. A pesar de que se conoce que invitar a autores y el sesgo comercial representan amenazas para la integridad científica, la documentación que existe sobre la manipulación, tanto en la investigación como publicación relacionada con Neurontin es notable.

¿Cuál es el legado de Neurontin?

En primer lugar, hemos aprendido que el marketing farmacéutico puede ser muy comprehensivo, estratégico, puede estar bien financiado, disfrazado de “educación” e “investigación”, puede ser influyente y muy eficaz. La promoción de Neurontin no fue nada discreta, ni estuvo compartimentalizada, ni totalmente aparente; sino que se intercaló en casi todos los aspectos de la vida profesional de los médicos, desde su práctica clínica, las reuniones profesionales y las publicaciones médicas. Si bien el marketing farmacéutico puede ser menos opaco, engañoso y manipulador, esta evidencia indica que la promoción de medicamentos puede llegar a corromper a la ciencia, a la enseñanza y a la práctica médica.

En segundo lugar, este marketing involucró a personas e instituciones que, al parecer, no reconocieron los graves problemas éticos y jurídicos de sus acciones. Los empleados de Parke-Davis, las empresas de formación médica y muchos médicos (consultores, asesores, educadores e investigadores) participaron conscientemente. Universidades, hospitales, organizaciones profesionales y fundaciones también colaboraron, y organismos de supervisión, como la FDA o el Departamento de Justicia, no intervinieron rápidamente. Al parecer, hubo una aceptación compartida de que el marketing de Parke-Davis era simple negocio, como de costumbre.

Visto lo visto, los autores están convencidos de la necesidad de establecer “medidas drásticas” para preservar la integridad de la ciencia y práctica médica y justificar la confianza en las instituciones. Dicha acción debería incluir que los documentos sean del dominio público, su estudio de esos documentos para desarrollar estrategias que contribuyan a reducir al mínimo los abusos, establecer sanciones para contrarrestar los beneficios que puedan obtenerse a través de la comercialización ilegal y la fundación de una institución pública independiente que revise la investigación farmacéutica, que podría financiarse

con un impuesto a la venta de medicamentos. El legado más importante de Neurontin puede ser el de promocionar este debate entre todos y quizás nos de el impulso para pasar a la acción.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia al siguiente artículo: Landefeld CS y Steinman MA, The Neurontin Legacy - Marketing through Misinformation and Manipulation, *NEJM* 2009;360:103-6, disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/2/103>

Fabricante de medicamentos habría pagado a escritores fantasma para redactar artículos de revistas médicas

Traducido por Boletín Fármacos de: Duff Wilson, Drug Maker Said to Pay Ghostwriters for Journal Articles, *The New York Times*, 12 de diciembre de 2008.

Con la finalidad de impulsar su producto Prempro, una terapia de reemplazo hormonal (TRH) en mujeres, la farmacéutica Wyeth encargó a escritores fantasma la redacción de artículos favorables a ese producto para publicarlos en revistas médicas. Así se desprende de las cartas del Congreso que procuran ampliar la información sobre la participación de Wyeth en este tipo de práctica. Incluso después de que un estudio nacional concluyera que el medicamento aumentaba el riesgo de cáncer de mama, se publicó, por lo menos, un artículo.

En las cartas enviadas el viernes por vía electrónica, el Senador Charles E. Grassley solicita a Wyeth y a DesignWrite, una empresa experta en redacción médica, revelar los pagos relacionados con la elaboración de artículos de revistas y las actividades de los médicos convocados para firmar esos artículos antes de publicarlos.

Las cartas son parte de una investigación que lleva adelante el Senador Grassley, miembro de la Comisión de Finanzas del Senado, acerca de la influencia que ejerce la industria farmacéutica sobre los médicos.

“Cualquier intento de manipular la literatura científica, que a su vez pueda conducir a los médicos a prescribir erróneamente medicamentos que no resultan efectivos y/o que sean perjudiciales para sus pacientes, es muy preocupante,” escribió Grassley, Republicano de Iowa, en la carta dirigida al presidente y director ejecutivo de Wyeth, Bernard J. Poussot.

Las llamadas telefónicas y mensajes de correo electrónico dirigidos a Wyeth y a DesignWrite no tuvieron una respuesta inmediata. El personal de Grassley en la Comisión de Finanzas del Senado difundió docenas de páginas de documentos internos que forman parte de las demandas presentadas contra Wyeth y DesignWrite. Los datos encontrados en esos documentos revelan el papel preponderante, y hasta ahora desconocido que, ya en 1997, asumían ambas empresas en la creación de artículos

destinados a promocionar la terapia hormonal en mujeres menopáusicas.

Uno de esos escritos fue publicado como artículo seleccionado por el editor en *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* en mayo del 2003, más de un año después de que Women's Health Initiative, un extenso estudio realizado por un organismo nacional, vinculara el medicamento Prempro de Wyeth - una combinación de estrógeno y progestina - al cáncer de mama. El artículo de mayo del 2003 afirmaba que no existía "evidencia definitiva" de que las progestinas causaran el cáncer de mama, y añadía que el uso de la hormona daba a las pacientes mayores probabilidades de supervivencia.

En el 2001, en pleno auge de la terapia hormonal, en los Estados Unidos se prescribieron más de 126 millones de recetas de esos medicamentos a mujeres. Las ventas ese año, principalmente por Wyeth, alcanzaron un total de 3 mil millones de dólares. Sin embargo, tras las conclusiones del estudio nacional, las ventas se desplomaron.

Si bien esos medicamentos incluyen etiquetas de advertencia sobre el riesgo de cáncer, todavía están aprobados para el tratamiento de los síntomas severos de la menopausia, aunque se recomienda ajustar su uso a la mínima dosis posible.

Los documentos ponen de manifiesto el rol que asumían los ejecutivos de la empresa en la fase de creación de los artículos: aportaban ideas, escribían los primeros bosquejos, inventaban los títulos, pagaban a escritores para redactar los manuscritos, convocaban a los expertos que firmarían como autores en la versión final de los artículos y, por último, elegían las revistas médicas en las que querían publicarlos – todo ello a espaldas de los editores y lectores de las revistas.

El problema de los escritores fantasma (o *ghostwriters*, como se los denomina en inglés) no es nuevo en el ámbito de la literatura médica; de hecho, diversas empresas y medicamentos ya se han visto involucrados en esa cuestión, entre ellos: el analgésico Vioxx de Merck, retirado en el 2004, después de haber sido vinculado a problemas cardíacos; y los medicamentos para el tratamiento de la obesidad Redux y Pomdimin, de Wyeth, retirados en 1997 tras la advertencia de que podían provocar daños cardíacos y pulmonares.

Pero los documentos que Grassley dio a conocer el viernes ofrecen una exploración pormenorizada de esa práctica – desde la concepción de ideas para los artículos hasta la distribución de reimpressiones.

Todos los artículos incluyen revisiones de estudios clínicos y de otras investigaciones. Si bien el proceso de revisión por expertos es una práctica común en las publicaciones médicas, lo que el Senador Grassley sostiene respecto del caso Wyeth, es que los autores expertos que firmaron los artículos fueron convocados cuando ya habían sido escritos los borradores o los artículos.

Cada vez que en las demandas entabladas a causa de sus terapias de reemplazo hormonal han surgido acusaciones que vinculan a Wyeth con la utilización de escritores fantasma, sus ejecutivos siempre han dicho, hasta ahora, que las prácticas de publicación de la empresa eran legítimas y que los autores desempeñaban un papel significativo en el proceso de creación de los artículos.

Pero los documentos difundidos el viernes incluyen un "informe de seguimiento del plan de publicación" de Wyeth que muestra 10 artículos en los que los manuscritos fueron completados por la empresa antes de ser enviados al supuesto autor para su revisión. Todas las revisiones estaban sujetas a la aprobación final de la empresa, según el informe de seguimiento.

Esas prácticas parecerían entrar en conflicto con los requisitos de las publicaciones médicas. El Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas dice que autoría significa "contribuciones intelectuales sustanciales", incluidos la concepción o análisis del tema, la redacción del borrador del artículo o la revisión crítica del contenido del documento. La Asociación Mundial de Editores Médicos dice que la autoría fantasma – que define como una colaboración sustancial no mencionada en el manuscrito – es "deshonesta e inaceptable."

Los investigadores del Congreso recibieron los documentos hace aproximadamente un mes de manos de James F. Szaller, un abogado de Cleveland especializado en lesión corporal, que ha presentado demandas contra los fabricantes de medicamentos. Szaller reunió los documentos de los expedientes de los tribunales y se refirió a algunos de ellos en un artículo que escribió el año pasado para una revista jurídica, *Trial*.

"Durante los últimos tres años, he venido estudiando esta práctica en Wyeth," dijo Szaller en una entrevista telefónica. "Hay una cantidad enorme de material. El problema es que casi todo aún está cerrado bajo sello."

En la carta del viernes, Grassley solicitó a Wyeth una lista de todos los informes científicos que DesignWrite preparó para la empresa desde el 1º de enero de 1995, una descripción del "grado de participación" de los autores nombrados, y una declaración de los honorarios que pagó a DesignWrite, a los autores y a otros. También solicitó "toda la correspondencia interna y externa, las comunicaciones y actas de las reuniones relacionadas con cada uno de los estudios preparados por DesignWrite."

La carta a DesignWrite solicitó todos los manuscritos preparados para Wyeth desde 1995, junto con información sobre pagos relacionados, y una descripción de la participación del autor.

El artículo de mayo de 2003, favorable a Prempro, fue firmado por el Dr. John Eden, profesor adjunto en la Universidad de Nueva Gales del Sur y director del Sydney Menopause Center, en Australia. Según los documentos, en el año 2000, los ejecutivos de Wyeth sugirieron que el Dr.

Eden escribiera ese trabajo y que ya tenía preparados el bosquejo y el borrador del artículo para él. La revista Archives of Internal Medicine rechazó el trabajo antes de que apareciera en The American Journal of Obstetrics and Gynecology – donde el artículo del Dr. Eden no hace mención alguna a la participación de Wyeth ni de DesignWrite.

El Dr. Eden, por su parte, no respondió al correo electrónico solicitando su opinión al respecto.

Los documentos también presentan el caso de la Dra. Lila E. Nachtigall, profesora en la Universidad de Nueva York y directora del Women's Wellness Center, a quien Wyeth recrutó como autora de un artículo de 1999, favorable a la terapia hormonal, precisamente después de que el manuscrito había sido redactado.

En una comunicación telefónica el viernes por la tarde, la Dra. Nachtigall, afirmó que ella había escrito la totalidad de aproximadamente 1.000 artículos y tres libros publicados. En cuanto a los documentos de Wyeth, dijo: "Si ellos aportaron alguna idea o me dieron un bosquejo o algo parecido, no lo recuerdo en absoluto." La Dra. Nachtigall, quien a la edad de 75 años todavía ejerce su profesión, agregó: "Me causa gracia lo que sucede en el Senado, el senador preocupado por la cuestión de los escritores fantasma, por favor, no me haga reír."

Dos meses antes de que se conocieran las conclusiones desfavorables a las que llegó el estudio nacional, un memorando de mayo de 2002 dirigido a los empleados de DesignWrite, decía que Michael S. Dey, que era presidente de la unidad Women's Healthcare Business, de Wyeth, solicitaba a una comite aumentar el número de artículos de revistas que favorecieran a otro de sus medicamentos de sustitución hormonal, Premarin. "Mike quisiera que publicásemos por lo menos un estudio por mes," decía el memo.

Centro de investigación vinculado a una compañía farmacéutica

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Harris G, Research Center Tied to a Drug Company, New York Times, 25 de noviembre de 2008.

Cuando una investigación del Congreso reveló que el Dr. Joseph Biederman, un psiquiatra infantil de prestigio internacional, había ganado mucho más dinero de la industria farmacéutica que lo que había reportado a la universidad, el Dr. Biederman dijo que solo tenía interés "en avanzar los tratamientos médicos a través de su estudio riguroso y objetivo."

Sin embargo, los correos electrónicos y documentos internos de Johnson & Johnson que se hicieron públicos en el transcurso del proceso judicial, indicaban que el Dr. Biederman había presionado a la compañía para que financiase un centro de investigación en el Massachussets

General Hospital de Boston, con el objetivo de "promover los intereses comerciales de J&J." Los documentos también evidenciaron que la compañía preparó el borrador de un resumen de un estudio que el Dr. Biederman, de Harvard, decía haber escrito.

El trabajo del Dr. Biederman contribuyó a que el diagnóstico de enfermedad bipolar en niños aumentase cuarenta veces entre 1994 y 2003, y con eso se elevase también el consumo pediátrico de antipsicóticos peligrosos, potentes y caros.

Si bien muchos de sus estudios fueron pequeños y estuvieron financiados por los laboratorios farmacéuticos, el Dr. Biederman tuvo mucha influencia por su posición en una de las instituciones más prestigiosas.

Massachusetts General dijo que se había tomado las acusaciones muy en serio y que las iba a investigar minuciosamente.

J&J es el productor de un antipsicótico que se utiliza mucho: Risperdal (risperidona). Más del 25% de las ventas son para niños y adolescentes.

La semana pasada, un panel de expertos en medicamentos dijo que medicinas como Risperdal se están utilizando demasiado alegremente en niños y que los reguladores deben hacer más para advertir a los médicos sobre los riesgos de estos medicamentos. Otros antipsicóticos populares son Zyprexa (Eli Lilly), Seroquel (AstraZeneca), Geodon (Pfizer), y Abilify (Bristol-Myers Squibb).

Miles de padres han llevado a juicio a AstraZeneca, Eli Lilly y J&J porque sus hijos se lesionaron tras consumir estos medicamentos, también dicen que las compañías minimizaron los riesgos.

En los juicios, los abogados han solicitado millones de documentos de las compañías. Estos documentos casi siempre se han entregado bajo lacrado judicial pero algunos de los que mencionaban al Dr. Biederman pasaron a ser de dominio público cuando los abogados intentaron conseguir una orden judicial para interrogar al Dr. Biederman bajo juramento.

Hace dos semanas, los abogados de las familias dijeron que se les debía permitir interrogar al Dr. Biederman bajo juramento porque su trabajo había ocasionado que se generalizase el tratamiento con antipsicóticos en pediatría. Para apoyar esta solicitud los abogados anexaron más de una docena de documentos, entre ellos correos electrónicos de J&J que mencionaban al Dr. Biederman.

Estos documentos permiten vislumbrar la relación entre la industria y los médicos de prestigio.

En un correo electrónico de noviembre de 1999, John Bruins, un ejecutivo de la sección de marketing de J&J, imploraba a sus supervisores que aprobaran un cheque de US\$3000 para el Dr. Biederman como pago por una

presentación que había hecho en la Universidad de Connecticut.

“El Dr. Biederman no es alguien con quién se pueda jugar” escribió Bruñis. “Está orgulloso de ser una autoridad nacional en psiquiatría infantil y tiene muy poca cuerda.” Sr. Bruins escribió que el Dr. Biederman estaba furioso cuando J&J rechazó una solicitud que les había hecho de US\$280.000 para un proyecto de investigación. “Nunca he visto a alguien tan enfadado” escribió el Sr. Bruins. “Desde entonces, nuestros negocios que estaban bajo su control desaparecieron”. El Sr. Bruins concluyó: si el Dr. Biederman no recibe su cheque pronto “tengo mucho miedo de las consecuencias”.

Una serie de documentos describieron los objetivos de establecer el centro de J&J para el estudio de psicopatología que dirige el Dr. Biederman. El informe anual de 2002 dice que la investigación que se haga en el centro tiene que satisfacer tres criterios: mejorar los cuidados psiquiátricos de los niños, mantener estándares altos, y avanzar los intereses comerciales de J&J. En el informe se podía leer “Creemos firmemente que la exploración científica que el centro realiza de forma sistemática mejorará la base clínica y los fundamentos de la investigación en psiquiatría infantil y llevará a que aumente el uso de medicamentos más seguros y más adecuados en pediatría (...) Sin esa información, muchos clínicos cuestionan la práctica de tratar a los niños en forma agresiva con medicamentos, especialmente con neurolépticos, que exponen a los niños a efectos adversos severos.”

En febrero 2002, Georges Gharabawi, un ejecutivo de J&J, escribió un correo electrónico en el que decía que el Dr. Biederman se había acercado a la compañía en múltiples ocasiones para proponer la creación de un centro con el objetivo de “generar y diseminar información que apoye el uso de risperidona” en niños y adolescentes.

Los documentos muestran que en 2002 J&J entregó US\$700.000 para el centro. Massachusetts General dijo que los contratos de las becas decían que eran “para utilizarse en actividades científicas y educacionales, y no para promover directa o indirectamente los productos de J&J o sus empresas afiliadas.”

Janssen Pharmaceutica, una unidad de J&J, dijo que contribuyó a financiar el centro de investigación en 2002 “con el objetivo de llevar a cabo ensayos clínicos rigurosos para obtener la dosis adecuada de Risperdal en niños”.

Un correo electrónico que Dahan Pandina, un ejecutivo de J&J, escribió al Dr Biederman incluyó un resumen del estudio de Risperdal en niños con trastornos del comportamiento con tendencia destructiva/desorganizada. El mensaje decía que el estudio debería presentarse en la reunión anual de la academia americana de psiquiatría infantil y de adolescentes del 2002. El Dr. Padina escribió “hemos generado un resumen pero debo revisar este resumen más largo antes de enviárselo a otros.” Uno de los problemas del estudio, escribió Pandina, es que tanto los

niños que recibieron placebos como los tratados con Risperdal mejoraron bastante... “por lo tanto, si puede, piense como puede manejar este asunto por si sucede.”

Sin embargo, el resumen que el Dr. Pandina incluyó en el correo electrónico decía que solo los niños tratados con Risperdal experimentaron mejoría, mientras que los que recibieron placebos no mejoraron. Según el mensaje, el Dr. Pandina le pidió al Dr. Biederman que firmase una forma diciendo que él era el autor para que la compañía pudiera presentar el estudio en la conferencia.

El Dr. Biederman respondió “Lo revisaré esta mañana... Con gusto firmaré las formas si usted me las manda”. Los documentos no aclaran si aprobó el resumen final en su versión corta o si solicitó leer el informe más largo sobre el estudio.

Las compañías han contratado a escritores profesionales para escribir trabajos científicos desde hace mucho, y luego buscan a médicos de prestigio para que los firmen. Esto se conoce como “escritores fantasma” últimamente se ha criticado mucho esta práctica, y ha sido condenada por las asociaciones médicas, escuelas y revistas.

Una investigación del Congreso reveló en junio que el Dr. Biederman no había informado a Harvard de haber recibido al menos US\$1,4 millones en honorarios de J&J y otros productores de antipsicóticos.

Por ejemplo, el Dr. Biederman informó a la universidad de que no había recibido ningún ingreso de J&J en 2001. Cuando el congresista Grassley le pidió a Biederman que revisase sus récords, el Dr. Biederman dijo que le habían pagado US\$3.500, pero J&J le dijo a Grassley que en el 2001 le habían pagado US\$58.169.

Un vocero de Harvard, David J Cameron, dijo que la universidad estaba revisando las acusaciones contra Biederman, y añadió que la universidad no había visto los documentos de J&J y que no estaba directamente involucrada con el centro de psiquiatría infantil de Massachusetts General.

El NYT intentó hablar con el Dr. Biederman pero no les devolvieron la llamada.

Nota de los editores:

- Ver también: “El senado investiga pagos de la industria a psiquiatras de Harvard” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2008;11(3).

La FDA es laxa cuando examina los conflictos de interés en los ensayos clínicos, dice un informe del inspector general.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Prescription Drugs. FDA Lax on Examining Potential Conflicts of Interest in Drug Trials, HHS OIG Report Says, *Kaiser Daily Health Policy Report*, 12 de enero de 2009.

Según el informe de la oficina del inspector general del Departamento de Salud de EE.UU., aparentemente, cuando la FDA revisa el perfil de los médicos que realizan los ensayos clínicos de medicamentos y tecnología médica, como parte del proceso de aprobación de los productos, no identifican adecuadamente sus posibles conflictos de interés.

Para escribir el informe se revisaron 118 solicitudes de comercialización de medicamentos aprobados a partir de 2007. El 42% de las solicitudes no incluían toda la información financiera y menos de 1% de los investigadores informaban sobre sus posibles conflictos de interés. La inmensa mayoría de los que dijeron tener conflictos de interés, mencionaron solamente un conflicto financiero.

El estudio también reveló que los oficiales de la FDA no habían documentado que hubieran hecho la revisión de la información sobre conflictos de interés en el 31% de las solicitudes que debían incluir esta información.

El 20% de las solicitudes indicaban que había conflictos de interés de importancia, pero ni las compañías ni la FDA hicieron nada para solucionar el problema.

Según el informe “encontramos muchas deficiencias en la supervisión que ejerce la FDA, lo que impide que la FDA sepa si las compañías farmacéuticas entregan información sobre los conflictos financieros de todos los investigadores que realizan ensayos clínicos (...) esto pondría significar que la FDA desconoce si los investigadores tienen conflictos, y les impide evaluar si hay sesgo cuando presentan los resultados de sus investigaciones”. El problema no tiene que ver con la compensación que reciben los investigadores que hacen ensayos clínicos sino con los conflictos que pueden emerger de otras actividades como honorarios, acciones, o becas de investigación.

El informe solicita a la FDA que mejore la supervisión que hace de sus conflictos de interés, se asegure de que todas las compañías entregan información completa sobre conflictos de interés, y revise toda esta información antes de que empiecen a implementar los ensayos clínicos.

Excepciones

Según un artículo publicado en *The New York Times*, en 1999, la FDA implementó una serie de normas que exigen que las compañías farmacéuticas y las que hacen dispositivos médicos revelen los conflictos de interés que puedan tener los médicos involucrados en ensayos clínicos, lo que significa que las compañías farmacéuticas tienen que recopilar esta información antes de iniciar el ensayo clínico y consultar con la FDA para resolver los posibles conflictos. Sin embargo, esta norma incluyó una excepción que permite

que las compañías no declaren esta información, siempre y cuando puedan demostrar que han intentado obtenerla. Según el informe del inspector general, solo el 28% de las solicitudes hacían referencia a esta excepción, mientras que el 23% de las solicitudes no mencionaron la excepción ni incluyeron la información requerida.

Karen Riley, una vocera de la FDA, dijo que la agencia estaba en desacuerdo con las recomendaciones del informe de revisar los conflictos de interés de los médicos antes de iniciar el ensayo clínico porque estos conflictos solo representan una posible causa de sesgo. La FDA también dijo que recopilar y examinar este tipo de información no beneficia ni a la agencia ni a las compañías farmacéuticas involucradas.

Un popular locutor de radio tiene vínculos con la industria

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Gardiner Harris, Popular radio host has drug company ties, *The New York Times*, 22 de noviembre de 2008.

Un psiquiatra que moderaba un programa de radio de gran audiencia “The infinite mind” recibió al menos US\$1,3 millones de la industria entre 2000 y 2007 por hacer presentaciones para aumentar las ventas de medicamentos. Estos vínculos no se mencionaron en su programa.

Los programas de radio del Dr. Goodwin han hecho referencias frecuentes a temas de gran interés comercial para las compañías para quién realizaba consultorías. En un programa que estuvo en el aire el 20 de septiembre de 2005, el Dr. Goodwin dijo que los niños con trastorno bipolar que no reciben tratamiento pueden sufrir daño cerebral, una afirmación debatible. El Dr. Goodwin dijo a la audiencia: “Como veremos hoy, se ha comprobado que los tratamientos modernos -en especial para estabilizar las emociones- son seguros y efectivos en niños.”

Ese mismo día, GlaxoSmithKline pagó al Dr. Goodwin US\$2.500 por hacer una presentación para hacer propaganda de su estabilizador de emociones, Lamictal (lamotrigine), en el Ritz Carlton Golf Resort de Naples (Florida). Según la información obtenida por los investigadores del Congreso, ese año Glaxo pagó al Dr. Goodwin más de US\$329.000 por promover el Lamictal.

El Dr. Goodwin dijo que Bill Lichtenstein, el productor del programa, sabía que trabajaba como consultor para la industria pero que ninguno de los dos pensó que “Recibir dinero de la industria pudiera ser un problema. Viéndolo en retrospectiva, lo hubiéramos tenido que declarar.”

Sin embargo, el Sr. Lichtenstein dijo que desconocía los vínculos financieros con los productores de medicamentos y que a principios de 2008 había llamado al Dr. Goodwin para preguntarle “Si recibía en forma directa o indirecta financiamiento de la industria, y la respuesta fue No.... No

sabíamos que estaba enfrascado con la industria, hubiera violado nuestros acuerdos”.

La radio pública (NPR) decidió eliminar el programa tan pronto como se enteró de la noticia. Sarah Alspach, una vocera de Glaxo, dijo “seguimos pensando que los profesionales de la salud son los responsables de revelar los conflictos de interés a sus empleadores y a cualquier otro grupo que deba tener esta información, en este caso NPR.”

“The infinite mind” es un programa semanal que ha ganado más de 60 premios periodísticos en 10 años y que se considera como el programa de radio sobre salud y ciencia más prestigioso y popular. Tiene una audiencia de más de un millón de personas en 300 emisoras. El Sr. Lichtenstein dijo que el último programa se grabó en octubre y que ya no se van a retransmitir más.

Este programa había recibido becas de los institutos nacionales de salud (NIH) y de la fundación nacional de ciencia (NSF), ambas instituciones exigen que los beneficiados revelen y manejen sus conflictos de interés.

Esta investigación la inició el congresista Grassley, quien había sido el director del instituto nacional de salud mental y en forma sistemática solicita a investigadores y médicos prestigiosos que revelen sus conflictos de interés; y luego compara esa información con lo que dicen los documentos de la industria. Con frecuencia la información no coincide.

En octubre, Grassley descubrió que el Dr. Charles B. Nemeroff de Emory, uno de los investigadores más prestigiados en psiquiatría, entre 2000 y 2007, había recibido más de US\$2,8 millones en consultorías con la industria, dejó de reportar al menos 1,2 millones a su universidad y violó la ley federal. Como resultado los institutos nacionales de salud suspendieron una beca de US\$9,3 millones para Emory e impusieron restricciones en otras, y el Dr. Nemeroff tuvo que dejar el cargo de jefe de psiquiatría.

En junio descubrió que el Dr. Joseph Biederman de Harvard, cuyo trabajo resultó en un aumento importante del uso de antipsicóticos en pediatría, había recibido al menos US\$1,6 millones de la industria entre el 2000 y el 2007, no informó de la mayor parte de estos ingresos a su universidad, y podría haber violado las normas federales y de su universidad.

El trabajo de Grassley demuestra los vínculos entre los intereses comerciales de la industria y la academia, y muestra como las universidades son incapaces de vigilar este tipo de arreglos. Como resultado de sus averiguaciones, la mayor parte de universidades y centros de investigación están revisando su relación con la industria farmacéutica y de tecnología médica.

Grassley dijo: “sabemos que las compañías están dando grandes cantidades de dinero a los investigadores médicos, y no tenemos forma de saber cuánto y dónde... parecería que lo mismo está pasando con el periodismo”.

Grassley ha propuesto una ley que exigiría que la industria haga públicos los pagos a médicos superiores a US\$499. Eli Lilly y Merck han prometido empezar a hacerlo en el 2009.

El Dr. Goodwin es el autor de un libro sobre el trastorno bipolar y es profesor adjunto en George Washington University, y culpó a los cambios en lo que se considera ético por la confusión generada en la relación entre él y el Sr. Lichtenstein diciendo: “Hace más de 10 años, cuando empecé a hacer este trabajo, no se me ocurrió pensar que hacer lo que todos los expertos hacen se consideraría conflicto de interés.”

Añadió que el hecho de que haga consultorías con la industria no sesga sus opiniones “estas compañías compiten unas con otras, y se cancelan” dijo. Los críticos de la industria dicen que los expertos que hacen consultorías tienden a olvidar el valor de los tratamientos no farmacológicos y de otros tratamientos más antiguos.

En el 2003, el Dr. Goodwin trabajó para nueve compañías farmacéuticas. Grassley solo solicitó información a Glaxo.

El Dr. Goodwin dijo que nunca había hecho presentaciones para promover antidepresivos como el Prozac (fluoxetina), por eso no pensó que tuviera conflictos de interés cuando hizo un programa sobre este medicamento, y lo presentó diciendo: “Como oirán hoy, no hay evidencia científica que vincule los antidepresivos con la violencia o el suicidio.”

Esa misma semana, el Dr. Goodwin cobró US\$20.000 de Glaxo, quién durante años escondió los estudios que demostraban que el antidepresivo Paxil (paroxetina), aumentaba los comportamientos suicidas.

Veteranos afirman que la CIA los usó en pruebas de drogas y control mental

Traducido por Boletín Fármacos de: Jay Price, Veterans Say CIA Tested Drugs, Mind Control on Them, *The News & Observer* (North Carolina), 12 de enero de 2009.

En el año 1968, Frank Rochelle era un joven de 20 años recién salido del campo de entrenamiento del Ejército cuando vio en las inmediaciones de su base en Virginia anuncios que pedían voluntarios para realizar pruebas de uniformes y equipamiento.

Pensó que no le vendría mal un respiro después de semanas de duro entrenamiento, y se inscribió como voluntario.

Pero en lugar de pruebas de equipamiento, el joven oriundo del Condado de Onslow se encontró inmerso en un extraño programa de experimentos con drogas y control mental, financiado por la CIA (Agencia Central de Inteligencia de EE.UU.). Así lo sostiene la demanda que él, junto a otros cinco veteranos y la asociación Vietnam Veterans of America (Veteranos de la Guerra de Vietnam) presentaron la semana pasada en el tribunal federal de San Francisco, contra el Departamento de Defensa y la CIA.

El propósito de los demandantes es obligar al gobierno a establecer contacto con todos los sujetos de los experimentos y brindarles la atención médica adecuada.

Los experimentos han sido motivo de audiencias en el Congreso; y en el 2003, el Departamento de Asuntos Veteranos de EE.UU. denunció en un panfleto la participación en esos experimentos de casi 7.000 soldados que fueron expuestos a más de 250 sustancias químicas, incluidos alucinógenos como el LSD y el PCP, además de agentes biológicos y químicos. Con una duración que abarcó desde 1950 a 1975, los experimentos tuvieron lugar en Edgewood Arsenal, en Maryland. Según la demanda, hubo casos de voluntarios a quienes incluso se les realizó implantes de dispositivos eléctricos para controlar su comportamiento.

Rochelle, de 60 años y radicado nuevamente en el Condado de Onslow, dijo en una entrevista el sábado que había alrededor de dos docenas de voluntarios cuando fue llevado a Edgewood. Una vez allí, se les pidió nuevamente colaborar como voluntarios; esta vez para las pruebas de medicamentos. Se les dijo que los experimentos eran inofensivos y que se vigilaría con sumo cuidado la salud de todos ellos, no sólo durante las pruebas sino también después.

Sin embargo, no era posible que los médicos que dirigían los experimentos supieran que los medicamentos eran seguros porque la seguridad era una de las cosas que estaban estudiando, dijo Rochelle.

“Nos ofrecimos como voluntarios, sí. Pero no éramos plenamente conscientes de los peligros,” afirmó. Ninguno de nosotros conocía el tipo de medicamentos que nos daban, ni los efectos posteriores que podrían tener.”

Rochelle dijo que tan sólo una mínima cantidad de una sustancia química en aerosol que le dieron, lo mantuvo drogado durante dos días y medio, luchando con alucinaciones. Veía animales saliendo de las paredes, y a sus pecas como si fuesen insectos moviéndose bajo la piel. En un momento dado, trató de cortarse las pecas con una navaja.

No todos los hombres de su grupo estuvieron en las pruebas de medicamentos, pero afirmó que aun aquellos que sólo participaban en pruebas de equipos fueron maltratados.

“La idea que tenían de probar una máscara de gas era darte una que estaba fallada y meterte en una cámara de gas,” dijo. “Era algo simplemente diabólico.”

Las pruebas siguieron durante dos meses aproximadamente. Después, Rochelle fue enviado a Vietnam. Ahora, el Departamento de Asuntos Veteranos le ha asignado un grado de discapacidad del 60%, dijo, mientras lucha para mantener su empleo civil trabajando en bases de

la Marina. Tiene problemas respiratorios, y una memoria de corto plazo tan mala que hasta llegó a olvidar a su hijo en una estación de servicio. Entre otros problemas, le han diagnosticado un trastorno de estrés postraumático que, según su médico, ha desarrollado por su exposición a los experimentos con medicamentos. Además de su dificultad para dormir, todavía a veces tiene alucinaciones.

Un gran objetivo de la demanda, dijo Rochelle, es conseguir que los miles de soldados sometidos a las pruebas puedan contar lo que les sucedió. Es probable que algunos hayan olvidado todo esto y hoy no sepan que ésa es la razón por la que hoy tienen problemas de salud.

Los veteranos Eric Muth, centro, y Frank Rochelle, derecha, hablan en una conferencia de prensa mientras su abogado Gordon Erspamer, izquierda, escucha en las oficinas de Morrison y Foerster en San Francisco, el miércoles 7 de enero de 2009. Muth y Rochelle están entre los seis veteranos que fueron involuntariamente expuestos a peligrosas sustancias químicas y gérmenes durante los experimentos de la Guerra Fría patrocinados por el gobierno. El miércoles demandaron a la CIA, al Departamento de Defensa y otros organismos federales.

La FDA y registro de ensayos clínicos clinicaltrials.gov

La FDA exige que los investigadores publiquen los resultados más importantes de los ensayos clínicos en el registro que mantiene la Biblioteca Nacional de Salud. Los investigadores que no incluyan los resultados en la base de datos clinicaltrials.gov podrían recibir multas de US\$10.000 diarios y perder el financiamiento federal. Además, la presión de los editores de las revistas médicas y los acuerdos de cinco juicios han hecho que el número de estudios que se registran semanalmente aumente, de una media de 25 a una media de 350.

Para mayor información

http://sec.online.wsj.com/article/SB122903390105599607.html?mod=article-outset-box#_new

Un panel de expertos alerta a la FDA sobre el uso frecuente de antipsicóticos en pediatría

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Panel of experts warns FDA of frequent use of antipsychotics in children, *Kaiser Daily Health Policy Report*, 19 de noviembre de 2008

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

Asia y África

India: ¿Una bomba de tiempo? La prisa por hacer ensayos clínicos

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Silverman E, Time Bomb? The Clinical Trial ‘Gold Rush’ In India, *Pharmalot*, 18 de diciembre de 2008.

La carrera para hacer ensayos clínicos en India, donde son más baratos y sobran pacientes, está creando una gran industria de médicos y de organismos privados para coordinar la investigación (las CROs [*Contract Research Organizations*]), pero sin supervisión y sin asegurar que se respetan los estándares éticos. Según The St. Petersburg Times, que acaba de publicar una serie de informes sobre este tema, el resultado es un entorno en el que puede haber mucha corrupción y donde se engendran peligros.

Durante los últimos tres años la FDA solo ha inspeccionado ocho de los miles de lugares donde se hacen ensayos clínicos en India. A la vez, el número de ensayos clínicos casi se dobló en el último año, y según www.clinicaltrials.gov se están realizando o se han completado más 800 ensayos clínicos.

En India, es imposible encontrar a alguien supervisando o auditando ensayos clínicos que no esté pagado por la industria farmacéutica, y los médicos reciben compensación de acuerdo con el número de pacientes que reclutan. Los comités de ética locales, que se establecieron para velar por la seguridad de las personas que participan en el estudio, están constituidos por colegas que se aprueban mutuamente los ensayos clínicos y que abuchean a los que cuestionan u objetan los estudios.

Las CROs realizan auditorías en forma regular. Las organizaciones que se encargan de gestionar los lugares en donde se realizan los ensayos clínicos vigilan las oficinas médicas. Estos dos tipos de empresas prometen terminar los estudios en la mitad de tiempo, y con un costo que viene a ser entre el 30 y el 60% de lo que cuestan estos estudios en EE.UU. ¿Cuál es el secreto? Según el Times, recursos humanos baratos y rapidez en el reclutamiento de los pacientes.

La CRO más grande del mundo, Quintiles, presume de haber reclutado en India a 50 diabéticos en un mes y a 204 niños en tres días para hacer un ensayo con una vacuna; mucho más rápidamente de lo que se puede lograr en EE.UU. La propaganda de Quintiles dice “es prácticamente un paraíso para realizar ensayos clínicos.”

Todos quieren formar parte de una industria que se anticipa que va a generar US\$1.000 millones antes de 2010. Pero a la vez que muchos se entusiasman con los posibles beneficios de este tipo de negocios, incluso los que lanzaron la idea están repensando la situación. Por ejemplo, Arun Bhatt – médico y presidente de Clininvent- una CRO basada en Bombay que está manejando 11 ensayos clínicos que involucran a 1.000 pacientes, está preocupado porque los

médicos desconocen las reacciones de los pacientes a los medicamentos experimentales, y se les pueden escapar algunos problemas relacionados con la seguridad de los medicamentos. Según él, “la mayor parte de los sitios donde se hacen ensayos clínicos no están familiarizados con los efectos adversos graves, por tanto, no informan sobre ellos... ya sea porque no los reconocen, o porque no reconocen la importancia de este tipo de datos o tienen miedo de informar.”

Amar Jesani, un médico y eticista de Bombay, dice que en esta creciente industria, cada uno de los eslabones que deben supervisar los ensayos clínicos tiene conflictos de interés de tipo financiero, y no hay supervisión independiente. “Estamos frente a una bomba de tiempo que puede explotar en cualquier momento”, le dijo a Times.

Surinder Singh, el jefe de regulación en India, dice que la FDA está entrenando a 24 personas para que hagan auditorías en los lugares donde se realizan ensayos clínicos, y que empezarán a hacerlas durante este mes (diciembre 2008). Sus predecesores hicieron promesas parecidas en 2006 y 2007, que no pudieron cumplir. Mientras tanto India está recibiendo con alfombra roja a las compañías farmacéuticas extranjeras, promete revisar las solicitudes en dos a seis semanas y acelerar su burocracia... como dijo Singh “de la edad de piedra a la edad de las clonaciones”.

Sin embargo, CM Gulhati, editor de una revista médica de India, *Monthly Index of Medical Specialties*, dijo que las autoridades no pueden controlar el tsunami de ensayos clínicos. “La oficina del controlador general de medicamentos no tiene suficiente personal y tampoco tiene la capacidad” dijo y comentó que en una ocasión la agencia dijo que había revisado un protocolo de 800 páginas en cinco días “¿Cómo es posible?”.

Gulhati, quién lucha contra el desenfreno en los ensayos con medicamentos, mencionó varios ensayos que resultaron ser problemáticos: en 2003 en Hyderabad, se realizó un ensayo clínico que no se había registrado y produjo seis muertes; en el 2004 en Delhi, sin el permiso de la agencia reguladora, se hizo un estudio por primera vez en humanos con un nuevo aparato para suturar que involucró a 13 pacientes.

El año pasado India fue el único país en el mundo en permitir que la compañía india Sun Pharmaceuticals comercializase Letrozole, un anticancerígeno, para el tratamiento de la infertilidad femenina a pesar de las advertencias de Novartis, el laboratorio que desarrolló el medicamento, de que puede causar daño fetal y debería utilizarse solo en mujeres postmenopáusicas. En octubre 2008, murió Bangalore un bebé en el que se había probado una vacuna.

“Es una farsa completa” dijo Gulhati a Times, añadiendo que no recuerda ningún caso en que se castigara a un médico indio por haber manejado mal un ensayo clínico.

“Cuando me quejé de que han violado la ley me preguntan, ¿que daño he hecho?”

Para más información puede consultar:

<http://www.tampabay.com/news/business/article934677.ece>
<http://www.tampabay.com/news/business/article934633.ece>
<http://www.tampabay.com/opinion/essays/article934654.ece>

Nota de los editores:

1. Recomendamos ver: “Aumenta el escrutinio de los ensayos clínicos en el extranjero” en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Nigeria: Acuerdo extra-judicial con Pfizer por Trovan estancado

Editado por Boletín Fármacos

En 1996 la farmacéutica estadounidense Pfizer realizó en Nigeria un ensayo clínico con un antibiótico (Trovan) durante una epidemia de meningitis. En seis meses de epidemia fallecieron 12.000 niños [1].

El estado de Kano inició una demanda judicial (civil y penal) contra la farmacéutica por US\$2.000 millones, y el gobierno federal hizo lo mismo por otros US\$6.500 millones porque sostienen que el medicamento a prueba produjo la muerte a 11 niños y dejó discapacitados a decenas de niños. Nigeria también dice que Pfizer no obtuvo la aprobación adecuada para realizar el ensayo y que engañó a los padres [1].

Pfizer niega todos los cargos que se le imputan y sostiene que fue la meningitis, no su fármaco, la responsable de los daños en la salud y la muerte de los niños. Afirma que Trovan ayudó a salvar vidas y que era tan eficaz como el otro fármaco utilizado en el grupo control del ensayo [1].

Acuerdo extra-judicial estancado por “humillante”

Las conversaciones entre el gobierno de Kano y Pfizer sobre un arreglo extra-judicial quedaron estancadas en diciembre de 2007 por los desacuerdos acerca de las responsabilidades y compensaciones [1].

El fiscal del gobierno, Aliyu Umar, reconoció en abril de 2008 que se habían reiniciado las conversaciones con los representantes de la multinacional para alcanzar un acuerdo, y que si lograban una “mejor oferta para las víctimas” descartarían las actuaciones judiciales en curso [1].

El abogado defensor de Pfizer dijo que estaban dispuestos a avanzar en las conversaciones con las autoridades federales y estatales. “Estamos tratando de lograr un acuerdo beneficioso para todos. Pensamos que podemos arreglar la situación de un modo que sea satisfactorio a todas las partes” señaló el abogado [1].

Fuentes cercanas al tribunal indicaron que Pfizer había propuesto en una reunión en Abuja pagar US\$10 millones en compensaciones, acondicionar el hospital donde se

realizó el ensayo con su fármaco, modernizar la planta productora de medicamentos pública, y crear un área pediátrica en el hospital del Estado [1].

Sin embargo, los representantes de las familias de las víctimas rechazaron la oferta de compensación de US\$10.000 a cada víctima con deformidades menores y US\$100.000 por víctima fallecida o con deformidades mayores. En la reunión participaron el Ministro de Justicia, el Fiscal General, representantes de Pfizer y el presidente de la asociación de familiares de víctimas de Kano, Alhaji Mustapha Maisikeli [2].

Maisikeli calificó a la propuesta de vergonzosa y humillante, considerando la oferta que se hizo a algunas víctimas en Europa y otros sitios. “Es asombroso como la misma empresa puede ofrecer US\$21 millones para pagar los honorarios legales de los involucrados en el caso, y compensar pobremente con US\$10 millones a las 200 víctimas en Nigeria” sostuvo [2].

El vocero de los familiares describió a los abogados de Pfizer en Nigeria como “estorbos”, que impiden el alcance de un acuerdo aceptable entre la empresa y las víctimas. También acusó a algunos políticos y cabilderos de presionarlos para aceptar la compensación a pesar de ser injusta [2].

El proceso judicial

Mientras tratan de alcanzar un acuerdo extra-judicial, las causas penales y civiles impulsadas por el gobierno federal y los gobiernos estatales durante más de un año se han transformado en un enredo de pedidos sin resolver, contrademandas y cuestiones secundarias. Ningún testigo ha declarado y no se ha abordado ninguna cuestión sustancial [3].

Pfizer ha argumentado, por ejemplo, en una demanda en la corte de la ciudad Lagos, que a los acusados no se les imputaron correctamente los sumarios y por lo tanto técnicamente no están acusados ni obligados a comparecer en el tribunal [1].

En Kano, el tribunal pospuso las audiencias hasta octubre (de 2008) [2], y cuando se las retomó tuvieron que ser interrumpidas porque la defensa de Pfizer cuestionó la imparcialidad de la nueva juez. Los abogados alegan que la jueza está casada con un profesional que estuvo involucrado en el equipo gubernamental que responsabilizó a Pfizer en 1996. Por el momento, la juez continuará asignada a este caso y ha pedido a ambas partes que preparen sus alegatos [4].

En Abuja, el tribunal dictaminó (junio 2008) a favor de una petición de Pfizer para que las familias de las víctimas pudieran participar junto al gobierno como defensoras en la apelación que había hecho Pfizer para que no se tuviera en cuenta en el juicio un informe presentado por el gobierno, y obtener un informe sobre el ensayo clínico. El juez Onwuri Chikere declaró que las familias tenían “el interés

suficiente” para que se las permitiera ser escuchadas y propuso seguir con la causa en septiembre de 2008 [3].

La estrategia del equipo defensor de la farmacéutica parece ser forzar a los familiares y víctimas a que terminen aceptando el acuerdo extra-judicial [4].

Nota de los editores:

- Para más información sobre los antecedentes del conflicto y las denuncias sobre este ensayo clínico se puede consultar en el Boletín fármacos (BF): “¿Experimentar durante una epidemia? Pfizer incumple las normas al probar medicamentos para niños con meningitis en Nigeria” en la Sección Ética y Medicamentos del BF 2001;4(2); “Nigeria: Lleva a Pfizer a juicio por un estudio sobre meningitis infantil” en la Sección Ética y Derecho del BF 2007;10(3);

“Nigeria: Extienden la demanda contra Pfizer para abarcar a Neimeth” en la Sección Ética y Derecho del BF 2007;10(5); y “Nigeria: Continúan las actuaciones contra Pfizer” en la Sección Ética y Derecho del BF 2008;11(1).

Referencias:

1. Mike Oboh, Nigerian state, Pfizer resume talks over drug trial, *Reuters*, 29 de abril de 2008.
2. Nigeria: Pfizer - Kano Govt, Victims Reject \$10 Million Offer, *Daily Trust* (Nigeria), 9 de julio de 2008.
3. Camillus Eboh, Nigeria, Pfizer work on drug trial settlement-lawyer, *Reuters*, 20 de junio de 2008.
4. AbdulSalam Muhamm, Protest stalls hearing of Pfizer case as lawyers query judge, *Reuters*, 7 de octubre de 2008.

Generales

Los medios de comunicación y la medicina ¿Quién vigila a los guardianes?

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Schwartz L et al., Medicine and the Media Who's watching the watchdogs? *BMJ* 2008; 337:1202-1203.

Los medios de comunicación actúan como guardianes cuando revelan las relaciones entre los médicos, los investigadores y la industria farmacéutica. Pero tanto los medios de comunicación como los investigadores han prestado poca atención a los vínculos entre los periodistas que se dedican a temas de salud y la industria. Este artículo provee información sobre la influencia de la industria en: la educación de los periodistas, los premios en periodismo, y la forma como se practica el periodismo.

La participación de la industria en la educación de los periodistas está ocurriendo de diferentes formas: en las universidades, en conferencias, y a través de las asociaciones de profesionales. La Universidad de Carolina del Norte ofrece una maestría en periodismo médico y recibe dinero de la industria farmacéutica – Glaxo financia una cátedra con US\$333.000 y otorga una beca de US\$28.000. El catedrático, profesor Tom Liden, quien trabajo brevemente como consultor para Glaxo a finales de 1990s, comentó que Glaxo no pide nada a cambio de estas contribuciones. En este momento el Prof. Liden está produciendo unos documentales televisivos con sus estudiantes, un proyecto que ha financiado Pfizer.

La Asociación Americana de Escritores Médicos también recibe financiamiento de la industria farmacéutica. Eli Lilly financió la conferencia anual de la asociación en el 2008 y ofrece becas para estudiantes. La presidenta de la asociación puntualizó que el comité ejecutivo de la asociación tiene que aprobar a todos los presentadores que participan en sus conferencias y que paga la industria.

Al igual que ocurre con la educación de los médicos, los que auspician la educación continua pueden influir en el contenido de la información que se imparte. Por ejemplo, en una conferencia para periodistas de minorías étnicas, una de las comidas que incluía una presentación sobre diabetes estuvo auspiciada por un laboratorio productor de antidiabéticos. Según informó al Wall Street Journal, la compañía seleccionó al ponente y estableció la agenda, pero el ponente preparó su propio discurso.

Eli Lilly y Boehringer Ingelheim han auspiciado un premio, que incluye un viaje internacional, para los periodistas que informan sobre incontinencia urinaria. Boehringer también está involucrado en un premio (€5.000) para los reporteros que divulgan información sobre la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Eli Lilly ofrece otro premio para los que informan sobre temas oncológicos (viaje internacional para dos o 10.000 euros) y Roche para los que haban de obesidad (€7.500). Otras veces los premios los otorga una organización que recibe mucho dinero de la industria, como la Asociación Americana de Salud Mental, que en 2007 recibió la mitad de su financiamiento de la industria (un millón de dólares de BMS, otro de Lilly y otro de Wyeth).

Es muy probable, que los periodistas –como ocurre con los médicos- que reciben estos premios sientan la necesidad de corresponder, y por lo tanto se sientan atrapados por sus conflictos del interés.

Finalmente la industria ofrece contratos a periodistas para que informen y promocionen sus productos. Por ejemplo, el canal Accent Health, parte de CNN, tiene financiamiento de la industria y se presta a que la industria utilice este medio para aumentar sus ventas. A veces las compañías, o los grupos de pacientes que ellos auspician, ofrecen pacientes que los periodistas pueden entrevistar para poner un rostro humano a la noticia.

Estos conflictos de interés preocupan porque podrían estar sesgando la información que los medios de comunicación ofrecen sobre las diferentes terapias. Afortunadamente la Asociación de Periodistas sobre Salud tiene reglas muy estrictas que les prohíben recibir regalos o financiamiento de la industria. También hay cadenas de noticias que exigen que los periodistas declaren sus conflictos de interés.

Los periodistas, educadores y las asociaciones profesionales deben analizar sus conflictos de interés y eliminarlos para así poder hacer bien su trabajo.

Aumenta el escrutinio de los ensayos clínicos en el extranjero

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Wang SS et al., *Scrutiny Grows of Drug Trials Abroad*, the *Wall Street Journal*, 1º de diciembre de 2008.

Las compañías farmacéuticas que tienen su base en países industrializados están enfrentando el escrutinio creciente de los ensayos clínicos que realizan en países en desarrollo – una fuente cada vez más importante de personas que participan en los ensayos clínicos de pre-comercialización.

En noviembre 2008, la autoridad reguladora de India paró un ensayo de una vacuna para niños de Wyeth, en el que participaban 350 niños y uno murió tras serle aplicada la vacuna. El contralor general de medicamentos de India está investigando si se escogió a los niños de la forma adecuada o si se violaron las normas para enrolar a los niños en el estudio.

En el 2007, dos personas mayores murieron después de que investigadores polacos los inscribieran en el ensayo de una vacuna contra la gripe aviar que estaba desarrollando Novartis AG, a pesar de que por su edad deberían haber sido excluidos del estudio. Según Novartis, esas muertes y otros problemas con los participantes de Polonia, uno de 10 países involucrados en el estudio de 3.000 pacientes, han atrasado al menos en un año la aprobación de la vacuna por las autoridades europeas.

En ninguno de los casos se ha implicado a las compañías ni a las vacunas; pero las investigaciones ilustran la presión existente sobre los productores de medicamentos y los reguladores para que supervisen adecuadamente los ensayos clínicos y se aseguren de que en los países en desarrollo se aplican las normas técnicas y éticas adecuadas.

Las compañías farmacéuticas han estado realizando ensayos clínicos en algunos países en desarrollo durante más de una década y desde el principio tuvieron que enfrentar cuestionamientos sobre el trato ético de los participantes en la investigación y sobre la calidad de la información que se genera.

En el 2005, el 40% de los ensayos clínicos financiados por la industria se realizaron en países de bajos y medianos ingresos, según el centro que investiga a las corporaciones

multinacionales basado en Holanda, SOMO. Estas cifras siguen aumentando. En 2008 India aprobó 450 ensayos clínicos, comparado con 100 en el 2005. Wyeth dijo que el 45% de los que participan en las últimas fases de los ensayos clínicos no provienen ni de EE.UU. ni de Europa occidental.

Los ensayos clínicos en países de bajos ingresos cuestan menos de la mitad que las decenas de millones de dólares que las últimas fases de los ensayos clínicos cuestan en EE.UU. y Europa, según los ejecutivos porque se les paga menos a los médicos y al personal clínico. Es más fácil reclutar pacientes en países como India, China y el este de Europa, donde hay más población y no hay tanta competencia por captar pacientes. Además los residentes de esos países es mucho más probable que no estén utilizando otros medicamentos, lo cual es importante para los ensayos que requieren pacientes que no hayan sido expuestos a ellos. Es más, en los países donde el acceso a los servicios de salud es deficiente, la gente está desesperada por participar en ensayos clínicos.

Otra de las preocupaciones son los investigadores locales que realizan los ensayos. Según Francis Weyzig, investigador en SOMO y co-autor de un informe reciente sobre ética y ensayos clínicos en países en desarrollo, estos pueden sentir presión por diluir los requisitos para aumentar el número de pacientes o para pulir información cuestionable para impresionar a la compañía que paga por el estudio, y que les aporta prestigio y dinero.

Los críticos también acusan a las compañías de pedir a los residentes en países en desarrollo que sean conejitos de indias para medicamentos que cuando se comercialicen no podrán acceder por falta de capacidad de pago. GlaxoSmithKline sostuvo estas acusaciones cuando hizo ensayos clínicos de medicamentos para el sida en África y para la vacuna de la hepatitis E en Nepal.

Las grandes compañías dicen que utilizan el mismo protocolo, independientemente del lugar en donde se desarrolle la investigación. También reportan que rutinariamente inspeccionan los lugares en donde se hacen ensayos clínicos y que suelen contratar solo a investigadores que tienen experiencia en el manejo de ensayos clínicos y que han recibido entrenamiento en países industrializados. Glaxo, Wyeth y otras compañías dicen que solicitan la aprobación de las entidades reguladoras de los países en donde van a realizar ensayos clínicos. Además, dicen que se aseguran de que los participantes puedan continuar el tratamiento una vez se termina el ensayo clínico, bien con el medicamento que se utilizó en el ensayo u con otra alternativa adecuada.

En el estudio de Wyeth, que consiste en probar una vacuna contra el neumococo (Prevnar-13), hay que averiguar si los investigadores se saltaron algunos requisitos o si cometieron errores al no asegurarse que todos los niños que participaron en el ensayo estaban sanos.

Uno de los aproximadamente 250 niños que se inscribieron en el estudio murió el 18 de octubre, justo durante la semana después de haber recibido la tercera dosis de Prevnar -que no era la vacuna experimental. Según Mr Ramteke, de la agencia reguladora de India, se recibieron informes de que el niño tenía un problema cardíaco y no debería haber participado en el ensayo, pero la evidencia no es definitiva por eso hay que investigar si el proceso de inscripción se hizo de la forma adecuada. Wyeth dice que los informes señalan que antes de inscribir al niño se le hicieron los correspondientes exámenes y se consideró sano.

Emilio Emini, jefe de la división de vacunas de Wyeth dijo que el objetivo del ensayo era medir la tolerancia y la seguridad de Prevnar-13 cuando se administra con las otras vacunas que reciben los niños de la India. Se trataba de un estudio estándar cuando se investigan vacunas, y Wyeth lo está llevando a cabo en más de una docena de países.

Tan pronto como se produjo la muerte de este niño, la compañía notificó a los otros países en donde esta estudiando Prevnar-13 pero ninguno de ellos decidió suspender el estudio. El Dr. Emini comentó “Es nuestro ensayo; es nuestra responsabilidad. . . procuramos que el estudio se haga de la forma adecuada. Mantenemos a las agencias reguladoras totalmente informadas.”

En el caso de Novartis, la compañía empezó a investigar cuando observó irregularidades en los datos de los polacos. Al darse cuenta de que habían enrolado a pacientes de un asilo de ancianos y de un albergue de personas sin hogar notificaron a la agencia europea de medicamentos y a la policía polaca, dijo Joerg Reinhardt, jefe de la división de vacunas y diagnóstico de la compañía.

Los abogados polacos iniciaron una investigación pero no pudieron relacionar las muertes con la vacuna. La investigación criminal en contra de los que inscribieron pacientes todavía sigue abierta, dijo Reinhardt.

“La calidad del ensayo depende de la integridad de quiénes lo gestionan” dijo Reinhardt. Al final la compañía decidió que no podía fiarse de la precisión de los datos de los 300 participantes polacos y los desearon. El resultado fue que la EMEA negó el permiso de comercialización de la vacuna y solicitó otro ensayo con 3.000 participantes. Reinhardt dijo que raras veces enfrentan situaciones parecidas y que la supervisión de los estudios internacionales ha mejorado mucho durante la última década.

Nota de los editores:

- a. Recomendamos ver: “¿Una bomba de tiempo? La prisa por hacer ensayos clínicos en India” en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Los artículos sobre ensayos clínicos no tienen suficiente información para los médicos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Journal Articles on Drug Trials Often Offer Limited Information for Doctors, Study Says, *Kaiser Daily Health Policy Report*, 15 de diciembre de 2008.

Según un artículo publicado en PLoS Medicine [1] los artículos que aparecen en revistas médicas sobre los ensayos clínicos no proporcionan información suficiente para evaluar los beneficios y riesgos de los medicamentos nuevos.

Para recibir el permiso de comercialización de un medicamento nuevo la industria tiene que entregar a la FDA los resultados de varios ensayos clínicos. Tras conseguir el permiso de la FDA, las compañías pagan para que se publiquen informes sobre esos ensayos clínicos en las revistas médicas. Estos artículos pueden escribirlos terceras personas. Los artículos pueden llevar el nombre de los investigadores que hicieron los estudios pero pueden estar escritos por médicos que trabajan en la compañía que desarrolló el medicamento. Muchos médicos utilizan estos artículos para determinar si van a utilizar y como van a utilizar el medicamento.

Los autores del artículo publicado en PLoS estudiaron 164 ensayos clínicos que involucraron a 1.500 pacientes durante un periodo de dos años. Los investigadores analizaron la información que sobre estos ensayos apareció en las revistas médicas, así como los ensayos que no llegaron a publicarse. Documentaron que no todos los ensayos clínicos que se entregaron a la FDA con la solicitud del permiso de comercialización llegaron a publicarse en revistas médicas, y los que se publicaron con frecuencia incluían información diferente a la que se había entregado a la FDA.

Según el informe, los ensayos con resultados favorables tenían una posibilidad cinco veces superior que los que reportaban resultados desfavorables de publicarse en las revistas médicas. Cinco años después de que la FDA hubiera aprobado la comercialización de un producto, los resultados del 25% de los ensayos todavía no se habían publicado. Además, el equipo descubrió que la información que los médicos pueden obtener en las revistas médicas con frecuencia está incompleta e incluso sesgada.

Kritin Rising dijo: “En los informes oficiales de los ensayos clínicos encontramos información muy importante que no se había publicado o que en la versión publicada se enfatizaban los resultados positivos”. Y añadió: “Los médicos que prescriben medicamentos nuevos –o incluso los más antiguos– para sus pacientes deben tener información completa y libre de sesgos antes de prescribirlos.”

An-Wen Chan [2] publicó un comentario en el mismo número de la revista y dijo que los datos demuestran que la industria presenta información sesgada, exagera la información positiva y presenta información engañosa.

Ken Johnson, vicepresidente de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, dijo que los médicos pueden tomar decisiones para prescribir adecuadamente en base a la información sobre el producto que aprueba la FDA, y que está basada en cada uno de los ensayos clínicos que se han hecho. Una declaración sobre las políticas de la industria dice: “[los productores de medicamentos] de acuerdo con las exigencias de las entidades reguladoras, nos hemos comprometido a asegurar que los médicos y los pacientes tienen acceso a la información que necesitan sobre los medicamentos que descubrimos.”

Referencias:

1. Rising K, Reporting bias in drug trials submitted to the FDA: review of publication and presentation, *PLoS Medicine* 2008;5(11):1561-1570. Disponible en: http://medicine.plosjournals.org/archive/1549-1676/5/11/pdf/10.1371_journal.pmed.0050217-L.pdf
2. An-Wen Chan, Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results, *PLoS Medicine* 2008;5(11):1533-1535. Disponible en: http://medicine.plosjournals.org/archive/1549-1676/5/11/pdf/10.1371_journal.pmed.0050230-L.pdf

Nota de los editores:

- Una revisión Cochrane reciente también demuestra que los estudios con resultados neutros negativos tienen menos posibilidades (25%) de publicarse o se publican más tarde (Hopewell S et al., Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009;Nº 1).

Medicina, artículo de consumo

Carlos Gherardi (Médico, Director del Comité de Ética del Hospital de Clínicas, UBA), *Clarín* (Argentina), 7 de enero de 2009.

La salud como un producto de consumo es una realidad que ya está consolidada en una sociedad como la actual. Sin embargo, esta alianza resulta desaconsejable y peligrosa. No se trata de negar la importancia de la difusión de los beneficiosos consejos y noticias que hoy los medios de comunicación ponen al alcance de todos, sino de advertir que el propósito económico, que incluye también la difusión de la falacia o del error, puede ser ajeno al bienestar deseable de la población.

Y aquí la reflexión y responsabilidad de las instituciones científicas y empresariales dedicadas al cuidado de la salud debieran prevalecer más allá de la regulación seria y responsable de los poderes públicos. Hace más de una década, una marca de agua embotellada con muy bajo contenido en sodio consiguió el aval de una sociedad científica muy prestigiosa y hasta su logotipo pudo ser visto en el material publicitario y hasta en el rótulo del propio envase. A partir de allí numerosas sociedades han participado en avisos televisivos para promocionar productos de uso tan generalizado como los destinados al

tratamiento o prevención de enfermedades gastroenterológicas, dermatológicas, infecciosas y tantas más.

Esta incursión de quien representa muy seriamente una disciplina médica en una pauta publicitaria masiva, que puede ser de beneficio opinable y que tiene también otra competencia, no resulta éticamente aceptable, predispone al público al equívoco y opaca aún más el difícil ejercicio de la profesión médica. Asimismo el ofrecimiento de prácticas médicas no validadas científicamente y hasta de productos no autorizados por las instituciones oficiales de registro de medicamentos son habituales hasta con enfermedades tan severas como las neoplásicas en programas que pueden verse en canales de cable. Es cierto que la incorporación de nuevas metodologías de diagnóstico de enfermedades severas de alta prevalencia es incesante, pero ello no autoriza a promocionar pública y masivamente hasta el consumo de una práctica para diagnosticar, por ejemplo, la enfermedad coronaria.

Tampoco parece aconsejable informar sobre nuevas terapéuticas médicas y quirúrgicas para patologías hoy tratables, cuando se encuentran en etapa experimental y no se ha medido aún si su cociente riesgo-beneficio permitirá contabilizarlas como un verdadero progreso. La última noticia, aun científica, no es la mejor y tampoco verdaderamente cierta en todos los casos.

El peligro de esta irrupción ya inevitable de la salud como un artículo de consumo se ejemplifica muy bien hoy, cuando ya nadie se da cuenta al ingresar al sector de lácteos de un supermercado que casi no existe una leche o derivado que no sume a su contenido alguna vitamina, mineral o hasta diferentes bacilos para presuntos beneficios que no siempre son tales ni para todos ni todo el tiempo.

Pareciera que sólo nos queda esperar lo que ya ocurre en Estados Unidos, a pesar de importantes críticas, donde es frecuente observar quioscos, en almacenes o supermercados, que atendidos por alumnos de enfermería durante las 24 horas del día, ofrecen libremente el consumo de variados métodos de diagnóstico de atención primaria que incluyen hasta la detección del estreptococo en las fauces del consumidor.

Así las cosas, la profesión médica suma también la lógica del mercado de consumo a su cuestionamiento como profesión. Como indica el sociólogo Freidson acertadamente, la lógica del mercado que responde a la productividad y a la rentabilidad y la burocrática que privilegia la eficiencia, conducirán al desmantelamiento de una profesión que sólo puede y debe ser entendida como un verdadero proyecto moral destinado a la producción de un bien indispensable e insustituible para la sociedad.

Este proyecto moral comprendería dos planos: por un lado, una medicina centrada en el paciente que facilitaría su humanización y, por el otro, que la protección del bien público, constituido por la salud, signifique participar en la discusión de cómo administrar justicia a este respecto.

Una investigación estudiará la influencia de una farmacéutica en el Nobel de Medicina

Editado por Boletín Fármacos de: María Valerio, *El Mundo* (España), 19 de diciembre de 2008.

El último capítulo de la polémica vacuna contra el papilomavirus afecta al Premio Nobel de Medicina, que este año eligió entre sus tres ganadores a Harald zur Hausen, descubridor del virus. Según informaciones de la Radio Suecia y el diario británico *The Times*, dos de los miembros del jurado se sientan en los comités científicos que asesoran a la compañía AstraZeneca. Una investigación estudiará si la firma habría presionado de alguna manera para favorecer la elección de zur Hausen.

Según explican ambos medios, esta compañía tendría una participación indirecta en los beneficios derivados de las dos principales vacunas disponibles en la actualidad para prevenir la infección por este virus: Gardasil (de la compañía Merck Sharp & Dohme) y Cervarix (de GlaxoSmithKline).

Concretamente, según explica la revista *Scientific American*, AstraZeneca es la propietaria de una pequeña compañía denominada MedImmune, que ha desarrollado la tecnología que elabora las partículas virales que emplean ambas terapias para despertar una reacción inmune contra el virus (en lugar de usar una versión atenuada del propio virus), y por la que cobraría alrededor US\$236 millones anuales en concepto de “royalties” (al haber cedido los derechos de explotación de esta tecnología).

Una práctica habitual

La información que recogen ambos medios indica que dos de los miembros del jurado que participaron en la elección de zur Hausen (junto a los dos científicos descubridores del virus del sida) en el Nobel de Medicina de este año, reciben financiación para sus investigaciones de esta la compañía.

Concretamente, Bertil Fredholm, presidente del comité de cinco personas que selecciona a los candidatos sobre los que después deberá pronunciarse el jurado (de 50 miembros), recibió en 2006 alrededor de €1.000 de AstraZeneca para sus investigaciones sobre un tipo de proteínas denominadas purinas. Mientras que Bo Angelin, una de las 50 eminencias que finalmente designan al premiado en Medicina desde la Asamblea del Instituto Karolinska, también recibió dinero por ser director no ejecutivo en el consejo de administración de esta misma empresa. En total, Angelin recibió de la compañía con la que colaboraba como asesor científico un total de €22.000 en 2007.

Este tipo de relaciones son frecuentes en el campo de la investigación, donde los científicos reciben a menudo dinero de la industria por colaboraciones puntuales, en concepto de asesoría, o como becas para sus estudios. En la mayoría de los casos, y más aún en los países anglosajones, estos vínculos económicos son públicos, y los propios científicos se encargan de dejarlo claro en sus presentaciones y trabajos.

Investigación en marcha

El caso ha llevado al director de la unidad anticorrupción de la policía sueca, Christopher van der Kwast, a iniciar una “investigación preliminar”. Él mismo ha dicho: “mi iniciativa pretende ver si hay base sobre la que investigar. He ordenado al fiscal que se ponga con ello”.

En declaraciones a elmundo.es Michael Sohlman, director ejecutivo de la Fundación Nobel, ha señalado que la investigación abierta es “bienvenida”; aunque se muestra “100% seguro de la integridad de todas las instituciones implicadas en la entrega del premio, la Asamblea del Nobel del Instituto Karolinska, la Academia Real de Ciencias sueca y el Comité noruego del Nobel”. Además, asegura que cualquier posible campaña de lobby para presionar a estos organismos nunca se ha materializado en una nominación, “gracias al artículo 7 de los estatutos que prohíbe autonominarse”.

Según asegura *The Times*, la misma farmacéutica ha empezado este mismo año a patrocinar la página web de la Fundación Nobel, aunque ninguna de las dos partes ha querido precisar qué cantidad de dinero suponen dichos acuerdos, que tienen una duración de tres años e incluyen la realización de documentales y otros contenidos educativos sobre el prestigioso galardón a través de la compañía Nobel Media, que gestiona los derechos de televisión y explotación del galardón en los medios.

La compañía sí ha respondido que la colaboración de Angelin y Fredholm con AstraZeneca es completamente independiente de su papel en el Nobel. “No tenemos ninguna influencia sobre los ganadores ni pretendemos tener un papel en la selección del Nobel”, ha declarado un portavoz. “Nosotros sólo somos patrocinadores del Nobel, pero los premios los elige el Instituto Karolinska, de manera que sería imposible influir en la elección”, añaden desde la sede de AstraZeneca en España.

El secretario de la asamblea del Nobel, Hans Jörnvall, también le ha quitado peso al asunto y ha señalado que los vínculos financieros de los dos investigadores con AstraZeneca eran conocidos; “eso no cambia nuestra integridad”. La misma investigación estudiará también un posible delito de soborno a los miembros del jurado, algunos de los cuales admiten que viajaron a China con todos los gastos pagados por el gobierno de Pekín para explicar a otros miembros cómo seleccionar a los ganadores. “Los viajes sólo tenían el propósito de informar sobre el Premio y el trabajo que realizan sus instituciones”, ha añadido Sohlman.

Los premios Nobel son concedidos cada año por cuatro Academias distintas: la de ciencias (que concede los de Física, Química y Economía), la de literatura, el Comité Nobel de Paz en Oslo y el Instituto de medicina Karolinska. Después de recibir las candidaturas durante casi un año, finalmente es un jurado de 50 personas (miembros del Karolinska) quien designa al ganador. Sohlman no ha respondido a elmundo.es cuántos de ellos tienen este tipo de colaboración con la industria.

Revista médica modificará su política tras la crítica de un grupo de acreditación

Traducido por Boletín Fármacos de: Gardiner Harris, Medical Journal Changes Its Policy After Criticism by Group, *The New York Times*, 9 de enero de 2009.

Un estudio sobre cáncer de pulmón que no reveló un conflicto de interés de los autores provocó la crítica de un grupo nacional de acreditación, cuyas observaciones llevaron a la revista *New England Journal of Medicine* (NEJM) a modificar sus normas editoriales.

El polémico estudio, desarrollado en el 2006 por Claudia I. Henschke, del Weill Cornell Medical College, concluía que el uso generalizado de la tomografía computada (CT scan) podía prevenir el 80% de las muertes causadas por cáncer de pulmón.

No obstante, en una carta publicada en un boletín de investigación sobre el cáncer, el Consejo de Acreditación para la Educación Médica Continua (Accreditation Council for Continuing Medical Education, ACCME) sostuvo que tanto la mencionada revista como su editorial, la Sociedad Médica de Massachusetts (Massachusetts Medical Society), habían cometido un error al no revelar los “conflictos de interés financiero de los autores.”

El estudio no informó que una compañía tabacalera, matriz del Liggett Group, había financiado con US\$3,6 millones parte de la investigación de la Dra. Henschke, algo que los editores de la revista - según sus propias afirmaciones - ignoraban.

La Dra. Henschke sí informó a la revista que ella y su universidad habían autorizado el uso de una patente relacionada con la técnica de exploración mediante

tomógrafo computado, que utilizaría General Electric, un fabricante de equipos de diagnóstico médico. La revista optó por no revelar a sus lectores la existencia de esa patente.

Como es habitual con muchos artículos de investigación, la Sociedad Médica de Massachusetts ofreció a los médicos crédito educativo por leer y responder preguntas acerca del estudio sobre cáncer de pulmón. Tales iniciativas de educación médica deben contar con el aval del Consejo de Acreditación para la Educación Médica Continua.

La crítica del Consejo apareció en una carta publicada en *The Cancer Letter*, boletín que proporciona información sobre el estado de la investigación y tratamiento del cáncer.

En respuesta a esa crítica, la Sociedad Médica manifestó en otra carta el compromiso de modificar sus normas.

“Cuando publicamos el artículo de la Dra. Henschke en el 2006, no era una política habitual de la editorial publicar información sobre patentes pendientes,” expresa la carta fechada el 1º de octubre de 2008. “Pero desde entonces, nuestro criterio sobre esta cuestión ha cambiado.”

De acuerdo con su nueva política editorial, la revista ahora exige a los autores informar sobre toda patente o regalía vinculada a sus investigaciones, y todo artículo que publica sobre un estudio lleva incluida esa información, dice la carta.

La carta fue firmada por el Dr. Jeffrey M. Drazen, jefe de redacción de la revista, y por Corinne Broderick, vicepresidente ejecutiva de la Sociedad Médica.

Jennifer Zeis, portavoz de la revista médica, aseguró que la carta “habla por sí misma.”

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

IV Curso de Introducción a la Ética de la Investigación en Seres Humanos y III Curso de Introducción a la Bioética Clínica y Social

Organiza: Red Bioética UNESCO

Inscripciones abiertas desde el día 10 de diciembre de 2008.

Fechas límite de inscripciones:

- Postulaciones a Becas UNESCO hasta el día 31 de marzo de 2009.
- Inscripciones a Matrículas hasta el día 4 de mayo de 2009.

Cursos comienzan: 25 de Mayo de 2009

Para mayor información:

www.redbioetica-edu.com.ar
info@redbioetica-edu.com.ar

Seminario abierto 2008: Juicio a los Ensayos Clínicos

http://www.haiweb.org/01_about_europe_c.htm

En este link se puede acceder a las presentaciones realizadas por los diferentes panelistas invitados al “Open Seminar 2008: Clinical Trials on Trial”, organizado por HAI Europe, que tuvo lugar en Berlín el día 21 de noviembre de 2008. Hubo tres paneles de discusión sobre ensayos clínicos: uno de diseño, otro sobre ética y un tercero sobre el empleo de ensayos clínicos como herramientas de marketing. En los tres paneles se destacaron las preguntas urgentes que necesitan realizarse para que los ensayos clínicos sean un método confiable y valioso para evaluar la eficacia y la seguridad de nuevos productos farmacéuticos. Se busca avanzar en el conocimiento del modo en que ellos son diseñados, conducidos y presentados. Los panelistas fueron: Anita Hardon, Joan-Ramon Laporte, Wim Vandeveld, Annelies den Boer, Trudy Dehue y Petra Jonvallen.

Side Effects: A Prosecutor, a Whistleblower, and a Bestselling Antidepressant on Trial (*Efectos secundarios: Un fiscal general, un denunciante, y un antidepresivo exitoso ante un tribunal*)

Alison Bass

Año: junio de 2008; Idioma: Inglés; Páginas: 260; Editorial: Algonquin Books of Chapel Hill

El tema de este libro es la ocultación de una investigación desfavorable. Narra la historia de la forma en que el gigante británico GlaxoSmithKline sepultó la evidencia de que su antidepresivo super ventas, Paxil (paroxetina), no era efectivo y posiblemente perjudicial para los niños y adolescentes. Bass, ex reportero del Boston Globe, describe la participación de tres personas: un psiquiatra académico escéptico, un administrador auxiliar del departamento de psiquiatría de la Universidad de Brown (cuyo director recibió en 1998 más de US\$500.000 en honorarios de consultoría de empresas farmacéuticas, incluyendo GlaxoSmithKline) y que estaba moralmente indignado, y un incansable abogado auxiliar del fiscal general de Nueva York.

El libro sigue las luchas individuales de estas tres personas durante muchos años, y termina con que GSK finalmente llega a un acuerdo en 2004 para resolver las acusaciones de fraude de consumidores por US\$2,5 millones (una pequeña fracción de los más de US\$2.700 millones en ventas anuales de Paxil en ese tiempo). La empresa también se comprometió a hacer públicos los sumarios de todos los ensayos clínicos terminados luego de diciembre de 2000. De mucha mayor importancia fue la atención que despertó el tema de la deliberada y sistemática práctica de ocultar los resultados desfavorables de las investigaciones, lo cual jamás habría sido revelado sin el proceso legal.

Nota de los editores: El comentario sobre el libro fue tomado de: Marcia Angell, Drug Companies and Doctors: A Story of Corruption, The New York Review of Books, disponible en: <http://www.truthout.org/123108E>

Our Daily Meds: How the Pharmaceutical Companies Transformed Themselves into Slick Marketing Machines and Hooked the Nation on Prescription Drugs (*Nuestras medicinas de cada día: Cómo las compañías farmacéuticas se han transformado en unas máquina elegantes de marketing y han enganchado al país a las medicinas de receta*)

Melody Petersen

Año: marzo de 2008; Idioma: Inglés; Páginas: 432; Editor: Straus and Giroux

Melody Petersen, quien fue reportera de The New York Times, ha escrito una amplia y convincente crítica a la industria farmacéutica. Establece en detalle las múltiples formas, tanto legales como ilegales, por medio de las cuales las compañías farmacéuticas pueden crear “blockbusters” (medicamentos con ventas anuales de más de US\$1.000 millones) y el papel esencial que desempeñan los líderes de

opinión (“key opinion leaders” o KOLs). Su principal ejemplo es Neurontin (gabapentin), que fue inicialmente aprobado sólo para un uso muy limitado -para tratar la epilepsia cuando otros medicamentos no lograban controlar las convulsiones. Mediante el pago a expertos académicos para poner sus nombres en artículos que elogian a Neurontin para otros usos -enfermedad bipolar, trastorno de estrés postraumático, insomnio, síndrome de piernas inquietas, sofocos, migrañas, y más- y mediante la financiación de las conferencias en las que estos usos se promovieron, el fabricante pudo convertir a Neurontin en un blockbuster, con ventas de US\$2.700 millones en 2003. Al año siguiente, Pfizer se declaró culpable por la comercialización ilegal, y acordó pagar US\$430 millones para resolver los cargos civiles y penales en su contra. Una gran cantidad de dinero, pero para Pfizer, es sólo el costo de hacer negocios, y bien vale la pena porque Neurontin sigue siendo utilizado como un tónico para todo uso, generando miles de millones de dólares en ventas anuales.

Nota de los editores: El comentario sobre el libro fue tomado de: Marcia Angell, Drug Companies and Doctors: A Story of Corruption, The New York Review of Books, disponible en: <http://www.truthout.org/123108E>

Ética y gestión de la investigación biomédica

Silvia Rivera

Año: 2008; Idioma: Castellano, Páginas: 224, Editorial: Paidós, Precio: \$42

La tradición moderna nos ha legado el mito de la investigación científica como proceso puramente cognitivo que se pretende puro y que sólo reconoce como guía la búsqueda de la verdad. Sin embargo, la mirada atenta al desarrollo de la práctica efectiva de la investigación sobre temas relacionados con la salud de la población supone inversiones millonarias, intereses en pugna, valores que se acoplan, se potencian o, por el contrario, se enfrentan, a la hora de definir programas de formación de científicos y de establecer prioridades, distribuir recursos y fijar mecanismos de evaluación de proyectos.

Este libro, producto de un taller realizado en el Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan, surge entonces como un aporte de distintos profesionales relacionados con el campo de la bioética para, desde una perspectiva multidisciplinaria, abrir un espacio de reflexión en torno de estas cuestiones, dado que un análisis de los escenarios institucionales en los que se juega la investigación en el área de la salud permitirá participar activamente en este debate ético, aún postergado, que involucra tanto a profesionales de la salud como a los ciudadanos en general. ¿Cómo debe gestionarse una investigación que oriente el proceso de producción de conocimiento hacia valores como la justicia y la solidaridad? ¿De qué modo puede colaborar la bioética en esta tarea? ¿Qué mecanismos es necesario instalar para socializar el proceso de toma de decisiones en el campo de la investigación biomédica? Estos son algunos interrogantes que nos propone esta obra.

Revista de revistas

Los medios de comunicación y la investigación en medicamentos: Informando cuando el estudio ha sido financiado por la industria y el uso de nombres genéricos

Traducido por Boletín Fármacos de: Hochman M et al., News Media Coverage of Medication Research. Reporting Pharmaceutical Company Funding and Use of Generic Medication Names, *JAMA* 2008;300(13):1544-1550.

Los medios de comunicación son una fuente de información importante que permite que tanto los pacientes como los profesionales de la salud se mantengan actualizados sobre los avances de la investigación médica. Se desconoce la frecuencia con la que los medios de comunicación informan que la investigación sobre un medicamento ha sido financiada por la industria, o la frecuencia con la que utilizan los nombres genéricos en lugar de las marcas.

Objetivos: Documentar la frecuencia con la que los en los artículos de noticias sobre estudios de medicamentos se menciona si el estudio ha recibido financiamiento de la industria y si se utiliza en nombre genérico. Además se quiso determinar la opinión de los editores de periódicos sobre estos asuntos.

Diseño: Revisamos todos los artículos publicados en periódicos y páginas web de EE.UU. sobre estudios financiados por la industria farmacéutica que se publicaron en las cinco revistas médicas más importantes entre el 1 de abril de 2004 y el 30 de abril de 2008. También encuestamos a los editores de los 100 periódicos más leídos en EE.UU.

Indicadores: El porcentaje de noticias que indicaron que el estudio estaba financiado por la industria y el porcentaje que utilizaron el nombre genérico. Porcentaje de editores que afirman que sus periódicos mencionan si el estudio ha tenido financiamiento de la industria y que dicen que sus artículos utilizan el nombre genérico para referirse a los medicamentos; y porcentaje de periódicos que han adoptado una política en referencia a estos temas.

Resultados: De las 306 noticias sobre investigación de medicamentos que llegamos a identificar, 130 (42%, con IC 95%: 37%-48%) no mencionaron que el estudio tenía financiamiento de la industria. De los 277 artículos que informaron tanto con el nombre genérico como con el nombre de marca, 186 (67%, IC95%: 61%-73%) se refirieron a los medicamentos por la marca al menos la mitad de las veces que hicieron referencia al producto. Ochenta y dos de los 93 editores de periódico (88%) que respondieron a la encuesta dijeron que los artículos de sus publicaciones siempre o con frecuencia indicaban si los estudios habían recibido financiamiento de la industria (IC 95%: 80-94%) y 71 de los 92 editores que respondieron dijeron que sus publicaciones siempre o con frecuencia se referían a los medicamentos por el nombre genérico (IC95%: 67%-85%). Sin embargo, solo 3 de 92 periódicos (3%) tenían una política escrita diciendo que se debía

reportar si los estudios tienen financiamiento de la industria (IC95%: 1-9%), y 2 de 93 (2%) de los periódicos tenían una política escrita sobre la necesidad de referirse a los medicamentos según el nombre genérico (IC 95%: 1-8%).

Conclusión: A pesar de que los editores de periódicos lo niegan, las noticias que informan sobre estudios de medicamentos frecuentemente dejan de mencionar si los estudios han sido financiados por la industria y con frecuencia se refieren al medicamento por el nombre de marca.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver: “Calidad de los comunicados de prensa de la industria farmacéutica sobre investigación original” (resumen de: Kuriya B et al., Quality of Pharmaceutical Industry Press Releases Based on Original Research, *PLoS ONE* 2008;3(7):e2828) en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización del Boletín Fármacos 2008;11(5).

¿Qué medicamentos esenciales para los niños están disponibles?

Robertson J et al., What essential medicines for children are on the shelf? *Bull World Health Organ* 2009;87(1). Disponible en: www.who.int/entity/bulletin/volumes/87/08-053645.pdf

Resumen realizado por AIS Perú en base al siguiente artículo: Less than half of essential drugs for children are available in most central African countries, Dobson R, *BMJ* 2009;338:b96.

El estudio demuestra que la disponibilidad de medicamentos esenciales para los niños en el centro de África es insuficiente. Sólo en tres de 14 países encuestados existía más del 50% de los medicamentos que se consideran esenciales.

“Si la disponibilidad de estos medicamentos esenciales para los niños es tan pobre como es sugerido por los resultados de este estudio, tenemos mucho que hacer para comprender lo que ocurre en el suministro de los medicamentos en los sistemas de estos países antes de que podamos mejorarlas”, dicen los autores.

Los autores examinaron la disponibilidad y el costo de los fármacos en el Camerún, el Chad, la República del Congo, la República Democrática del Congo, Etiopía, Ghana, Kenya, Malí, Nigeria, Ruanda, Senegal, Uganda, Tanzania y Zambia. Se llevaron a cabo encuestas en 12 sectores público y privado, y en los puntos de venta de cada ciudad capital.

La encuesta abarcó a 17 diferentes medicamentos en 20 formas farmacéuticas. Estas fueron identificadas como esenciales por un grupo de expertos médicos y

farmacéuticos, que incluyó medicamentos para enfermedades prioritarias.

En sólo tres países más de la mitad de los medicamentos estaban disponibles en los almacenes centrales (rango 15% a 75%). La disponibilidad en los establecimientos de las organizaciones no gubernamentales oscilaron entre 10% a 65%, pero el porcentaje global tiende a ser mayor en los hospitales de enseñanza, aunque el rango fue similar (15% a 70%).

En los hospitales de distrito había mejor disponibilidad (10% a 80%) que en los hospitales de enseñanza, mientras que en las clínicas de atención primaria de salud, en general, había una menor disponibilidad (28% a 48%). Las farmacias privadas tendían a tener más disponibilidad de los fármacos estudiados (38% a 63%).

Los fármacos que no se encontraban disponibles en ningún país son: el jarabe de rifampicina, y la vitamina A 50.000 UI/ml. El zinc de 20mg comprimidos dispersables se encontró sólo en un país, la beclometasona inhalador en dos países, y el albendazol suspensión en tres países.

Los autores dicen que la falta de sulfato de zinc en los preparados de los puntos de venta del sector público y privado es una preocupación, porque los ensayos clínicos han establecido la importancia de la administración de suplementos de zinc para reducir la duración y la gravedad de las enfermedades diarreicas.

Farmacéuticos e industria: Guía para interacciones éticas

Traducido y editado por RedSAF.org de: American College of Clinical Pharmacy, Pharmacists and Industry: Guidelines for Ethical Interactions, *Pharmacotherapy* 28(3):410–420. Disponible en:

http://www.accp.com/docs/positions/positionStatements/Guidelines_for_Ethical_Interactions.pdf

La asociación estadounidense de farmacia clínica (American College of Clinical Pharmacy, ACCP), a lo largo de los años ha desarrollado esta guía con consideraciones respecto a cómo deben ser las interacciones entre los farmacéuticos y diversos sectores de la industria, no sólo la farmacéutica.

1. Como profesionales de la salud responsables del manejo de la farmacoterapia, el bienestar de los pacientes debe ser la principal preocupación del farmacéutico en todos los aspectos de la farmacia asistencial, incluyendo interacciones con la industria.
2. Los farmacéuticos no deben solicitar o aceptar regalos de la industria que podrían influenciar o parecer que influencia la objetividad, independencia o veracidad en los juicios clínicos y profesionales.
3. Los farmacéuticos deben revelar relaciones financieras, de consultoría y otras relaciones que constituyen o pueden

constituir conflicto de intereses. Aunque la revelación es una herramienta importante en el manejo de potenciales conflictos de intereses, no absuelve a los farmacéuticos de evitar situaciones en las cuales los potenciales conflictos pueden hacer que su participación sea inapropiada.

4. Los farmacéuticos quienes toman decisiones relacionadas a la venta, prescripción o uso de medicamentos o dispositivos por otros a través de deliberaciones del comité de formulario, desarrollo de guías de práctica clínica o responsabilidades administrativas deben evitar relaciones financieras, de consultoría o de otro tipo con la industria que son o parecen constituir conflicto de intereses. Los farmacéuticos podrían servir como consultores expertos en los comités de formularios y paneles de guías de práctica clínica; sin embargo, aquellos con relaciones con la industria no deberían participar en las deliberaciones finales o votos; además, los consultores expertos deben revelar todas las relaciones con la industria que podrían influenciar o parecer que influyen su objetividad.

5. Los farmacéuticos quienes son miembros de un comité de revisión institucional deben evitar los conflictos de intereses reales o potenciales que podrían ocurrir en conexión con aspectos relacionados con la industria.

6. Los farmacéuticos que participan en compañías asociadas con la investigación deben solo hacerlo si estas investigaciones cumplen los estándares éticos, regulatorios y científicos.

7. Los farmacéuticos solo deben participar como autores de publicaciones que cumplan los estándares éticos, regulatorios y científicos. Adicionalmente, los farmacéuticos quienes desarrollan actividades de revisión de publicaciones para revistas, deben revelar algún conflicto de interés o rehusarse a revisar un manuscrito para el cual ellos tienen una relación con el patrocinador o competidor del patrocinador.

8. Los farmacéuticos que participan en programas de educación continua o preparando material escrito relacionado con medicamentos, deben realizarlo con equidad y sin sesgo. Los farmacéuticos deben revelar algún conflicto de interés aparente o potencial. La presentación de educación continua sin sesgo es lo que debe buscar el profesional así también como el bienestar del paciente.

9. Las facultades de farmacia y programas postgrado deben incorporar instrucción formal en ética profesional en sus asignaturas; estos contenidos deben dirigir apropiadamente la relación entre farmacéutico e industria. Además, los programas de capacitación deben desarrollar guías o políticas formales que conduzcan las interacciones entre los capacitadores y los representantes de la industria.

10. Los farmacéuticos deben asegurarse que la confidencialidad del paciente es mantenida durante la interacción con la industria. La confidencialidad de la información de prescripción debe ser respetada.

Economía y Acceso

Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes

América Latina

Colombia: Continúan debatiendo el pedido de licencia obligatoria para Kaletra

Editado por Boletín Fármacos

En los últimos meses en Colombia se ha generado un fructífero debate respecto a la solicitud formulada por varias ONGs para imponer una licencia obligatoria a la patente de Kaletra (lopinavir + ritonavir) [a]. Las ONGs argumentan este pedido en los altos precios que Abbott como laboratorio titular de la patente le ha fijado al medicamento, lo que impide el acceso de muchos pacientes con HIV/sida.

A continuación presentamos las ideas básicas de dos análisis jurídicos realizados por un estudio de abogados local y publicados en el diario La República (Colombia).

De manera sintética, podríamos decir que la obtención de una patente garantiza a su titular la explotación exclusiva del mercado por un plazo determinado y permite la libre fijación de precios por la falta de competencia (excepto que se imponga algún límite desde el gobierno). En el caso de Colombia dicha exclusividad puede verse afectada conforme lo establece la Decisión 486 de la Comunidad Andina, la cual da la posibilidad al país miembro para que por “la existencia de razones de interés público, de emergencia, o de seguridad nacional y sólo mientras estas razones permanezcan, imponga una licencia obligatoria a la patente en cuestión”. Es decir, permitirá que otros la fabriquen para que haya más competencia, se pueda reducir el precio y se permita el acceso de la población necesitada al producto requerido [1].

El caso de los medicamentos es un asunto muy especial, en tanto se trata de un conflicto de bienes jurídicos protegidos por la Carta Constitucional: por un lado, existe la protección a la libre competencia y a la propiedad privada y el respeto por los tratados y convenios internacionales suscritos, y por el otro, el derecho fundamental a la vida en el marco de un estado social de derecho. Los primeros deberían ser ponderados frente al segundo [1].

Según informan Molano Rincón & Asociados Abogados, ante el conflicto, el gobierno podría optar por acercarse a la empresa titular de la patente buscando una reducción en el precio, de una manera que sea acorde con la capacidad adquisitiva de las personas que lo necesitan, teniendo en cuenta que una gran parte de la inversión destinada a la investigación del medicamento ya fue recuperada y que Colombia es una ínfima parte del mercado mundial [1].

Otra opción sería la de imponer un límite al precio y así dar una solución directa al problema. Sin embargo, alertan los

abogados, ello podría conllevar a que el laboratorio titular de la patente deje de abastecer, con lo que podría llevar a una crisis más grande que la que se pretendería solucionar [1].

Para el estudio de abogados, la opción de las licencias obligatorias es “la puerta a la competencia para que bajo las reglas del libre mercado se produzca un ajuste natural al precio del medicamento” [1].

La autoridad competente para la imposición de las licencias obligatorias es la Superintendencia de Industria y Comercio (SIC), entidad que administra el sistema nacional de la propiedad industrial y que tramita y decide los asuntos relacionados con la misma. Conforme lo determina el Decreto 2153 de 1992, la entidad que debe establecer las razones de interés público o emergencia nacional respecto de la salud pública, que determine la necesidad de considerar que ese medicamento es esencial para atender a la población que padece la enfermedad, y que confirme que dicha enfermedad es un problema de una importancia relevante, debe ser el Ministerio de la Protección Social por ser el que conoce de dichos temas [2].

La Resolución N° 3.133 de 2005 determina que el Ministerio de la Protección Social tendrá entre sus funciones las de “Formular y orientar las políticas relacionadas con los medicamentos e insumos utilizados en el cuidado y protección de la salud y en el tratamiento de las enfermedades” y “formular y orientar las políticas y normas tendientes a la protección de la salud de las personas, en lo relacionado con la comercialización, consumo y uso de drogas, medicamentos y precursores que producen dependencia y efectos psicoactivos sobre la salud.”, funciones encaminadas a garantizar el bienestar público [2].

Una vez que el Ministerio de Protección haya evaluado y considerado la necesidad de imponer la licencia obligatoria debe comunicarlo a la SIC, quien es la entidad encargada de imponer dicha licencia, la cual tampoco va a desconocer los derechos del fabricante [2].

“Es absurdo pensar que tomar dicha decisión podría afectar el tratado de libre comercio con EE.UU., por el contrario, mostraría la coherencia jurídica [del gobierno de Colombia] al someterse única y exclusivamente a las herramientas jurídicas que le permiten la normativa y los tratados internacionales, y no la arbitrariedad utilizada para tomar decisiones” sostiene el abogado Rincón Cuéllar [2].

También evalúa como “absurdo” que sean ONGs las que tengan que solicitar la licencia, y no el mismo ministerio,

que “es el órgano encargado, el que conoce el problema de cerca, quien conoce los datos, los precios y el sufrimiento de la población que aqueja dicho mal” [2].

“Por encima de considerar un tratado, debe primar el derecho esencial de los colombianos a la vida, a la salud, el acceso a los medicamentos, el ministerio debe ser verdaderamente de Protección Social, entidad que debe dejar de dilatar los asuntos primordiales, y que debe actuar con carácter y decisión, sin buscar ningún fin distinto a proteger nuestra sociedad”, concluye [2].

Finalmente Kaletra en “régimen de libertad regulada”
La publicación en el Diario Oficial de la Circular N° 2 de la Comisión Nacional de Precios de medicamentos (CNPM), que coloca en el régimen de “libertad regulada” algunos medicamentos antirretrovirales, entre los que figura Kaletra.

En Colombia y desde 2004, la virtual totalidad de los medicamentos se mueven en un régimen de libertad vigilada de precios, en la que existe una obligación de reportar de manera periódica los precios, pero sin que existan límites, topes ni parámetros que otorguen al Estado capacidad alguna de intervención. Sin embargo, el Estado ha conservado la capacidad de colocar a aquellos productos con poca o sin competencia, en un régimen de “libertad regulada” y determinar su precio mediante el análisis de los precios de sus equivalentes en países de referencia [b] [3].

Para las ONGs involucradas en la solicitud de la licencia obligatoria para Kaletra, es un gran paso adelante, que puede incluso hacer innecesaria la propia licencia, si el estado colombiano aplica las facultades que la CNPM tiene para fijar precios de acuerdo a la importancia de este medicamento para la protección de la salud pública [3]. Algunos sectores han señalado inconsistencias en la nueva Circular N° 2 [c].

El precio más bajo en Colombia está cerca a los US\$2.000 por persona/año. Si la licencia fuera otorgada podría haber disponibles versiones genéricas por un precio aproximado de US\$650 por persona /año [3].

Notas de los editores:

- a. Para más detalles sobre este pedido se puede consultar “Colombia: Salud y patentes. Pedido de licencia obligatoria para Kaletra” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2008;11(5).
- b. Recomendamos consultar “Colombia: ¿Nuevo sistema de control o de liberación de precios?” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2006;9(5), para conocer más sobre los orígenes, el contenido y las críticas del nuevo sistema de “control” de precios (establecido por la Circular N° 4/2006). Desde un comienzo la Federación Médica Colombiana, el Observatorio del Medicamento y expertos del área, plantean múltiples críticas y alertan sobre lo que pareciera ser el objetivo último del nuevo sistema: liberalizar, más que controlar, los precios de los medicamentos en Colombia.

- c. Para conocer los aspectos señalados como inconsistentes se puede ver: “Colombia: Pequeñas inconsistencias de la Circular 02/2008 de la CNPM” en la Sección Regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

Referencias:

1. Molano Rincón & Asociados, Licencias obligatorias para los medicamentos (Primera parte), *La República* (Colombia), 13 de noviembre de 2008.
2. Luis Fernando Rincón Cuéllar, Las licencias obligatorias para los medicamentos (Segunda parte), *La República* (Colombia), 15 de noviembre de 2008
3. Licencia obligatoria - Colombia; mensaje enviado a Diálogos Farmacéuticos y a Essential Drugs in Spanish, 24 de diciembre de 2008.

Colombia: Conferencia Episcopal solicita no votar a favor del Art. 15 del Acuerdo de Asociación CAN-CE y OBSERVAMED alerta sobre el eventual impacto en el SGSSS

Editado por Boletín Fármacos de: Observatorio del Medicamento Colombia (OBSERVAMED), Boletín BIS N° 46/2008 - Boletín del Consumidor de Medicamentos N° 44/2008, 10 a 16 noviembre de 2008.

El año 2003 los países integrantes de la Comunidad Andina de Naciones (CAN) y la Comunidad Europea (CE) firmaron en Roma un “Acuerdo Político y de Cooperación” cuyo Artículo 15 compromete al país “a otorgar, una protección adecuada y eficaz a los derechos de propiedad intelectual de conformidad con las normas internacionales más estrictas”. Actualmente, la Ley aprobatoria de este acuerdo se discute en la Comisión Segunda del Senado, razón por la cual el secretario de la Conferencia Episcopal de Colombia, Monseñor Fabián Marulanda, envió una carta [a] donde pide no votar favorablemente este artículo y expresa el rechazo de la Iglesia al creciente monopolio de las multinacionales farmacéuticas que, bajo el pretexto de una propiedad intelectual defendida a ultranza y desequilibradamente, está condicionando los acuerdos internacionales, en detrimento del derecho a la salud y la vida de nuestros pueblos.

Acuerdo de Asociación con la Unión Europea puede resultar peor que TLC con EE.UU. para sostenibilidad del SGSSS

El Observatorio del Medicamento de la Federación Médica Colombiana ha venido publicando datos sobre el impacto de los “medicamentos biotecnológicos” en los recobros al FOSYGA (ver Boletines BIS26-BCM24, BIS28-BCM26 y BIS36-BCM34). OBSERVAMED advierte que el gasto en estos medicamentos es de tal volumen que -si no se toman correctivos urgentes- quebrará muy pronto el Sistema General de Seguridad Social en Salud.

Este tema recobra actualidad porque la Comisión Segunda del Senado está a punto de aprobar el Acuerdo de Asociación CAN-CE con niveles de protección a patentes que resultarían más lesivas que el propio TLC con los

EE.UU. Los siguientes hechos -que no son tomados de estudios prospectivos como los del TLC con EE.UU., sino de realidades ya consumadas en recobros al FOSYGA- alimentan este temor:

1. El producto de mayor valor recobrado al FOSYGA, entre 2002 y 2005, fue imatinib (Glivec de Novartis) con más de Col\$ 12.000 millones [unos US\$5,5 millones].
2. En menos de 2 años, de abril de 2006 a diciembre de 2007, los recobros con otro producto de laboratorio europeo -rituximab (Mabthera de Roche)- superaron los Col\$ 15.600 millones.
3. El valor promedio de cada uno de los 3.280 recobros de rituximab fue de Col\$ 4,8 millones. Suponemos que se utilizó más para Linfoma No-Hodgkin (LNH), su principal indicación aprobada en Colombia.
4. Pero, rituximab no es eficaz para todos los casos de Linfoma No-Hodgkin. Para los casos refractarios, ingresó al mercado ibritumomab (Zevamab de Bayer-Schering, también europeo) a un precio de Col\$ 33 millones la dosis. Es de suponer que con este producto se recobrarán varios millones más que con octreotida 30mg (Sandostatina Lar de Novartis a Col\$ 9,2 millones la dosis) o trastuzumab (Herceptin de Roche a Col\$ 8,7 millones la dosis) o basiliximab (Simulect de Novartis a Col\$ 5,4 millones la dosis) o ranibizumab (Lucentis de Roche a Col\$ 3,4 millones la dosis), según precios encuestados del Sistema VMI-CFN.
5. Por lo anterior, es lógico el interés de las grandes multinacionales europeas por “una protección adecuada y eficaz a los derechos de propiedad intelectual de conformidad con las normas internacionales más estrictas” como reza el Artículo 15 del “Acuerdo Político y de Cooperación” de la CAN y la CE. Lo que no es lógico ni admisible es que ni la Comisión Nacional de Precios de Medicamentos, ni su Comité Técnico Asesor, ni el SISMED, ni los Ministerios de la Protección Social y de Comercio, tengan la capacidad de identificar estas tendencias, para adoptar las medidas pertinentes en defensa de la salud pública y la viabilidad financiera del SGSSS, tal como solicita la carta de la Conferencia Episcopal de Colombia.

El Boletín BIS38-BCM36 del Observatorio del Medicamento, llamó la atención sobre una publicación de The Economist que menciona el ofrecimiento de US\$44.000 millones de Roche por el 44% restante de Genentech, la descubridora de rituximab (Mabthera o Rituxan), trastuzumab (Herceptin), bevacizumab (Avastin), ranibizumab (Lucentis), etc. Es lógico suponer que tras este tipo de movimientos accionarios, tras la búsqueda de mejores mecanismos de protección de la propiedad intelectual y tras los intentos de captura de los sistemas de registros sanitarios para imponer barreras tecnológicas al desarrollo de “genéricos biosimilares” [b], está una estrategia mundial que busca monopolizar el naciente mercado de medicamentos biotecnológicos, independientemente de los efectos catastróficos que esto pueda tener sobre la viabilidad financiera de los diferentes sistemas de seguridad social en salud.

En este contexto, la firma de tratados comerciales de manera precipitada y “a como dé lugar” puede poner a Colombia, no como modelo de apertura y desarrollo económico, sino como modelo de saltos al vacío que no se deben dar.

Nota de los editores:

- a. La carta de Monseñor Marulanda a la Comisión Segunda del Senado se puede consultar en: http://www.med-informatica.com/OBSERVAMED/Propiedad_intelectual/CAN-CEcartaCELAMcom2daSen.pdf. Sobre el pedido de la Iglesia también se puede consultar la nota periodística publicada en Portafolio (de la Casa Editorial El Tiempo) disponible en: http://www.portafolio.com.co/economia/economiahoy/2008-11-13/ARTICULO-WEB-NOTA_INTERIOR_PORTA-4662657.html. En la Ventana Abierta del Boletín Fármacos 2008;11(4) Germán Holguín hace referencia a este tratado entre la CAN y la UE (ver “Acuerdo CAN-UE: La Hecatombe”).
- b. Para más información sobre la discusión por el registro de biotecnológicos en Colombia ver: “Colombia y México: Están en discusión normativas sobre medicamentos biológicos y “biosimilares” en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2008;11(4) y “Colombia: Legislación sobre medicamentos biológicos: paso a la dimensión desconocida” en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2008;11(5).

Costa Rica: Después de cuatro años de controversia, en enero de 2009 entró en vigencia el CAFTA

Editado por Boletín Fármacos

El 1° de enero de 2009 entró en vigor el Tratado de Libre Comercio (TLC) con Costa Rica, dentro del acuerdo con Centroamérica (CAFTA, por sus siglas en inglés).

En El Salvador fue el 1° de marzo del 2006, en Honduras y Nicaragua el 1° de abril de ese año, en Guatemala el 1° de julio, y en la República Dominicana el 1° de marzo del 2007 [1].

El CAFTA tuvo en Costa Rica una extensa oposición de sectores políticos, laborales, ambientalistas entre otros, que retrasó su aprobación varios años. La aprobación de un conjunto de leyes complementarias del tratado demoró el proceso otro año, lo que obligó al gobierno del presidente Oscar Arias a pedir a EE.UU. dos prórrogas, la última de las cuales venció el 31 de diciembre de 2008[2].

“Me alegro poder celebrar la entrada en vigor de este importante acuerdo multinacional”, declaró la representante de Comercio, Susan Schwab, según un comunicado de Prensa. “Hemos trabajado estrechamente con Costa Rica, así como con los demás socios del TLC, para garantizar que cumplen con sus obligaciones y responsabilidades bajo el acuerdo (...) Aprecio los esfuerzos diligentes del presidente

(Óscar) Arias y su gobierno para aprobar la legislación y las regulaciones para implementar los compromisos de Costa Rica” dentro del acuerdo multinacional, sostuvo”, añadió el texto [1].

Inauguran oficina regional de control de calidad [3]
Los primeros días de 2009, el Departamento de Salud de EE.UU. y la FDA inauguraron en Costa Rica una oficina regional que inspeccionará productos que se exportarán a EE.UU. mediante el TLC con Centroamérica.

La elección de Costa Rica se debe al crecimiento de la industria de dispositivos médicos y la de fármacos instalada en la nación centroamericana y que exporta hacia EE.UU.

Las autoridades estadounidenses dicen estar interesados en formar redes de control de calidad a nivel mundial. “Al crear una red... necesitamos pasar a un contexto en el cual los gobiernos trabajan juntos con productores para establecer mejores prácticas y normas que se puedan aplicar en cualquier parte”, afirmó el Secretario de Salud de EE.UU., Michael Leavitt.

“Necesitamos gente en quién confiar, certificadores cuya reputación descansa sobre su integridad, quienes observen

los procesos (de producción) y aseguren que los productos resultantes son elaborados según procedimientos seguros y de alta calidad”, dijo.

Referencias:

1. Costa Rica tendrá vigente TLC en enero, *Prensa Libre*, 24 de diciembre de 2008.
2. Costa Rica se incorporará al CAFTA en el 2009, *elnuevodiario.com.ni/AFP*, 10 de diciembre de 2008.
3. Inaugura FDA oficina regional de control de calidad en Costa Rica, *PMFarma* (México), 8 de enero de 2009.

Nota de los editores:

- En el Boletín Fármacos (BF), Sección Economía y Acceso, hemos hecho referencia en varias ocasiones a los problemas que traería el TLC con respecto a los medicamentos: “Costa Rica: TLC y medicamentos” en el BF 2007;10(1); “Costa Rica: Las farmacéuticas costarricenses advierten sobre el impacto del TLC en la salud” en el BF 2007;10(1); “La situación actual de los Tratados de Libre Comercio en Colombia, Perú, Panamá y Costa Rica” en el BF 2007;10(5); y “Costa Rica: Se aprueba ley de patentes requerida para el TLC con EE. UU.” en el BF 2008;11(2).

Asia

India: Tribunal de Justicia revoca patente de valganciclovir

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Rupali Mukherjee, HC revokes Roche's patent, *Times of India* (India), 6 de diciembre de 2008, disponible en: http://timesofindia.indiatimes.com/HC_revokes_Roches_patent/rss/articleshow/3798630.cms

Es el primer caso de una patente revocada después de haber sido concedida. El Tribunal Supremo de Madras, India, revocó por motivos de procedimientos la patente de uno de los fármacos claves de Roche, valganciclovir. La patente había sido concedida en junio de 2007.

Valganciclovir es un antiviral utilizado para el tratamiento de las infecciones causadas por citomegalovirus, especialmente las retinitis en pacientes inmunodeprimidos (como los enfermos de VIH/sida) y las neumonías en pacientes con trasplantes

El tribunal ha argumentado el fracaso de la oficina de patentes india en cumplir con la ley de patentes y retomó el asunto de un Regulador de Patentes. El tribunal se pronunció a raíz del pedido de grupos de la sociedad civil como la Red India de Personas que Viven con VIH/sida (INP+ por sus siglas en inglés) y la Red Tamil Nadu de Personas con HIV/sida (TNNP+ por sus siglas en inglés), quienes habían denunciado a la oficina india de patentes por conceder la patente sin oír su pedido de impugnación de antes de conceder la patente.

En julio de 2006, INP+ y TNNP+ habían presentado un pedido impugnación de pre-concesión de la patente de Roche y solicitado una audiencia a la oficina de patentes. De acuerdo a ley india, la oficina está obligada a efectuar cualquier audiencia que solicite un grupo opositor. Sin embargo, esto no ocurrió.

El precio máximo de venta minorista del medicamento en cuestión es de unas 1000 rupias por tableta (100 rupias son alrededor de dos dólares estadounidenses). Por lo tanto, un paciente que deba seguir el tratamiento -que dura alrededor de cuatro meses- debería pagar cerca de 2.5 millones de rupias, convirtiéndolo en inaccesible.

La concesión de la patente le permitió a Roche continuar cobrando precios desorbitados y evitó la entrada de versiones genéricas de valganciclovir. Sin embargo, en mayo de 2008, Cipla lanzó su versión genérica para el mercado interno, a un precio de 245 rupias por tableta. De acuerdo a la ley, un fabricante de genéricos puede desafiar una patente corriendo el riesgo de lanzar una versión genérica después de haber obtenido una aprobación de comercialización.

En septiembre de 2008, Roche presentó un demanda por infracción de patente contra Cipla en el Tribunal Supremo de Bombay, que aún se encuentra pendiente de sentencia. La discusión surge en torno a la “patentabilidad” del fármaco. Este cuestionamiento a la validez de la patente es posible porque las leyes de patente del país, no permiten patentes sobre nuevos usos de viejos medicamentos. Los expertos

sostienen que el valganciclovir es una sal hidroclicorada de un viejo fármaco “ganciclovir” y por lo tanto no es patentable.

Los productores de genéricos Matrix, Ranbaxy y Cipla también han presentando oposiciones a la patente. Mientras la posibilidad de oponerse al “otorgamiento de licencias”

sólo sea concedida a los grupos de pacientes, es probable que la demanda de Roche contra Cipla por el lanzamiento de su versión genérica deje de tener sustento legal al haber sido ahora revocada la patente de valganciclovir. Está por verse si la Corte de Mumbai va a continuar el proceso por infracción de patente pendiente, dicen los expertos.

Generales

Los genéricos son igual de eficaces que los medicamentos de marca, pero la industria bloquea su salida al mercado Editado por Boletín Fármacos

Aaron S. Kesselheim y sus colaboradores hicieron una revisión sistemática y un metanálisis de todos los estudios publicados entre enero 1984 y agosto 2008 que pudieron identificar a través de MEDLINE, EMBASE y International Pharmaceutical Abstracts [1].

El objetivo de su estudio era resumir toda la información disponible sobre comparaciones entre medicamentos cardiovasculares de marca y sus equivalentes genéricos; y analizar las perspectivas de los que escribieron editoriales sobre este tema.

Los autores encontraron 47 artículos referidos a nueve clases terapéuticas de fármacos cardiovasculares, y de ellos 38 (81%) eran ensayos clínicos controlados. Entre los medicamentos estudiados se incluían algunos de los que se prescriben con mayor frecuencia como son las estatinas y los betabloqueantes. Se encontró que había equivalencia clínica en los siete ensayos clínicos (100%) que involucraron a β -bloqueantes, en 10 de los 11 ensayos (91%) con diuréticos, en 5 de los 7 (71%) con bloqueadores del canal del calcio, en los 3 (100%) con agentes antiplaquetarios, en los 2 (100%) que estudiaron a las estatinas, en el que involucró a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, y en el que estudio a los α -bloqueantes.

Entre los que tienen un margen de seguridad estrecho se encontró equivalencia clínica en el estudio de los antiarrítmicos (100%), y en los 5 (100%) con warfarina. El efecto agregado fue de 0,03 (IC 95%: -0,15 a 0,08), indicando que los productos de marca no son superiores a los genéricos. Sin embargo, el 53% (23) de las editoriales opinaban en contra de la sustitución por genéricos. Según los autores, una posible explicación sobre el cuestionamiento de los genéricos podría deberse a la percepción de los médicos basadas en experiencias anecdóticas u otros ensayos no clínicos. Otra posible explicación podría ser el sesgo debido a las relaciones financieras de algunas revistas científicas con las compañías farmacéuticas de productos de marca, las que no siempre se revelan. Así aproximadamente la mitad de los ensayos de la muestra y casi todos los editoriales y comentarios no identificaban el origen de su financiación.

Bloqueo a los genéricos

Recientemente se ha evidenciado que las compañías farmacéuticas han intervenido para retrasar la comercialización de genéricos en la Unión Europea. El informe de la Comisión Europea confirma que las compañías propietarias de patentes han desarrollado estrategias para prolongar su monopolio e incrementar los beneficios de sus medicamentos. La ley establece que la patente protege durante 20 años al laboratorio que desarrolla un medicamento y que, al cabo de este tiempo, los fabricantes de genéricos pueden desarrollar sus bioequivalentes. Sin embargo, según las conclusiones preliminares de la CE, de 219 moléculas cuyas patentes caducaron entre 2000 y 2007, se ha experimentado una media de retraso de la salida de los nuevos genéricos de cuatro meses para los medicamentos más vendidos (blockbusters, en el argot de la industria) y de siete meses para el resto [2].

Esto supondría un gasto extra de 3.000 millones de euros, que no se hubiera producido si los fármacos genéricos se hubieran introducido en el mercado a su debido tiempo.

La industria farmacéutica se ha defendido de estas acusaciones a través de su patronal europea, la Federación Europea de Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), de la que la asociación española Farmaindustria forma parte.

EFPIA considera que el informe preliminar de la CE “no identifica adecuadamente la naturaleza compleja e intensamente regulada del mercado farmacéutico en Europa y desaprovecha la oportunidad de abordar los factores reales que impiden la innovación, el desarrollo y el acceso a medicamentos innovadores”. Además, la patronal insiste en que una de las medidas más utilizadas por la industria, los litigios sobre patentes, es “perfectamente legal”.

Referencias:

1. Kesselheim AS et al., Clinical Equivalence of Generic and Brand-Name Drugs Used in Cardiovascular Disease. A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA* 2008;300(21):2514-2526.
2. Iriberry A, El fármaco que no gusta a los laboratorios, *Público.es*, 2 de diciembre de 2008.

Lamy invita a los Miembros de la OMC descontentos a que usen el examen del Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública

Editado por Boletín Fármacos de: William New (traducido por Analín Pedroni), *Intellectual Property Watch*, 12 de diciembre de 2008, disponible en: <http://www.ip-watch.org/weblog/index.php?p=1368>

Se afirma hace un tiempo que no están funcionando las disposiciones de la Organización Mundial del Comercio (OMC) destinadas a incrementar el acceso a los medicamentos de los países pobres. En respuesta a estas afirmaciones, el Director General de la OMC, Pascal Lamy, comentó el pasado martes que si los Miembros están descontentos deberían usar el examen anual de dichas disposiciones.

“Es justamente para tratar este tipo de situaciones que los Miembros de la OMC han acordado examinar este sistema periódicamente”, explicó Lamy en un encuentro de la industria de los medicamentos genéricos. “Quisiera indicar que los Miembros de la OMC no mostraron ninguna inquietud durante el último examen anual del funcionamiento del sistema. Por el contrario, con el Grupo Africano a la cabeza, confirmaron su acuerdo con el sistema dos años después de su adopción”.

Lamy pronunció un discurso en la 11ª Conferencia Anual de la Asociación Internacional de Medicamentos Genéricos (International Generic Pharmaceutical Alliance) que se celebró en Ginebra del 8 al 10 de diciembre. El mandato de cuatro años de Lamy como Director General termina hacia fines del año próximo, pero se presentará de nuevo y, por el momento, sería el único candidato.

En la OMC, el Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC) de 1994 establece las disposiciones sobre el acceso a los medicamentos. En agosto de 2003, el Consejo General de la OMC adoptó una Decisión sobre la aplicación del párrafo 6 de la Declaración de Doha sobre el Acuerdo sobre los ADPIC y la Salud Pública de 2001. El párrafo 6 insta a que se encuentre una solución al problema de los países cuyas capacidades de fabricación en el sector farmacéutico son insuficientes o inexistentes pero que necesitan adquirir medicamentos a un menor precio mediante una licencia obligatoria. La Decisión de 2003 permite la exención de la disposición de la OMC que estipula que la totalidad de los productos fabricados al amparo de la licencia obligatoria deben abastecer sólo el mercado interior.

De conformidad con el párrafo 8 de la Decisión de 2003, el Consejo de los ADPIC examinará anualmente el funcionamiento del sistema expuesto en la Decisión con miras a asegurar su aplicación efectiva e informará anualmente sobre su aplicación al Consejo General.

Hasta el momento, ningún país ha mostrado inquietud alguna cuando se ha llevado a cabo este examen, indicó Lamy.

No obstante, tras escuchar el discurso, el portavoz del gobierno de un país en desarrollo cuestionó la validez del procedimiento de examen. “¿Qué examen?”, preguntó. “No existe en realidad ningún examen”.

En los últimos cinco años, sólo un país en desarrollo ha utilizado el procedimiento previsto en el párrafo 6 (Ruanda, en septiembre, con Canadá). Activistas en materia de salud han advertido repetidas veces que la exención es demasiado complicada como para que sea útil y eficiente.

Luego, Intellectual Property Watch preguntó a Lamy si es posible que, mediante intimidación, los países desarrollados estén obstaculizando a las economías más pequeñas para que no utilicen las flexibilidades, a lo que respondió que el caso de Ruanda es evidencia de que no es así.

Sin embargo, en su discurso dejó abierta la posibilidad de que, a la larga, el proceso de mejora incremental de la OMC pueda producir nuevos cambios. “Al igual que para cualquier otro acuerdo de la OMC, se debería examinar periódicamente el sistema del párrafo 6 y aprender lecciones de estos exámenes. Esto permitiría a la OMC reanudar sus esfuerzos con vistas a que dicho sistema funcione, lo cual constituye una de las varias contribuciones a la mejora del acceso a los medicamentos”, opinó.

Los productores de medicamentos genéricos tienden a dudar de la eficacia de las normas que protegen a los titulares de derechos de patente, la mayoría de los cuales son originarios de países desarrollados. En los últimos años, han aumentado las críticas que califican a las patentes como un elemento que impide una distribución eficaz de los medicamentos esenciales a los pobres en todo el mundo.

Pero Lamy dio un parecer semejante al que reitera a menudo la industria innovadora: los derechos de propiedad intelectual “son sólo una pieza de un rompecabezas mucho más grande que determina el nivel de acceso a los medicamentos en un país dado”. Las demás piezas incluyen la infraestructura y el sistema de salud nacional, e incluso el sistema de adquisiciones. Asimismo, retomó el argumento de la industria que denuncia los problemas ocasionados por los aranceles a las importaciones de productos de atención sanitaria e hizo referencia también a la necesidad de intensificar la protección contra los productos falsificados.

Otros puntos de vista

Otros participantes pusieron de relieve los defectos del sistema actual de propiedad intelectual (PI) y de los ADPIC en materia de acceso a los medicamentos. Michelle Childs de Médicos Sin Fronteras (MSF) señaló la existencia de un problema de vinculación del sistema de registros sanitarios con el sistema de patentes (“patent linkage” en inglés). Esta práctica, que están utilizando las industrias productoras de EE.UU. y Europa, consiste en presionar a las autoridades de medicamentos con la finalidad de vincular el procedimiento de aprobación de la comercialización de genéricos con el estado de la patente del producto de referencia, explicó. Esto tiene como consecuencia el refuerzo sin discernimiento de las patentes, interfiere con la posibilidad de valerse de las

flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC y forma parte del ADPIC-plus, añadió.

Childs habló de un método de patentes mancomunadas en materia de medicamentos, propuesto por UNITAID y avalado por los organismos clave de la Organización Mundial de la Salud. Según ella, ofrece posibles beneficios a los productores de medicamentos genéricos.

Julia Pike, directora de propiedad intelectual y asesora para el distribuidor de genéricos Hospira, describió las batallas legales que se están produciendo en todo el mundo entre las empresas de medicamentos genéricos y de marca. Tanto ella como Yehuda Livneh, asesora general de patentes para el productor de genéricos Teva Pharmaceutical, opinan que para disuadir a los titulares de patente de usar sus derechos de manera abusiva, se les debe mostrar la importancia del impacto financiero que pueden sufrir si pierden un caso. Mostrarles ejemplos de terceros y hacer una estimación de los daños puede aumentar este efecto, añadió Pike. No obstante, otro participante indicó que Teva ganó un importante caso contra Abbott en los Países Bajos y que el costo no fue demasiado elevado para éste último cuando perdió.

Lamy: “guardián de las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC”

Lamy puso de relieve el derecho que tienen los Miembros de la OMC de utilizar las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC por motivos de salud pública. Un organizador del evento se refirió a Lamy como el “guardián de las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC”, que son importantes para la industria de los medicamentos genéricos.

Lamy reconoció que las llamadas “disposiciones ADPIC-plus” (que son una extensión de lo que se acordó en los

ADPIC) pueden tener un impacto negativo en los acuerdos comerciales bilaterales con países pequeños. “Es posible que algunas disposiciones influyan en el acceso a los medicamentos así como también en la industria de los medicamentos genéricos”, añadió. Pero los países desarrollados que están negociando dichas disposiciones han insistido recientemente que éstas “no están hechas para afectar la capacidad de las partes para tomar medidas con vistas a proteger la salud pública”, señaló.

Por último, Lamy pidió a la industria de los medicamentos genéricos, que dispone de una amplia cuota del mercado mundial, que sea mayor su participación como parte implicada en materia de acceso a los medicamentos. Se han superado ciertas dificultades pero la situación puede seguir mejorando.

“Estamos dispuestos a examinar distintos aspectos, sacar conclusiones de lo que funciona y lo que no”, afirmó Lamy. “Acepto la idea de que debería ser guardián de las flexibilidades del Acuerdo sobre los ADPIC”.

Negociaciones de la OMC: los ADPIC no son el tema principal

Entre tanto, parece que en la OMC se han dejado de lado ciertos temas vinculados a los ADPIC mientras que se entablan negociaciones sobre agricultura y bienes industriales, y se toma una decisión sobre la posible organización de una conferencia ministerial la semana entrante. Lamy ha solicitado al Ministro de Asuntos Exteriores de Noruega, Jonas Store, que dirija las deliberaciones en materia de los ADPIC. Sin embargo, el portavoz de un país que ha propuesto una enmienda del Acuerdo sobre los ADPIC indicó que el Ministro está esperando intervenir durante una conferencia ministerial y no ahora mismo.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

The Implementation Game: The TRIPS Agreement and the Global Politics of Intellectual Property Reform in Developing Countries (*El juego de la implementación: Los acuerdos TRIPS y las políticas mundiales sobre la reforma de la propiedad intelectual en los países en desarrollo*)
Carolyn Deere / Global Trade Governance Project, Oxford University
Año: octubre de 2008; Idioma: Inglés; Páginas: 432; Precio: UK£50,00.

Contenido:

1. El juego de la implementación de los TRIPS y los países en desarrollo.
2. Países en desarrollo y el sistema mundial de propiedad intelectual.
3. Variaciones en la implementación de los TRIPS (1995-2007)
4. Las dinámicas post-TRIPS en los debates mundiales de propiedad intelectual.

5. Competencia Internacional en los países en desarrollo.
6. El descuido de la dimensión nacional en la implementación de los TRIPS.
7. La implementación de los TRIPS en los países africanos de habla francesa.
8. La interacción entre los debates mundiales de propiedad intelectual, las presiones internacionales y las políticas nacionales.

Does TRIPS Art. 66.2 Encourage Technology Transfer to LDCs? An Analysis of Country Submissions to the TRIPS Council (1999-2007) (*¿El artículo 66.2 alienta la transferencia tecnológica a los países en desarrollo? Un análisis de las solicitudes de los países al Consejo de los ADPIC 1999-2007*)
Suerie Moon / ICTSD Project on IPRs and Sustainable Development. Policy Brief Number 2.

Año: diciembre de 2008; Idioma: Inglés; Páginas: 12
Documento completo disponible en:
http://ictsd.net/downloads/2008/12/policy_brief_2.pdf

El acuerdo sobre los ADPIC incluye varias disposiciones sobre transferencia de tecnología. En particular el artículo 66.2 exige a los países desarrollados proporcionar incentivos a las empresas e instituciones en sus territorios con el propósito de promover y alentar la transferencia de tecnología a los países menos desarrollados a fin de que puedan crear una tecnología sólida y viable.

Para este informe, Moon examinó los informes al Consejo de los ADPIC desde 1999 a 2007, a fin de analizar el cumplimiento del artículo 66.2 del ADPIC.

El estudio pone de relieve la falta de claridad en la definición de los términos “transferencia de tecnología” y “países desarrollados”, ya que está claro que los países están obligados a hacerlo. Además, se señala el hecho de que muchos países desarrollados nunca han presentado un informe, y entre los países que sí lo hicieron, las presentaciones han sido irregulares.

Además, en la implementación de la mayoría de los programas y políticas de los países desarrollados no se informó a los países de intervención sobre los asuntos relacionados con la transferencia tecnológica. Así mismo una proporción significativa de programas para los países en desarrollo no involucró la transferencia de tecnología. La autora destaca que los informes no proporcionan datos suficientemente detallados para determinar el cumplimiento del artículo 66.2.

El documento incluye una serie de recomendaciones para mejorar el sistema de presentación de informes en virtud del artículo 66.2. La autora sugiere, por ejemplo, el uso de un formulario para los informes que serán comparables entre países y períodos de tiempo. También propone el desarrollo de una “caja de herramientas” para evaluar las mejores prácticas en la presentación de informes y en el funcionamiento de los incentivos que fomenten la transferencia tecnológica

Nota de los editores: La reseña de este documento se ha realizado en base a: “ADPIC: Transferencia de Tecnología a países menos desarrollados”, *AIS Lac*.

Otros temas de Economía y Acceso

América Latina

Argentina: Los psicofármacos se vende un 300% más
Clarín (Argentina), 17 de noviembre de 2008

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

Colombia: Crece el mercado institucional y de genéricos
Editado por Boletín Fármacos de: Genéricos: se intensifica la competencia, *Dinero.com*, 20 de junio de 2008.

Un nuevo capítulo en la dura competencia por el mercado de los medicamentos se está abriendo paso entre los laboratorios colombianos y las multinacionales. Se trata de la disputa por uno de los segmentos que más ha venido creciendo en el país: el institucional. Está compuesto por las entidades prestadoras de salud (EPS), el Seguro Social, clínicas y hospitales, las cuales gastaron durante 2007 \$1,3 billones en compras y suministros. El anuncio del Gobierno de que la meta es lograr una cobertura universal de la población más vulnerable en 2010, ha hecho mucho más atractivo este nicho que por ahora controlan en un 80% en unidades los fabricantes nacionales de genéricos. El precio de estos puede llegar a ser una tercera, y en algunos casos hasta una quinta parte de un producto de marca.

Un análisis detallado del sector, hecho por Corficolombiana, señala que después de la implementación de la Ley 100 de 1993, el mercado institucional explica cómo las EPS, por

ejemplo, han aumentado su participación en la distribución a los consumidores, llegando a tener un 15% del total, mientras que el Instituto de Seguridad Social se ha quedado con tan solo el 3%. Destaca que, como parte del impulso al sector farmacéutico por parte del sector institucional, se encuentra el fomento que han generado las EPS en la industria de los genéricos, con especial énfasis en los medicamentos incluidos en el Plan Obligatorio de Salud (POS). En este sentido, destaca el hecho de que según las normativas de las EPS, estas deben prescribir el medicamento por el nombre genérico.

Son los genéricos, precisamente, los que han jalonado el crecimiento de la industria farmacéutica en los últimos diez años, durante los cuales ha registrado un crecimiento promedio anual del 11%. En este sentido, la industria local es la que más se ha favorecido, ganando cada vez mayor participación en el mercado total (productos de venta libre y de prescripción médica), del cual ya controla el 45% en valores (\$) y más del 70% en unidades de las ventas en droguerías, las cuales llegaron el año pasado a \$3,2 billones.

Sin embargo, las multinacionales no están dispuestas a quedarse por fuera de una torta tan llamativa como la del mercado institucional. Firmas como GlaxoSmithKline, Bayer Schering Pharma y Sanofi-Aventis, entre otras, van incrementando su participación en el mercado de genéricos. De hecho, esta última ya cuenta con su propia división de medicamentos genéricos, los cuales produce en su planta de Cali.

Según el director de la Cámara de la Industria Farmacéutica de la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (Andi), Rodrigo Arcila, el negocio farmacéutico en Colombia tiene un amplio campo para crecer, debido al aumento de la demanda de los mercados institucionales y por el ingreso de mayor parte de la población a mejores niveles de consumo, entre los cuales está la salud. “Existe una gran relación entre el mejoramiento económico y la demanda de medicamentos. El país ha venido mejorando sustancialmente su nivel de crecimiento y la tendencia se mantendrá en los años venideros, a pesar de la desaceleración que se reportó en el pasado trimestre”, explica el dirigente gremial.

Por eso, todos los ojos están puestos en el mercado institucional, para el cual se están exigiendo reglas claras con el fin de garantizar la libre competencia. Una de las exigencias más urgentes en este sentido es la conformación de la Comisión de Regulación en Salud (Cres), que será el órgano rector del sector institucional y que tendrá la responsabilidad de definir los aspectos más importantes sobre las reglas que regirán dicha actividad. De hecho, en el XV Foro Farmacéutico Internacional, que se llevó a cabo hace unos días en Cartagena, la industria le pidió al Gobierno que en el transcurso del segundo semestre de 2008 conformé la Cres y la ponga en funcionamiento.

Alberto Bravo, presidente de Asinfar, el gremio que aglutina a los laboratorios nacionales, sostiene que entre 1996 y 2001 estos invirtieron más de \$350.000 millones en el mejoramiento de sus plantas para cumplir con las exigentes normas de Buenas Prácticas de Manufactura. “Esto los hizo mucho más competitivos, tanto en el mercado nacional como internacional, mientras que varias multinacionales decidieron trasladar sus plantas del país para convertirse en importadoras. Por su calidad, los productos colombianos gozan hoy día de excelente prestigio no solo en el mercado nacional, al tiempo que las exportaciones pasaron de US\$98 millones en 2002 a US\$250 millones en 2007”.

Pero las multinacionales tienen su propia versión de la manera como ha venido evolucionando el mercado farmacéutico colombiano. Sostienen que, ante el proceso de globalización, la industria se ha caracterizado principalmente por una flexibilización productiva, es decir, un modelo en el cual el proceso de fabricación es realizado por varias empresas, aprovechando los encadenamientos mercantiles globales, lo cual dio paso a una descentralización territorial de la cadena de valor. Es así como, las empresas farmacéuticas multinacionales han redefinido la localización de varias de sus plantas, no solo las ubicadas en Colombia sino a nivel mundial, con el fin de obtener economías de escala y centros de especialización.

Glaxo y SmithKline se fusionaron en el 2000 y las dos compañías tenían plantas pequeñas en Ecuador, Colombia y Venezuela. Según Juan Carlos Berbessi, director médico y de asuntos regulatorios de GlaxoSmithKline, explica que, después de la fusión se tomó la decisión a nivel mundial de crear grandes centros de producción e investigación desde

donde se distribuyen todos los productos para Latinoamérica y el mundo.

Berbessi reveló que la compañía está dando un viraje para enfocarse más en el mercado institucional que en el de la prescripción médica. Reconoce que el hecho de estar produciendo afuera les había restado algo de competitividad, especialmente en el tema de los pedidos por parte de EPS y hospitales, ante lo cual se ajustan más rápidamente los locales. “Revisando el portafolio, nos dimos cuenta de que podemos ofrecer productos con base en las moléculas más formuladas. Ya lo hicimos en el área pediátrica, donde lanzamos la línea Kid Kare, con precios más competitivos pero asegurando la calidad de los productos desarrollados bajo nuestra firma”.

Bayer, que mantuvo sus plantas de producción en Colombia, también anunció el lanzamiento de productos genéricos que contarán con la garantía de la multinacional que lleva 95 años en el mercado colombiano. Alejandro Martín, gerente de Bayer Schering, sostiene que no se trata de que haya una pelea con los laboratorios colombianos y que, por el contrario, en el mercado nacional hay espacio para todos. La verdadera competencia, según él, se da en la medida que el paciente pueda recibir el mejor medicamento.

“Vamos a competir en el mercado institucional con la misma calidad con que lo hacemos en el mercado privado. Y participaremos de acuerdo con las reglas de juego jurídicas, de anticorrupción y transparencia. Y que el Gobierno tome la decisión de acuerdo con su conocimiento de la manera como funcionan los medicamentos”, advirtió Martín.

Nacionales recargados

Durante los últimos años, la industria nacional ha venido haciendo grandes inversiones en plantas y en el desarrollo de nuevas tecnologías para competir en el mercado nacional e internacional de los medicamentos. Lafranco, por ejemplo, invirtió el año pasado US\$10 millones en una nueva planta para productos hormonales en Cali. Según Camilo Camacho, gerente de la compañía, el crecimiento de la compañía no se debe solo al fortalecimiento del mercado institucional, donde son muy fuertes, sino al lanzamiento de productos de última generación para atender las necesidades de la población colombiana.

“Sacamos productos de la misma calidad que los de las multinacionales pero a un precio mucho más asequible al bolsillo de los colombianos, tanto genéricos como de marca [a]. Para el desarrollo de estos últimos se trabaja con el cuerpo médico y sociedades científicas. Hemos lanzado medicamentos como anticonceptivos, para el control de la figura, para el cólico menstrual, para la migraña, el dolor de espalda y el mejoramiento del desempeño sexual, entre muchos otros”.

Genfar, por su parte, se caracteriza por ser el laboratorio colombiano que más produce medicamentos genéricos. De hecho, el 100% de su producción está destinado a este mercado, tanto nacional como internacional, pues tiene

presencia en 14 países. Por eso invirtió, entre 2000 y 2007, unos US\$30 millones en la construcción de una de las plantas más modernas de la región, acogidos a los beneficios tributarios que ofrecía en su momento la Ley Páez.

Mario Molano, presidente de la junta directiva de Genfar, considera que si representó una ventaja competitiva el hecho de que varias multinacionales trasladaran sus plantas de producción fuera de Colombia. Por eso dice que no deja de ser una amenaza el anuncio de que quizás algunas regresen. “Sin embargo, ahora estamos preparados para afrontar estos retos. La industria nacional está muy fortalecida y todos los días estamos adquiriendo más tecnología, con mejores planes de mercadeo y posicionamiento de marca”, sostiene.

Una de las movidas más recientes tiene que ver con Tecnoquímicas, que cuenta con su propia división de genéricos: MK. Acaba de negociar la venta del 10% de la compañía con IFC, la división del Banco Mundial que otorga créditos o invierte directamente a través de la compra de acciones en compañías de diversos sectores de la economía. Con los recursos, US\$25 millones, el laboratorio colombiano apalancará un plan de expansión internacional.

Especialistas consideran que este año el sector mantendrá su crecimiento, pues ven con optimismo las metas de crecimiento del PIB presentadas por el Gobierno. Adicionalmente, los laboratorios tanto nacionales como extranjeros respaldan los esfuerzos por aumentar la cobertura total, lo cual facilitará el acceso de la población al régimen de seguridad social en salud y dinamizará la competencia por el mercado institucional.

Nota de los editores:

- a. Los medicamentos “de marca” son genéricos que además llevan el nombre del laboratorio. Los genéricos “sin marca” serían los que solo llevan el INN y que se venden a las instituciones.

Perú: Foro de la Alianza para la Transparencia en Medicamentos (MeTA)

Editado por Boletín Fármacos de: Foro Nacional de MeTA Perú, *AIS Lac*, noviembre de 2008.

La Alianza para la Transparencia en Medicamentos (MeTA, por sus siglas en inglés, <http://www.dfidhealthrc.org/MeTA/index.html>), ha realizado los días 13 y 14 de noviembre de 2008, el Foro Nacional MeTA Perú (<http://metaperu.org/eventos.php>), con el objeto discutir y definir el plan de trabajo que desarrollará en los próximos dos años. Esta organización que recibe apoyo del Gobierno Británico, tiene por objetivo contribuir a mejorar el acceso a medicamentos a través del esfuerzo participativo del sector público, privado y la sociedad civil.

En América Latina se gastan más de US\$22.000 millones (casi US\$40 por cápita/año) en medicamentos. Los usuarios pagan la mayoría de los medicamentos con fondos propios. Los estratos de menores ingresos destinan más de 70% de sus gastos en salud a la adquisición de medicamentos. No obstante, más de la mitad de los habitantes presentan dificultades para acceder a los medicamentos esenciales.

Perú es uno de uno de los seis países piloto elegidos para llevar a cabo esta iniciativa mundial. MeTA Perú está conformada por el Ministerio de Salud, Defensoría del Pueblo, Asociación de Laboratorios Farmacéuticos del Perú, Acción Internacional para la Salud (AIS) y el Colegio Médico del Perú; a quien se le incorporarán ocho instituciones más, como parte del desarrollo del Foro a fin de conformar el Consejo Nacional MeTA, con facultades para aprobar el plan de trabajo y las próximas acciones a desarrollar.

Se sabe que en el mundo más del 50% de todos los medicamentos se recetan, dispensan o se venden de manera inadecuada y que el 50% de los pacientes los toman de forma incorrecta; en Perú la situación sería peor porque un alto porcentaje de la población se automedica.

Europa

Unión Europea: Empiezan nuevas investigaciones contra la industria

Correo Farmacéutico (España), 8 de diciembre de 2008.

La Comisión Europea (CE) ha iniciado una nueva ronda de inspecciones sorpresa a las compañías farmacéuticas en colaboración con las autoridades de la competencia locales.

El organismo europeo argumenta como motivo que tiene razones para creer que la normativa que prohíbe prácticas de mercado restrictivas y prácticas dominantes pueden estar siendo infringidas. Según fuentes de la Comisión, esta investigación difiere de la iniciada por el mismo organismo en enero de 2008, fruto de la cual se ha descubierto que “empresas innovadoras han realizado prácticas con el

objetivo de retrasar o bloquear la entrada en el mercado de medicamentos competidores” [a].

La CE especifica que no habrá una fecha tope en la que termine este nuevo proceso ya que “dependerá de muchos factores como la complejidad de cada caso, del grado de cooperación o del ejercicio de derechos de defensa”. Pese a esto la Comisión recalca que el que una empresa sea sometida a una inspección no significa que la Comisión considere que es culpable o que tenga un comportamiento que vulnere la competencia.

Nota de los editores:

- a. Para más información sobre el Informe Preliminar de esta investigación recomendamos ver: “Unión Europea: La Comisión Europea acusa a las farmacéuticas de

retrasar y bloquear la venta de genéricos” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2008;11(5); la Nota de Prensa de la Unión Europea sobre el Informe disponible en: [http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/08/1829&format=HTML&aged=0&language](http://europa.eu/rapid/pressReleasesAction.do?reference=IP/08/1829&format=HTML&aged=0&language=ES&guiLanguage=en)

<http://ec.europa.eu/comm/competition/sectors/pharmaceutical/inquiry/index.html>, y el Informe Preliminar completo y más información sobre la investigación en <http://ec.europa.eu/comm/competition/sectors/pharmaceutical/inquiry/index.html>

Estados Unidos

Tras varias muertes se suspende un ensayo clínico de Amgen

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: David Olmos, Amgen Drug for Lung Cancer Suspended After Deaths, *Bloomberg*, 20 de noviembre de 2008.

Amgen, la compañía de mayor volumen de ventas de biotecnología, decidió interrumpir su ensayo clínico de fase III con un medicamento contra el cáncer, motesanib, y con ello sus posibilidades de ampliar su mercado de productos oncológicos se reducen.

Amgen y la compañía japonesa Takeda estaban estudiando este medicamento para su posible utilización como tratamiento de primera línea, en combinación con quimioterapia, en el cáncer de pulmón de células no pequeñas. El ensayo se interrumpió después de que un comité independiente de monitoreo encontrase que entre 600 pacientes, los que habían recibido el tratamiento tenían una tasa de mortalidad más elevada que los que recibieron el placebo.

Durante los siete últimos años Amgen ha invertido mucho en desarrollar tratamientos para el cáncer y está realizando fases avanzadas de ensayos clínicos con ocho productos oncológicos, y tiene muchos más productos en estadios tempranos de investigación.

Motesanib y denosumab son los productos en que Amgen había puesto sus esperanzas para convertirse en uno de los más grandes proveedores de medicamentos. Denosumab es para prevenir las fracturas en pacientes mayores y Amgen ha dicho que va a solicitar el permiso de comercialización en EE.UU., Europa y Japón a finales de 2009. Amgen también quiere estudiar si denosumab puede utilizarse para prevenir que el cáncer se extienda a los huesos.

Tras la noticia, las acciones de Amgen se redujeron en un 6,5% para cerrar en US\$50,13.

Motesanib es uno de los medicamentos experimentales que actúa evitando que la sangre llegue a las células tumorales. El medicamento bloquea la proteína VEGF, que tiene que ver con el crecimiento de los vasos que alimentan los tumores.

Esta suspensión es solo para los pacientes con carcinoma escamoso por células no pequeñas. El comité no recomendó la suspensión del tratamiento en otro tipo de pacientes. Amgen está estudiando si este tratamiento, en combinación

con quimioterapia, puede ser útil en el tratamiento del cáncer de mama avanzado.

Este efecto secundario parece ser un efecto de clase de los tratamientos anti-VEGF.

PhRMA anuncia restricciones voluntarias en la propaganda dirigida al consumidor

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: PhRMA Announces Updated Voluntary Restrictions on Direct-to-Consumer Advertising, *Kaiser Daily Health Policy Report*, 11 de diciembre 2008

La Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) anunció que había actualizado las guías para la propaganda dirigida al consumidor, pero los legisladores y los críticos dicen que las nuevas guías no responden adecuadamente a sus preocupaciones. Las nuevas guía dicen que:

- La propaganda deberá indicar si el médico que aparece en los anuncios es un actor.
- Si en la propaganda impresa o en la televisión aparece un actor tendrá que decir que está expresando las opiniones de los que pagan por el anuncio.
- Los anuncios tendrán que incluir el número de la FDA donde pueden informar de los efectos secundarios.
- Los anuncios de productos para adultos no se saldrán en la televisión durante programas dirigidos a niños.

PhRMA también dijo que dejaría de anunciar productos para indicaciones no aprobadas.

Los legisladores estuvieron de acuerdo con las medidas pero se quejaron de que no habían tomado en cuenta la recomendación que hizo el Instituto de Medicina de no hacer propaganda de productos que no han estado en el mercado por un periodo mínimo de dos años. Esa espera permitiría conocer mejor el perfil de seguridad del medicamento pero las compañías dijeron que esto impediría que algunos pacientes tuvieran acceso oportuno a medicamentos nuevos y eficaces, y que esta decisión debiera tomarla individualmente cada una de las compañías.

En mayo del 2008, los legisladores escribieron cartas a cuatro compañías solicitando que dejaran de hacer propaganda engañosa de medicamentos; la revisión que se ha hecho de las guías no parece ser suficiente para que se cumpla con ese objetivo. Uno de los congresistas, Satupak,

dijo que seguiría vigilando la precisión de los anuncios de medicamentos.

Nota de los editores:

- El 3 de diciembre de 2008, un ejecutivo de Roche, William Burns, dijo que la propaganda dirigida al consumidor era responsable de la mala imagen que tiene la industria. “DTCA fue la peor decisión para la industria farmacéutica” dijo Burns. “Cuando la industria dice que está gastando su dinero en I&D pero en realidad se lo gasta en anuncios en televisión para mantener los márgenes [de ganancia] pierde credibilidad” afirmó.

Según un estudio, en 2007 uno de cada siete residentes en EE.UU. menores de 65 años no pudo comprar los medicamentos que se les recetaron por problemas de costo

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Prescription Drugs. One in Seven U.S. Residents Younger Than Age 65 Went Without Prescribed Drugs in 2007, *Kaiser Daily Health Policy Report*, 23 de enero de 2009.

El creciente costo de los medicamentos de venta con receta provocó que durante el 2007 uno de cada siete residentes de EE.UU. menores de 65 años no pudiese comprar sus medicamentos, comparado con uno de cada 10 en el 2003. El investigador principal del estudio, Laurie Felland y sus colegas del Center for Studying Health System Change, utilizaron información de la encuesta de salud de 2007. Esta encuesta se hizo por teléfono a una muestra representativa a nivel nacional de 10.400 adultos menores de 65 años. En la encuesta se preguntaba, si en algún momento durante los últimos 12 meses ¿le recetaron medicamentos que no pudo comprar por problemas financieros?

Los investigadores documentaron que:

- 5% de los niños no pudieron comprar la receta en el 2007, comparado con 3,1% en el 2003.
- 17,8% de los adultos que estaban trabajando no pudieron comprarlos, comparado con 13,8% en 2003.
- El 10% de los adultos que tienen seguro de salud a través de su trabajo no pudieron comprar el medicamento por problema de costo, comparado con 8,7% en 2003.
- El 30% de los residentes de bajos ingresos no pudieron comprar sus medicamentos por problemas de costo.
- Casi el 25% de los que tienen Medicaid, el programa de seguro público para la población indigente, dijeron que habían tenido dificultades para acceder a los medicamentos.
- Casi dos terceras partes de los que adultos que tenían al menos un problema crónico de salud pero no tenían seguro no pudieron acceder a los medicamentos en el 2007.
- 36,1 millones de residentes estadounidenses menores de 65 años no pudieron acceder a medicamentos en el 2007 por problemas relacionados con su costo.

La situación podría haber empeorado a partir de la recesión económica. Hay muchos factores que han podido contribuir a esta situación: el aumento de costo de los medicamentos, que los médicos estén recetando más, el elevado costo de los medicamentos nuevos, y que los seguros médicos proveen menor cobertura de medicamentos y pasan parte del costo a los usuarios.

El informe completo está disponible en:

http://www.hschange.com/CONTENT/1039/#_new

Estrategias de un productor de medicamentos para burlar a los genéricos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Rockoff J, How a drug maker tries to outwit generics, *The Wall Street Journal*, 18 de noviembre de 2008.

Cephalon Inc. subió el precio del narcoléptico Provigil (modafinil) dos veces en el 2008. El medicamento es un 28% más caro ahora que en marzo y el 74% más caro que hace dos años. El precio de venta al por mayor es de US\$8,71 por pastilla, y es un ejemplo de las técnicas que utiliza la industria farmacéutica para aumentar los beneficios y atraer a los pacientes que podrían decir comprar genéricos más baratos.

Funciona de la siguiente manera: sabiendo que Provigil va a enfrentarse a la competencia de los genéricos cuando caduque la patente en el 2012, Cephalon lanzará en 2009 una versión de acción prolongada, Nuvigil. Para que los pacientes se pasen de Provigil a Nuvigil, Cephalon ha sugerido en presentaciones a los inversionistas que el precio de Nuvigil será inferior que el precio de Provigil, que ha estado aumentando rápidamente.

Para cuando los genéricos de Provigil lleguen las mercado, la mayoría de los pacientes ya estarán consumiendo el producto más barato Nuvigil, que tiene protección de patente hasta 2023. Mientras tanto, Cephalon habrá maximizado sus ingresos de Provigil a través de los repetidos incrementos de precio.

Chip Merritt, vicepresidente de relaciones con los inversionistas de Cephalon, dijo el 5 de septiembre en una conferencia sobre salud: “Pueden esperar que aumentemos el precio de Provigil para crear un incentivo para que los que pagan los medicamentos compren Nuvigil.”

Cephalon reconoce que regularmente sube los precios de los medicamentos basándose en el ciclo de vida de la patente, las fuerzas del mercado, los costos de investigación y desarrollo, y otros factores. Dijo que Provigil se había lanzado al mercado en 1999 y rara vez se incrementó su precio hasta marzo y agosto de 2008.

Cephalon también reconoce que han discutido públicamente los precios de Nuvigil y Provigil para que los pacientes se vayan pasando a Nuvigil.

Los pacientes con seguro de salud que toman el medicamento para indicaciones aprobadas (narcolepsia, apnea obstructiva del sueño o problemas para ajustarse a diferentes horarios de trabajo) no se verán afectados por el aumento del precio; lo pagarán las compañías aseguradoras, y eventualmente les podrían aumentar las cuotas a los asegurados.

Los que tomen el medicamento para usos no aprobados pueden verse afectados porque los seguros no cubren su costo. Una mujer de 63 años que estaba tomando Provigil para los síntomas del Parkinson dice que tuvo que dejar de tomarlo porque no puede pagar los US\$564,65 mensuales que le costaría.

Cephalon dice que provee tratamientos para unos 2.000 pacientes que no pueden pagarlo, pero reconoce que hay usuarios que se quedan fuera del programa. Hay planes de aumentar el número de pacientes en el 2009.

Hay un buen número de pacientes que toman Provigil para indicaciones no aprobadas, como mantenerse despierto. En septiembre Cephalon se declaró culpable de haber violado la ley de la FDA y pagó una multa de US\$444 millones por

haber promovido el uso para indicaciones no aprobadas de Provigil y de otros dos medicamentos [a].

Las ventas globales de Provigil llegaron a ser de US\$707 millones durante los primeros nueve meses de 2008, lo que representa casi la mitad de las ventas totales de Cephalon (US\$1.430 millones).

Algunos planes de seguro dicen que va a resultarles costoso mantener a los pacientes en Provigil, una vez que Nuvigil salga al mercado, porque los genéricos todavía tardarán dos años en estar disponibles.

Resolver el problema de los precios de los medicamentos no va a ser fácil. La única forma de enfrentarse a las tácticas que se están utilizando en el caso de Provigil es a base de regular los precios, como hacen el resto de los países industrializados.

Nota de los editores:

- a. Ver: “La farmacéutica Cephalon pagará US\$425 millones y se declarará culpable de venta de medicamentos para usos no aprobados” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2008;11(5).

África

ONG's aprueban resolución sobre derechos humanos y acceso a medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: ONG's de África aprueban resolución sobre derechos humanos y acceso a medicamentos, *AILLac*, octubre de 2008.

Más de 100 ONG's reunidos en Nigeria, aprobaron una resolución que solicita a la Comisión Africana de Derechos Humanos y Derechos de los Pueblos, a reconocer el acceso a los medicamentos como un componente clave del derecho a la salud.

La resolución exige reconozcan “el acceso a los medicamentos como un componente clave del derecho a la salud y aclarar las obligaciones que tiene el Estado”. Específicamente pide a la comisión respetar, proteger y cumplir los derechos de acceso a los medicamentos, incluso mediante la adopción de “todas las ventajas y flexibilidades previstas en el Acuerdo de la OMC sobre propiedad intelectual relacionadas con promover el acceso a medicamentos a precios asequibles”.

Más información en la siguiente dirección:

<http://www.wcl.american.edu/pijip/go/humanrights>

Generales

Medidas radicales para tiempos difíciles

Resumido por Boletín Fármacos de: Andrew Jack, Radical treatments for difficult times, *BMJ* 2009;338:a2955.

La crisis económica es solo uno de los factores que ha llevado a la industria a repensar su estrategia.

Cuando AstraZeneca anunció en noviembre que iba a cerrar plantas productoras y a despedir a 1400 trabajadores en Europa, algunos medios de comunicación lo presentaron como un signo más de la crisis económica. De hecho, la decisión se había tomado muchos meses antes, con resultados que serán más profundos y durarán más que las medidas que se han adoptado en otros sectores.

Al igual que GlaxoSmithKline, Pfizer y Merck, AstraZeneca ha tenido que adaptarse a las presiones que sufre la industria. La sobrevivencia de las industrias se ve amenazada por la caducidad de las patentes y por la salida al mercado de genéricos equivalentes, la escasez de medicamentos en proceso de investigación para reemplazarlos, los cambios en el reembolso que están instaurando los sistemas de salud, y la importancia creciente de los mercados emergentes.

AstraZeneca, por ejemplo, quiere captar una mayor proporción del mercado de las estatinas para su medicamento de grandes ventas Crestor (rosuvastatina) e intenta diferenciarlo de otras estatinas como Lipitor (atorvastatina de Pfizer), y para ello están haciendo estudios caros con muestras grandes de pacientes. Las dos compañías

tuvieron que ajustar sus precios a partir de que el precio de la simvastatina se redujo dramáticamente al perder la patente y producirse como genérico.

AstraZeneca también se ha tenido que defender frente a la amenaza de que iba a comercializarse una versión mucho más barata de su antiastmático Pulmicort Respules (una suspensión inhalable de budesonida). El productor de genéricos israelí, Teva, había cuestionado la validez de la patente que no caduca hasta 2013.

No hace mucho los costos operacionales representaban una proporción mucho menor del precio de venta de los medicamentos y había pocos incentivos para recortarlos. Los ingresos se utilizaban para comprar avionetas, lujosos edificios, una red de fábricas subutilizadas, oficinas, y laboratorios heredados de diferentes compañías que durante la última década se han ido condensando en mega-industrias.

A medida que la amenaza de la disminución de ventas ha aumentado, se ha empezado a prestar más atención a los costos.

Stephen Danner, el verano pasado coordinó una encuesta a diferentes compañías y documentó que más de dos terceras partes habían recortado los gastos en ventas durante los dos últimos años, y casi el 60% habían recortado gastos en producción, distribución y marketing. Un 25% estaba considerando más recortes en marketing y ventas. Pfizer, el grupo más grande, lanzó un plan para reducir costos a principios de 2005, lo amplió en 2006, y estableció objetivos más agresivos a principios de 2007, incluyendo una disminución de su fuerza de trabajo del 10% para finales de 2008 (10.000 de 100.000) para ahorrar US\$1.500 millones. Merck, Eli Lilly, Amgen y otras compañías americanas han dado pasos similares.

Las compañías europeas tienen más restricciones y han hecho menos recortes de personal, pero la situación está cambiando. Tanto AstraZeneca como GSK revelaron sus planes para recortar costos, ambos planean hacer grandes recortes en ventas y marketing, quizás porque los costos por estos conceptos crecieron aceleradamente en el pasado. Al liberalizar las estrategias de marketing durante la década pasada las empresas compitieron por la contratación de miles de visitantes médicos para promocionar sus medicamentos.

Si, como cuando se hace publicidad de otros productos, la mitad de los recursos no sirven para nada, el resto contribuyó a que aumentasen las ventas, dijo el Jean-Pierre Garnier, un ex ejecutivo de GSK. Iniciar un recorte en marketing no resultaba ventajoso para nadie, pero en cuanto unas cuantas compañías empezaron a recortar personal ha sido fácil para las otras seguir sus pasos.

En Europa, los sistemas de salud están empezando a montar oficinas de evaluación de la tecnología, parecidas a NICE en el Reino Unido, para estudiar la costo-efectividad de los medicamentos, y otros, como Alemania han establecido

estrategias para que los precios de los medicamentos innovadores se aproximen a los de los genéricos. En EE.UU., las aseguradoras utilizan formularios para maximizar el valor de los tratamientos que financian. Todas estas estrategias reducen los márgenes de beneficio de las compañías.

El establecimiento de reglas más estrictas y más centralizadas para decidir las tasas de reembolso significa que los médicos individuales tienen menos poder y se necesitan menos representantes de ventas. Las nuevas estrategias de marketing consisten en utilizar a personas altamente calificadas para convencer con evidencias a los que financian los medicamentos.

La segunda área para recortar costos es la producción. La tendencia de las compañías de comprar a sus rivales de genéricos –Novartis compró Hexal en 2006 y Daiichi-Snarkyo compró Ranbaxy de India el año pasado– se explica por el deseo de los compradores de explotar la experiencia de las compañías genéricas de producir al costo más bajo posible.

Algunas farmacéuticas -como la compañía de biotecnología Gilead- siempre han utilizado contratos de producción, es decir han delegado la producción de sus medicamentos a terceros. El año pasado AstraZeneca decidió que iba a comprar todos los productos activos de otras compañías, algunas de ellas en China e India. También reducirán costos al establecer plantas de empaquetado en estos países, donde los costos son más baratos y el mercado está creciendo rápidamente. Otras compañías, incluyendo GSK, están tomando iniciativas parecidas.

Los departamentos de investigación y desarrollo también se están reorganizando. Las compañías que solían hacer su propia investigación están aumentando el número de acuerdos con universidades. Cada vez más se está subcontratando, a la India y otros países, tareas básicas de laboratorio e incluso alguna investigación más sofisticada, y los ensayos clínicos los están realizando compañías especializadas (CROs). Amgen ha firmado un contrato con la CRO Quintiles y Eli Lilly firmó en agosto un contrato de US\$1.600 millones con Covance.

Las compañías farmacéuticas también se están asociando entre ellas para realizar algunas funciones y disminuir costos. Por ejemplo, Sanofi-Aventis y Merck se han unido para vender las vacunas de las dos compañías en Europa. Más recientemente, AstraZeneca se unió a Bristol-Myers Squibb para compartir costos y futuros ingresos de los tratamientos contra la diabetes.

Si bien muchas compañías ya estaban adoptando algunos de estos cambios antes de que se iniciase la crisis económica, ésta también ha afectado al sector. Las compañías de biotecnología están sufriendo. AtheroGenics y Accentia (ambas de EE.UU.) se han declarado en bancarrota, y la sueca Curalogic está en proceso de liquidación.

Irónicamente muchas de las compañías más grandes y mejor establecidas se beneficiarán de la crisis, al menos en el futuro inmediato; mientras sigan teniendo medicamentos de grandes ventas que les generen miles de millones de dólares anuales en ventas tendrán suficiente dinero y no tendrán que endeudarse. Roche ha dicho que absorberá a Genentech por US\$44.000 millones, aunque quizás lo haga más tarde de lo que se había previsto.

Las compañías grandes pueden negociar mejores términos al comprar los permisos de comercialización y adquirir las compañías de biotecnología, quienes habían anticipado venderse a mejor precio o permanecer autónomas.

A mediano plazo, el futuro no es tan positivo. La recesión hará que los países quieran controlar mejor sus presupuestos, incluso EE.UU., podría empezar a negociar precios con las compañías. Según IMS Health, el mercado de EE.UU. se reducirá en un 2-3%, y la demanda también podría disminuir en Brasil, India y Rusia.

La pérdida de empleos probablemente no sea tan grave como se ha dicho. AstraZeneca reducirá empleos en países industrializados como Alemania pero contratará en países como China, donde generó ventas de US\$456 millones en los primeros nueve meses del 2008, un 46% más que el año anterior.

Con el vencimiento de las patentes de exitosos productos, ¿aprovecharán las grandes farmacéuticas sus fármacos huérfanos?

Editado por Boletín Fármacos de: *PM Farma* (España), 27 de noviembre de 2008.

Mientras que la mayoría de las grandes compañías farmacéuticas y biotecnológicas han dependido tradicionalmente de las moléculas de gran venta, se estima que sus patentes terminarán para 2012. La industria, por lo tanto, está considerando a los fármacos huérfanos que tratan enfermedades raras como fuentes potenciales de ingresos.

Los fármacos huérfanos están destinados a la prevención y tratamiento de enfermedades raras muy serias tales como leucemia mieloide crónica, hipertensión arterial pulmonar, enfermedad de Gaucher y carcinoma cortical de las glándulas suprarrenales. La firma de mercadotecnia Frost &

Sullivan estima que el mercado global para este tipo de fármacos es de alrededor de US\$26.200 millones.

“Hay actualmente 6.000-8.000 enfermedades raras conocidas, sin embargo solamente hay tratamiento disponible para 200-300 de ellas”, afirma Shabeer Hussain, director del programa de Frost & Sullivan, añadiendo que alrededor del 80% de las enfermedades raras son de origen genético y el 20% son el resultado de cáncer, infecciones y otras mutaciones. Además, añade, “las enfermedades raras a menudo afectan a niños menores de cinco años”.

El término “fármaco huérfano” fue creado originalmente porque la industria farmacéutica tenía poco o ningún interés en la investigación, desarrollo y comercialización de fármacos para enfermedades raras debido principalmente a la pequeña población que las sufren, lo que hace difícil obtener beneficios. Sin embargo, en el año 2000, la Ley de Regulación de la Unión Europea (UE) alentó a las compañías a mejorar su I+D para desarrollar fármacos para enfermedades raras. Este incentivo trajo un gran éxito al mercado de fármacos huérfanos y se efectuaron más de 800 solicitudes para tales terapias. Treinta compañías recibieron eventualmente la aprobación para comercializar más de 40 fármacos huérfanos en la UE.

“Las compañías que fabrican fármacos huérfanos buscan apoyo del gobierno así como también derechos de exclusividad de ventas”, explica Hussain. “La regulación sobre medicamentos huérfanos aprobó una exclusividad de comercialización de 10 años por encima de la protección normal de patente. El mercado europeo para estos fármacos se estima ahora en alrededor del 22%-24% del mercado global”, dijo.

Las enfermedades raras generalmente sufren la falta de un diagnóstico y tratamiento apropiados. Sin embargo, EURODIS y otras organizaciones están creando conciencia acerca de estas condiciones y están también presionando a los gobiernos para que legislen en pos de una mejor calidad de vida para los pacientes.

“El parlamento europeo debe dar más beneficios como reducción de impuestos, estatus especial y reembolsos para estos fármacos huérfanos” dice Hussain, observando que “este estímulo podría crear una revolución entre las compañías farmacéuticas y biotecnológicas para desarrollar y comercializar estos fármacos”.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Datos del mercado farmacéutico mundial. 2007

En el sitio web de la consultora IMS Health están disponibles las tablas con los datos del mercado farmacéutico correspondientes al año 2007, entre ellos:

– **Global Pharmaceutical Sales, 2000-2007** (*Ventas Globales Farmacéuticas 2000-2007*)
http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/GlobalSales.pdf

– **Global Pharmaceutical Sales by Region, 2007** (*Ventas Globales Farmacéuticas por región, 2007*)

http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/GlobalSalesbyRegion.pdf

– **Top 10 Global Products, 2007** (*Los 10 principales productos, 2007*)

http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top10GlobalProducts.pdf

– **Top 10 Global Therapeutic Classes, 2007** (*Los 10 principales grupos terapéuticos, 2007*)
http://www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Top10GlobalTherapyClasses.pdf

Precios de medicamentos (Bolivia, Perú, Ecuador, Colombia, Venezuela y Nicaragua)

Acción Internacional para la Salud (AIS)

Año: 2008; Idioma: Castellano; Páginas: 12

Documento completo disponible en:

<http://www.aislac.org/pdf/noticias/2008/Estudio%20de%20Precios%202007.pdf>

El precio es uno de los principales determinantes del acceso a los medicamentos; el gasto en que se incurre para su adquisición no está comúnmente programado pero es ineludible y afecta con frecuencia de manera catastrófica el presupuesto familiar, especialmente en ausencia de cobertura de seguros de salud como ocurre en más de la mitad de la población en muchos países de América Latina.

En ese sentido los gobiernos y organizaciones buscan estrategias que contribuyan a mejorar el acceso a medicamentos esenciales. Una de las estrategias es investigar sistemáticamente los precios de los medicamentos para obtener información relevante que contribuya a la definición de políticas y regulaciones que hagan asequibles los medicamentos a los bolsillos de los hogares y a los presupuestos de los sistemas de salud.

El estudio publicado por AIS ha sido realizado siguiendo la Metodología de la OMS/HAI, y proporciona información relevante sobre los precios que las personas pagan por un grupo de medicamentos seleccionados en distintos sectores (público, farmacias privadas y otros puntos de venta de medicamentos).

También recoge información sobre la disponibilidad de medicamentos y brinda una aproximación al grado de asequibilidad de las personas más pobres; asimismo ofrece información importante sobre la estructura

Understanding the Antimalarials Market: Uganda 2007. An overview of the supply side (*Cómo entender el mercado de los antimaláricos: Uganda 2007. Una revisión sobre la oferta*)

Medicines for Malaria Venture (MMV)

Año: 2007; Idioma: Inglés; Páginas: 64

Documento completo disponible en:

http://www.mmv.org/IMG/pdf/Uganda_Antimalarials_Market_report_MMV_2007_FINAL_.pdf

Esta investigación realizada por la ONG Medicines for Malaria Venture (MMV), con la colaboración del gobierno de Uganda y la OMS, concluye que los nuevos medicamentos antipalúdicos de mayor eficacia servirán de poco si no se vuelven más asequibles y accesibles. Los

nuevos fármacos son demasiado caros y no están disponibles para millones de personas en África.

En su primer informe sobre el mercado de los medicamentos antimaláricos en Uganda, la ONG dice que: “La sustitución de antiguos medicamentos con TCA [terapias combinadas basadas en artemisinina] es fundamental para garantizar un tratamiento adecuado de la malaria, enfermedad que genero resistencias a varios fármacos como la cloroquina (CQ) y sulfadoxina-pirimetamina (SP)”.

Sin embargo, el estudio encontró que los tratamientos eficaces “no están ampliamente disponible en las zonas rurales de Uganda, en particular fuera de centros de salud públicos”. Las terapias combinadas con artemisinina pueden costar 60 veces más que la cloroquina. Aunque las terapias combinadas con artemisinina se supone que son gratis en las farmacias del gobierno, a menudo no se hayan disponibles y la mayoría de las personas compra sus antimaláricos en farmacias privadas.

El informe también descubrió que en Uganda el costo del tratamiento anual familiar de la terapia basada en una combinación de artemisina equivale a lo que la familia gasta durante 62 días en comida y es equivalente al ingreso familiar de 91 días.

Frente al elevado costo de los medicamentos es común que en Uganda solo el 50% de los pacientes complete un ciclo de tratamiento, incrementando la resistencia a los fármacos.

Nota de los editores:

- Comentario sobre el informe traducido y editado por Boletín Fármacos de: Peter Moszynski, New malaria drugs need subsidy, study finds, *British Medical Journal* 2008;337:a2495.

Canadian Rx Atlas. 2nd Edition

Steve Morgan et al. / University of British Columbia

Año: diciembre de 2008; Idioma: Inglés; Páginas: 154

Disponible en: <http://www.chspr.ubc.ca/rxatlas/canada>

Es la primera vez que se contabilizan los gastos de medicamentos de venta con receta por provincia, categoría terapéutica y edad del paciente.

“Los resultados demuestran diferencias mayores en el uso y el costo a través de Canadá,” dice Steve Morgan, de la Universidad de la Columbia Británica.”A través de las diferentes provincias el gasto varía en más de un 50%. El descubrimiento más asombroso, sin embargo, consiste en que ninguna de las creencias convencionales sobre el gasto en medicamentos parece ser verdadero”.

El estudio revela que los gastos no se deben a diferencias en la edad demográfica, lista de medicamentos disponibles en los planes provinciales, el estado de salud de la población o las características de los sistemas de salud.

De acuerdo a Morgan, muchas variaciones en el número de medicamentos usados y en tipo de fármacos recetados, resultan ser causas “no-médicas” incluyéndose las expectativas de los pacientes y los hábitos de prescripción de los médicos.

Datos claves:

- En 2007, los canadienses gastaron C\$578 per cápita en medicamentos de venta bajo receta, aproximadamente 19.000 millones de dólares en total.
- El gasto promedio en prescripciones para los canadienses de 65 años o más era dos veces mayor que para aquellos que tenían entre 45-64 años y seis veces mayor para los que tenían entre 20-44 años.
- Después de que las cifras fueron ajustadas por edad, el gasto per cápita varió alrededor de un 55% a través de las provincias, de C\$418 en Colombia británica a C\$655 en Quebec.
- Las diferencias en el número de medicamentos cubiertos por los planes provinciales de salud no aparecen explicar las variaciones interprovinciales en los gastos de medicamentos vendidos sólo con receta.
- Las características demográficas y socioeconómicas, el status de la salud y el sistema de salud tampoco parecen explicar las variaciones de gastos interprovinciales y por franjas etarias.

Los investigadores combinaron las bases de datos de IMS Health Canadá, empresa de información de industria de salud internacional, con otras fuentes de información sobre poblaciones provinciales y sistemas de salud.

Nota de los editores:

- También se puede consultar “Canadá: Gasto de medicamentos, 1985-2007”, traducido y editado por Boletín Fármacos de: Drug spending estimated at \$27 billion in 2007, Canadian Institute for Health Information (CIHI), en la Sección Economía y Acceso del BF 2008;11(3).

Global Health Watch 2. An alternative World Health Report (*Segundo Observatorio Global de Salud. Informe alternativo sobre salud mundial*)

Global Equity Gauge Alliance, People's Health Movement y MedAct

Año: octubre de 2008; Idioma: Inglés.

Informe completo en inglés disponible desde noviembre de 2009 en: <http://www.ghwatch.org/>

Índice:

- A. Paradigma alternativo para el desarrollo.
- B. El sector de atención de salud: 1. Incidencia en los sistemas de salud; 2. Salud mental: cultura, lenguaje y poder; 3. Acceso a la atención de salud para inmigrantes y solicitantes de asilo; 4. Prisioneros; 5. Medicinas.
- C. Más allá de la atención de salud: 1. Venta de carbono y

cambio climático; 2. Terrorismo, guerra y salud; 3. Reflexiones sobre la globalización, el comercio, la alimentación y la salud; 4. Urbanización; 5. La crisis de agua y saneamiento; 6. La extracción de petróleo y la salud en el Delta de Nigeria; 7. Ayuda humanitaria; 8. Educación.

- D. Rendición de cuentas: 1. Gobernabilidad de la salud global; 2. Ayuda gubernamental; 3. Corporaciones transnacionales.
- E. Epílogos de resistencia.

“El Primer Observatorio Global de Salud fue publicado en 2005. El Segundo Observatorio Global de Salud (Global Health Watch 2) – al igual que el informe anterior – ofrece una visión alternativa del estado de la salud mundial en el siglo XXI. Desde esta perspectiva, se analizan las principales inquietudes sobre la salud en su contexto político y económico, al mismo tiempo que se ponen de relieve las disparidades entre ricos y pobres, y entre poderosos y marginados en lo que se refiere a la salud. Asimismo, destaca la necesidad de abordar los determinantes que subyacen en la mala salud y las desigualdades en la salud.

El Segundo Observatorio Global de Salud insta a los gobiernos, las instituciones internacionales y la sociedad civil a reafirmar los principios, valores morales y razones expresados en 1978 en la Declaración de Alma Ata sobre Atención Primaria de Salud, llamado que se ha vuelto cada vez más urgente en vista de la globalización, la ascendencia de una doctrina neoliberal dañina y la amenaza del calentamiento global. Destaca, asimismo, que las instituciones de salud de todo el mundo deben ser honestas y rendir cuentas.

(...) Uno de los puntos que señala el informe es que “la política de investigación de salud está muy influida por el efecto distorsionador del poder y las ganancias. La investigación médica y de salud está dominada por la agenda de la industria farmacéutica orientada a generar utilidades y por un régimen de derechos de propiedad intelectual que provoca ineficiencia pues desalienta la cooperación científica y la investigación innovadora, y desperdicia dinero en aspectos de comercialización y sobre consumo. A pesar de que el sector público paga el 60% de la investigación y el desarrollo (I&D) en la industria farmacéutica, gran parte de este dinero se ha destinado a la producción de medicamentos que ofrecen dudosos beneficios incrementales a quienes tienen los medios para comprarlos.”

Nota de los editores: Los párrafos aquí publicados pertenecen a un resumen del informe publicado en Medicina Social 2008;336;3(4), titulado “Segundo Observatorio Global de Salud, informe alternativo sobre la salud mundial” que se puede consultar en:

<http://journals.sfu.ca/socialmedicine/index.php/medicinasocial/article/view/262/539>

Revista de revistas

El precio de los medicamentos, su disponibilidad y la capacidad de pago en 36 países de bajos y medianos ingresos: Un análisis secundario

Traducido por Boletín Farmacos de: Cameron A et al., Medicines prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis, *The Lancet* 2009;373(9659):240-249.

La OMS y AIS han desarrollado una metodología para hacer encuestas de los precios de los medicamentos en países de bajo y medianos ingresos, incluyendo su disponibilidad y si los residentes tienen capacidad de pago. En este artículo se presentan los resultados del análisis de la disponibilidad de medicamentos según 45 encuestas nacionales y subnacionales utilizando la metodología de OMS/AIS.

Método: Se ajustaron los datos de 45 encuestas WHO/HAI realizadas en 36 países según la inflación (positiva o negativa) y el poder de compra (PPP). Se compararon los datos con los precios de referencia de las propuestas para compras internacionales de medicamentos genéricos. Se presentan los resultados para 15 medicamentos que se incluyeron en el 80% de las encuestas y para cuatro medicamentos individuales.

Resultados: En las regiones de la OMS la disponibilidad de medicamentos estuvo entre 29,4 y 54,4%. Los precios

medios de las compras gubernamentales para los 15 medicamentos genéricos fueron 1,11 veces el precio internacional correspondiente, aunque la eficiencia en la compra estuvo entre 0,09 y 5,37 veces el precio internacional de referencia. Los precios bajos de compra no siempre resultaron en bajos precios para los pacientes. Los pacientes del sector privado pagaron entre 9 y 25 veces el precio internacional de referencia del genérico más barato y 20 veces el precio del medicamento original. Los residentes de la mayor parte de los países tenían dificultades para pagar los medicamentos para el tratamiento de episodios agudos y de enfermedades crónicas. En el sector privado los distribuidores aumentaban el costo entre el 2 y el 380%, y las oficinas de venta al público entre el 10 y el 552%. En los países que añaden un impuesto a los medicamentos, el impuesto es de entre el 4 y 15%.

Interpretación: En general los precios del sector público y privado para medicamentos originales y para los genéricos eran superiores a los que se obtendrían si la compra y distribución se hiciera eficazmente, y las comisiones fuesen razonables. Se necesita optar por políticas alternativas, como la promoción de medicamentos genéricos y mecanismos de financiamiento alternativos, para aumentar la disponibilidad, reducir los precios y mejorar la capacidad de compra.

Regulación y Políticas

Reportes Breves

Unión Europea: La Comisión presentó su paquete farmacéutico

Jimena Orchueta – Boletín Fármacos

La Comisión Europea (CE) presentó un paquete farmacéutico, que incluye una veintena de iniciativas legislativas y no legislativas, y un análisis del sector [a]. Todas ellas se debatirán en el Parlamento Europeo (que representa a los ciudadanos), en el Consejo (que representa a los Estados Miembros), y en el Comité Económico y Social Europeo (el órgano consultivo que representa a los grupos europeos de interés económico y social) [1]. Sin embargo, con las elecciones en el Parlamento Europeo durante el 2009, no hay garantía de que las propuestas sean aprobadas [2].

El marco general de estas propuestas surge de una serie de desafíos que identifica la CE en el área farmacéutica europea, y entre ellos menciona: 1. la pérdida de terreno de Europa en la innovación farmacéutica y la importancia de “frenar, o incluso invertir, esta tendencia”; 2. las deficiencias en la disponibilidad de medicamentos, que inciden en el acceso de los pacientes y en la competitividad de la industria; 3. la creciente globalización del sector que abre otros mercados, y al tiempo da lugar a nuevos desafíos como la amenaza de medicamentos falsificados o la organización de ensayos clínicos en terceros países; 4. los cambios en la manera en que se elaboran y recetan los medicamentos, haciendo cada vez más personalizados los tratamientos [1].

Para responder a estos desafíos de índole sanitario, económico y científico, la CE plantea el paquete de propuestas. Con ellas pretende “garantizar que los ciudadanos europeos puedan beneficiarse de una industria competitiva capaz de producir medicamentos seguros, innovadores y accesibles”. Los objetivos concretos que se proponen son: “1) seguir avanzando hacia un mercado único y sostenible en el sector farmacéutico; 2) aprovechar las oportunidades y responder a los desafíos de la globalización; 3) poner la ciencia al servicio de los pacientes europeos y devolver a la UE su papel como marco natural de la innovación farmacéutica” [1].

Las propuestas legislativas apuntan a:

- 1) facilitar a los ciudadanos el acceso a información de gran calidad sobre los medicamentos dispensados únicamente con receta médica;
- 2) combatir el problema creciente de la falsificación y la distribución ilegal de medicamentos; y
- 3) mejorar la protección de los pacientes reforzando el sistema de la UE de control de la seguridad de los medicamentos (farmacovigilancia) [1].

Información (¿o Publicidad?)

Con la primera de estas propuestas la CE pretende asegurar información de “alta calidad” difundida de manera “coherente” y con “estándares claramente definidos” en toda Europa [3].

Para ello considera “inapropiado” restringir la capacidad de las compañías de ofrecer “información comprensible, objetiva y no promocional” sobre los beneficios y riesgos de sus fármacos. La propuesta de directiva otorga así a la industria la posibilidad de “proporcionar información veraz sobre medicamentos de prescripción” al paciente a través de folletos y otros formatos. Además podrá utilizar como canales de diseminación internet y publicaciones relacionadas con la salud. Quedan excluidas la radio y la televisión [3].

Se permitirán dar información sobre las características de los productos, el impacto ambiental, precios y otras cuestiones como posibles efectos secundarios. También se podrá suministrar información médica sobre estudios científicos, o sobre medidas de acompañamiento sobre prevención y tratamiento médico [4].

Las autoridades sanitarias serán las responsables de la vigilancia y control de los mensajes siguiendo un “estricto criterio de calidad” y sin implementar “burocracia innecesaria” [3].

El director de Comunicación de la patronal de laboratorios innovadores de España (Farmaindustria), Julián Zabala, señaló que lo importante es “un sistema bueno de control” pero que “no es relevante” si el control es a priori o a posteriori. “Lo que realmente importa es conseguir un sistema que garantice la calidad sin que la intervención de los organismos de control perjudique el flujo de información” sostuvo. Reclamó encontrar un equilibrio entre “flexibilidad e intervención”. Zabala explicó que, además, los códigos de autoregulación del sector le han permitido responder con “agilidad” y “presteza” a posibles problemas de conflicto de intereses [5].

El rol de proveedor de información dado a la industria farmacéutica ya venía siendo objeto de controversias en Europa. Con anterioridad a la presentación del paquete de medidas por parte de la CE, el informe final del Foro Farmacéutico se había hecho eco del pedido de la industria [b], y, por el contrario, casi la mitad de las 192 organizaciones o personas vinculadas al ámbito sanitario europeo que participaron en la consulta pública sobre la Información Dirigida al Consumidor (conocida como DTC, por sus siglas en inglés), lanzada por la Comisión Europea en febrero de 2008, consideraron que la industria farmacéutica no es una fuente de información apropiada en lo que se refiere a medicamentos de prescripción, más allá

de la información aprobada por las autoridades sanitarias, principalmente porque puede producirse un conflicto de intereses, en especial financieros [c]. La propuesta de la CE deja abiertas las preguntas señaladas en la consulta pública: ¿cómo diferenciar claramente entre información y publicidad? y ¿cómo deben evaluar las autoridades sanitarias esta diferencia?

Las ambigüedades del texto y el rol habilitado a la industria han hecho que los profesionales sanitarios estén a la defensiva. Los diarios españoles recogieron las opiniones de las organizaciones locales. Para Eduardo Satué, secretario de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (Sefac), los preceptos de que la información debe ser “veraz, actualizada y objetiva” son incumplibles. “Casi no se cumple con los profesionales sanitarios. En la ficha técnica que nos llega las letras que hablan de los beneficios se leen claramente y son más grandes, mientras que las letras que hacen referencia a las reacciones adversas casi no se pueden leer de lo pequeñas que son”, asegura. Cree que si los profesionales sanitarios ya tienen problemas para distinguir qué fármacos son mejores, para los pacientes esto puede ser aún más complicado [5].

Con respecto al Estado como responsable de velar por el tipo de información que la industria farmacéutica ofrece al paciente, Vicente Baos, coordinador del Grupo de Utilización de Fármacos de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (Semfyc), señala que aún queda por definir qué departamento será el encargado de esta vigilancia, con qué presupuesto, el perfil de las actuaciones, etc. Cree que esto es una forma “soterrada” de “introducir publicidad”. Añade, que la supervisión de la publicidad a médicos ya es obligatoria, y que, por poner un ejemplo, en la Comunidad de Madrid el grupo encargado de esta revisión tiene dos personas. Considera que por el bien del paciente se tiene que invertir en el control de los contenidos [5].

Ambas sociedades coinciden en que hace falta una mejor información para el paciente, aunque creen que no es una necesidad imperiosa. De hecho, señalan que ya hay información suficiente y garantizada por las autoridades en las fichas técnicas, que se pueden encontrar en la web de la Agencia Española de Medicamentos [5].

Sin embargo, las asociaciones de pacientes demandan más información. Emilio Pol, de la Asociación de Familiares y Amigos de Enfermos Mentales sostiene que “los pacientes necesitan mucha información. No sólo sobre fármacos, sino también sobre legislación y sus derechos”. Cree que la industria tiene “todo el derecho a informar” y rechaza al Estado como canal de información, “ya que puede tener intereses en promover fármacos por motivos económicos”. Comparte con las sociedades científicas en que es importante el control [5].

Una postura de cautela también ha tomado la patronal europea de laboratorios de genéricos (EGA, por sus siglas en inglés), porque entiende “que la información directa al paciente sobre fármacos de prescripción constituye un paso

adelante, pero reafirmamos nuestra preocupación de que se dé un mal uso y se convierta en una herramienta de marketing”, explicó la patronal en un comunicado. Para la patronal es “crucial” que la propuesta de la Comisión asegure a los pacientes “mejor información (en lugar de simplemente más)” para así eliminar cualquier forma de marketing directo o intención de influir comercialmente sobre los pacientes [6].

De oposición abierta ha sido la posición de varias organizaciones no gubernamentales. Por ejemplo, la de Health Action International (HAI), que con anterioridad a la adopción de la propuesta por la Comisión, ya venía pidiendo que la información médica sea distribuida a través de intermediarios independientes. La organización se opone “a todas las formas directas de «presión» en la comunicación por parte de las empresas farmacéuticas. La información de la industria siempre tendrá una tendencia a ser parcial” [2]. En el mismo sentido se venía expresando la International Society of Drug Bulletins (ISDB), que emitió un nuevo comunicado en contra de esta propuesta legislativa por considerar que “abre la puerta a la publicidad directa al consumidor (DTCA, por sus siglas en inglés) aún cuando se la presente como información directa al consumidor (DTCI, por sus siglas en inglés)” [7].

Falsificación y Farmacovigilancia

Con la segunda propuesta legislativa, la CE pretende reconocer más fácilmente los fármacos falsificados asegurando una trazabilidad completa. Para ello propone identificar de forma individual cada caja, e implementar dispositivos de seguridad visibles y encubiertos que permitan verificar la autenticidad del medicamento, y si las cajas han sido forzadas [3].

Dentro de la norma de falsificación finalmente se dejó la posibilidad de reempaquetado para los casos de comercio paralelo (es decir, aquellos que compran y revenden los medicamentos para explotar las diferencias de precios entre los Estados de la UE, pueden abrir los paquetes de medicamentos e insertar prospectos en el lenguaje del país donde serán vendidos). La industria farmacéutica había presionado para que se lo prohibiese argumentando que ello debilitaría la cadena de abastecimiento y podría ser explotado por los falsificadores. Sin embargo, parece que fue mayor la influencia de los llamados importadores paralelos y de diferentes comisionados que temían que se obstaculizara la libre circulación de mercancías entre los países y que su prohibición estuviese dirigida más a obstaculizar el comercio paralelo que a prevenir la falsificación [8].

Otros objetivos de la Comisión son reforzar los controles en las fronteras de la UE para que no entren las falsificaciones, así como asegurar que los principios activos utilizados cumplan “estándares de alta calidad”. El organismo reconoce que Europa no está exenta del riesgo de que fármacos falsificados entren en la cadena de suministro, como ya ha ocurrido en países como Reino Unido. Sin embargo, la Comisión no legislará, al menos de momento,

sobre el control en internet, principal fuente de venta de falsificaciones [3].

Una de las medidas más importante en la normativa sobre farmacovigilancia es que el paciente podrá reportar sospechas de reacciones adversas, posibilidad que hasta ahora no se contemplaba en la legislación europea. Además, la Comisión busca un rol más proactivo de la industria, en especial en la recolección de datos de “alta calidad”. También señala que clarificará los roles y responsabilidades de todos las partes que participan en el proceso. Y quiere fortalecer los sistemas de farmacovigilancia de las compañías. “Además de una mayor protección al ciudadano, la Comisión quiere simplificar los actuales procesos comunitarios de farmacovigilancia”, explica el texto [3].

Nota de los editores:

- El paquete farmacéutico de la CE está disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_en.htm
- El Foro fue co-presidido por el Vicepresidente de la CE y Comisario de Industria y Empresas, Günter Verheugen, y la Comisionada Androulla Vassiliou, y en él han participado ministros de sanidad de los Estados miembros, eurodiputados, el Secretario General de la Asociación Europea de Libre Comercio (AELC) y representantes de diez organizaciones interesadas. Para obtener más información se puede consultar el sitio del Foro Farmacéutico: ec.europa.eu/pharmaforum. En el Boletín Fármacos (BF) hemos publicados varios informes respecto al desarrollo del Foro Farmacéutico y las críticas surgidas desde algunos grupos: “Unión Europea: En Foro Farmacéutico debaten mejorar la información al consumidor sobre medicamentos. Algunos temen que sea publicidad”, en BF 2006;9(5); “La información de Gran Pharma: Un peligro creciente”, en BF 2007;10(4); “Farmacovigilancia en Europa y seguridad de los pacientes: No a la desregulación” y “Unión Europea: Presentan el Informe

del Foro Farmacéutico” en la Sección Regulación y Políticas del BF 2008;11(5). Las recomendaciones y conclusiones adoptadas por el Foro “High Level Pharmaceutical Forum. 2005 – 2008”- se pueden ver en ec.europa.eu/pharmaforum/docs/final_conclusions_en.pdf.

- Para más información sobre la consulta pública se puede ver: “Unión Europea: Resultados de la consulta sobre Información Dirigida al Consumidor; en BF 2008;11(3).

Referencias:

- Comisión Europea, Comunicación de la Comisión sobre el sector farmacéutico. Resumen para el ciudadano, diciembre de 2008. Disponible en: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacos/pharmpack_12_2008/communication/es_summary-com.pdf
- Andrew Jack, Plan to give drug groups direct public access, *The Financial Times* (Reino Unido), 3 de octubre de 2008.
- Félix Espoz, La CE revoluciona la información al paciente de éticos dando vía libre a la industria, *Correo Farmacéutico* (España), 15 diciembre de 2008.
- La CE propone permitir que se dé a los pacientes más información sobre medicamentos con receta, *Ecodiario / Europa Press*, 10 de diciembre de 2008.
- Félix Espoz, Los profesionales creen que los contenidos que llegan a los pacientes deben ser elaborados por expertos, *Correo Farmacéutico* (España), 12 de enero de 2009.
- EGA: “Se debe asegurar que no se haga 'marketing'”, *Correo Farmacéutico* (España), 15 diciembre de 2008.
- ISDB, Statement on DTCA (Direct-to-consumer advertising), 16 de diciembre de 2008. Disponible en: http://66.71.191.169/isdbweb/pag/documents/20081216_ISDB_DTCAStatement.pdf
- Huw Jones, UPDATE 2-EU exec drops drug repackaging ban plan-document, *Thomson Financial News*, 5 de diciembre de 2008.

América Latina

Argentina: Prohíben la elaboración, comercialización y uso de efedrina como monodroga

Editado por Boletín Fármacos

Luego del resonante caso conocido como “el triple crimen de los empresarios” en la localidad de General Rodríguez (provincia de Buenos Aires), el gobierno nacional adoptó una serie de medidas referidas a la comercialización de efedrina y pseudoefedrina, y especialidades medicinales que los contienen.

El crimen puso en el centro del debate tanto la comercialización de efedrina y sus vinculaciones con el narcotráfico, como la adulteración y falsificación de medicamentos oncológicos y para tratar el sida, y las dificultades para controlar el mercado de los medicamentos [a].

La efedrina aparece en numerosos medicamentos para adelgazar y para resfriados comunes, y se la utiliza en embarazos complicados cuando la anestesia provoca hipotensión. Sin embargo, la Secretaría de Lucha contra las Drogas (SEDRONAR) dice que hubo un aumento de la importación de efedrina y pseudoefedrina en los últimos años, de forma simultánea a “un gran crecimiento de fabricación de medicamentos ilícitos” [1].

Las importaciones crecieron 123% en los últimos siete años y Argentina ha pasado a ser el tercer importador mundial de efedrina y pseudoefedrina. Según datos oficiales, la industria farmacéutica local requiere diez toneladas anuales, pero se importan 52,4 toneladas, siete veces más que Brasil. El 80% de esas sustancias no está controlado ni se conoce su destino [2].

Las sospechas indican que la efedrina a granel adquirida por las droguerías desde el exterior podría terminar revendiéndose a otras firmas intermediarias; y preocupa además que una gran cantidad se comercializa a farmacias para la elaboración de “recetas magistrales”, que nadie controla qué contienen [2].

Países como Argentina, con una industria farmacéutica desarrollada y sin restricciones a la comercialización de esta sustancia, al parecer, se pueden convertir en plataformas para la fabricación de anfetaminas y metaanfetaminas a partir de precursores químicos como la efedrina, que luego se trafican a EE.UU. o para, directamente, enviar la efedrina a México para su posterior manipulación [2].

Ante estos números y la trama develada con el triple crimen, el gobierno decidió a través de una resolución [b] prohibir a las droguerías importar efedrina y pseudoefedrina; y sólo dejó a las industrias autorizadas la posibilidad de hacerlo [1].

Antes de tomar la medida el Gobierno consultó al Comité Científico que asesora al Ministerio de Justicia sobre la posibilidad de prohibir la venta de efedrina en el país, y la respuesta fue que, desde el punto de vista médico, no habría inconvenientes porque esa sustancia puede reemplazarse por otras con los mismos efectos (como loratadina, difenhidramina o salbutamol). Desde la óptica legal, el Comité entendió que una medida de este tipo se podría tomar sin necesidad de ninguna reforma; alcanzaba con modificar leyes de Aduana y del Ministerio de Salud [2].

Luego, en diciembre, el Ministerio de Salud de la Nación decidió directamente prohibir la elaboración, comercialización y uso de efedrina como monodroga [c] con el objetivo es “proteger la salud de la población” [3].

La única excepción realizada es con la efedrina inyectable para ser administrada por vía endovenosa, intramuscular o subcutánea con una presentación de frasco ampolla monodosis con indicación para el tratamiento de la hipotensión aguda durante la anestesia epidural en cesáreas. Y al mismo tiempo, restringe las ventas al ámbito de los establecimientos asistenciales [3].

Queda prohibida la elaboración, comercialización y uso de efedrina asociada a otros principios activos, para las vías de administración nasal y oral de uso sistémico. Por eso, se les ordenó a los laboratorios titulares de las especialidades medicinales que contengan en su composición efedrina asociada, el retiro del mercado de las mismas en un plazo de 90 días corridos [3].

Por otra parte, las medicinas que contengan efedrina asociada a otros principios activos sólo serán autorizadas para la vía de aplicación oftálmica, y tendrán condición de venta bajo receta [3].

También hubo cambios respecto de la pseudoefedrina como monodroga, en cualquier concentración y forma

farmacéutica. Se obligó a los laboratorios a efectuar el retiro del mercado de las mismas, en un plazo de 90 días [3].

Las especialidades medicinales que combinan pseudoefedrina con otras drogas, tales como antihistamínicos, analgésicos, antiinflamatorios, expectorantes, antitusivos, entre otras, tendrán condición de venta bajo receta [3].

En desacuerdo con las medidas

Los laboratorios farmacéuticos creen que no ha sido una decisión acertada ya que, “cualquiera de las drogas indicadas para uso terapéutico comenzará a ser utilizada por los delincuentes y... entonces no quedarían drogas disponibles para ejercer la medicina” [3].

Los farmacéuticos se expresaron en el mismo sentido. “La efedrina es muy barata y útil para muchas patologías y por eso no hay que prohibirla, sino que el Estado debe controlar efectivamente que se emplee para la industria médica. Prohibirla no es la solución del problema”, opinó Marcelo Peretta, Secretario General del Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital [2].

Otros países con regulación en el tema [4]

EE.UU., además de limitar la importación de efedrina y pseudoefedrina, implementó en el 2006, la “Ley para Combatir la Epidemia de la Metanfetamina” que establece controles nacionales más estrictos para las ventas al por menor de especialidades medicinales que contienen estos principios activos. Además trabaja con China, República Checa, Alemania e India, los principales países productores y exportadores.

Canadá también tomó varias medidas en los últimos años para un mayor control de las importaciones y exportaciones de estos productos.

México luego de impulsar una política que limitaba la importación de ambos principios activos, prohibió a mediados de 2008, la producción, distribución y comercialización de los medicamentos que los contienen, con excepción del sulfato de efedrina en su forma farmacéutica de solución inyectable. Cabe señalar que estos medicamentos han cambiado sus fórmulas y se sustituyó por fenilefrina.

Nota de los editores:

- Ver en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2008;11(4): Argentina: El truco de los remedios “especiales”.
- Resolución Conjunta (ministerio de Salud de la Nación, SEDRONAR y ANMAT) N° 932, 2529 y 851/2008, disponible en: http://www.jus.gov.ar/ComiteCientifico/docs/LN_13.pdf
- Se trata de la Resolución n° 1645/08 (B.O. 18/12/08), disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Resolucion_1645-2008.pdf

Referencias:

1. El Gobierno prohíbe que las droguerías importen efedrina, *La Gaceta*, 5 de septiembre de 2008.
2. Analiza el Gobierno prohibir la importación de efedrina, *La Nación* (Argentina), 1º de septiembre de 2008.
3. Argentina: cambios para los laboratorios que comercializan fórmulas con efedrina y pseudoefedrina, Cristina Kroll, Industria y Retail Farmacéutico, 18 de diciembre de 2008.
4. Caffaratti M et al., Preguntas más frecuentes recibidas en el CIME sobre efedrina, septiembre de 2008, disponible en: <http://www.fcq.unc.edu.ar/cime/efedrina.htm>

Colombia: Pequeñas inconsistencias de la Circular 02/2008 de la CNPM

OBSERVAMED, *BIS-BCM* N° 2/2009

La Comisión Nacional de Precios de Medicamentos (CNPM) acaba de publicar la Circular 02 de 2008 que establece las primeras “clasificaciones terapéuticas relevantes” e incluye algunos antirretrovirales (ARVs) en régimen de “libertad regulada” [a]. Decimos que tiene pequeñas inconsistencias porque en Kaletra no especifica concentraciones disponibles ni la forma farmacéutica solución oral, mientras que en Prezista, el Darunavir de Janssen, lista seis veces el mismo producto, pese a que tiene un solo registro sanitario y una sola concentración. ¿Por qué en un caso no se incluyen variaciones importantes de concentraciones y forma farmacéutica, mientras en el otro se lista seis veces el mismo producto por simples cambios de presentación comercial?

Pequeñas inconsistencias mencionadas en BIS-BCM 01/2009:

En nuestro anterior Boletín BIS-BCM 01/2009, mostramos cómo la nueva Circular 02 de 2008 (Diario Oficial N° 47.193 del 04dic2008), después de 2 años y 3 meses de vigencia de la Circular 04 de 2006, decidió definir la primera “Clasificación Terapéutica Relevante” e incluir algunos ARVs en régimen de “libertad regulada”. Es decir que, después de más de dos años, la CNPM no presentó ningún estudio de precios de países de referencia [b], decidió simplemente que siete ARVs tienen seis importadores o productores exclusivos “por lo que *prima facie* superan el valor determinado para el índice de concentración de Herfindahl-Hirschman” (refiriéndose a un índice de Herfindahl-Hirschman superior a 0,45).

Los ARVs -que según el Art.13° de la Circular 04 de 2006 estaban en régimen de “libertad regulada” y según el Art. 2° de la Circular 02 de 2008 pasan otra vez a régimen de “libertad regulada”- son: Kaletra (lopinavir + ritonavir) de Abbott, Telzir (fosamprenavir) y Kivexa (abacavir + lamivudina) de GlaxoSmithKline, Reyataz (atazanavir) de BristolMyersSquibb, Prezista (darunavir) de Janssen, Fuzeon (enfuvirtida) de Roche e Isentress (raltegravir) de Frosst MS&D.

¿Por qué no están las “cápsulas” de Kaletra que acaban de ingresar al Plan Obligatorio de Salud (POS)?:

Según figura en la Circular 02 de 2008 Kaletra está solo en tabletas y Prezista está seis veces con los mismos datos.

Comparando estos productos con la base de datos de registros sanitarios vigentes del INVIMA vemos que:

- Kaletra tabletas [renglón 1 en Art. 2 de la Circular 02 de 2008]. Tiene registro sanitario vigente también en cápsulas (lopinavir 133,3mg + ritonavir 33,3mg, que fue el último en ingresar al POS) y solución oral. ¿Será que la norma aplica solo a la forma farmacéutica de tabletas?
- Prezista [renglones 6 a 11 en Art. 2 de la Circular 02 de 2008]. Tiene un solo registro sanitario, una sola concentración y una sola forma farmacéutica. Viene en frascos por 28, 60, 90, 100, 120 y 150 tabletas. ¿Será que la norma aplica para cada Código Único de Medicamento (CUM)?

Sin pecar de paranoicos, es razonable preguntarnos si existe alguna razón especial por la cual Kaletra en cápsulas, no está en la lista. Ya dijimos que la forma farmacéutica “cápsulas” y concentración lopinavir 133,3mg + itonavir 33,3mg fue la que más recientemente ingresó al Plan Obligatorio de Salud (POS). Y anecdóticamente, añadamos que fue esta forma farmacéutica, con estas concentraciones, la que Biotoscana registró como Lopinar, producto al que le fue retirado el registro sanitario por orden del Juzgado 42 Civil del Circuito de Bogotá.

¿Por qué no se aplica el “modus operandi” de la Circular 02 de 2008 para todos los productos que “prima facie” tienen productores o importadores exclusivos?

La gran mayoría de “medicamentos biotecnológicos” que están desangrando al FOSYGA (Fondo de Solidaridad y Garantía) tienen productores o importadores exclusivos por lo que *prima facie* superan el valor determinado para el índice de concentración de Herfindahl-Hirschmann 0,45 ¿Qué se necesita para que la CNPM dé este paso? Si de recursos técnicos se trata, el Observatorio del Medicamento de la Federación Médica Colombiana está en condiciones de elaborar para la CNPM, la lista de medicamentos “monopólicos” con mayor impacto en la viabilidad financiera de nuestro sistema de salud pública.

¿Por qué no se simplifica todo, derogando el Art.35° de la Circular 04 de 2006?

El Observatorio del Medicamento de la Federación Médica Colombiana (OBSERVAMED), en todas sus comunicaciones sobre este tema ha solicitado reiteradamente la derogatoria del Artículo 35° de la Circular 04 de 2006. Si la CNPM diera este paso, entraría nuevamente en vigencia la norma que dice:

“Con excepción de los medicamentos de venta libre, cuando un medicamento que se produzca, importe o se comercialice, actualmente o en el futuro, tenga menos de tres oferentes con el mismo principio activo en el mercado, entra al Régimen de Control Directo de Precios y deberá presentar la correspondiente solicitud de precio máximo de

venta al público, de acuerdo con la metodología establecida en esta Circular”.

Por lo tanto, medicamentos biotecnológicos como los “MABs” o anticuerpos monoclonales, los “NIBs” o inhibidores de la proteínquinasa y los “antineoangiogénicos” (para mencionar solo a los más desangran al Fondo de Solidaridad y Garantías, FOSYGA), estarían sometidos al régimen de “control directo” automático. Estos productos tendrían un “precio público” autorizado que funcionaría como precio de referencia y de entrada pondría orden en la danza de miles de millones de los recobros al FOSYGA. Es decir, produciría como mínimo dos beneficios:

- Devolvería de inmediato al Estado la capacidad de negociar directamente con los Laboratorios de investigación los precios de los productos “innovadores” a fin de fijar unos precios justos, con márgenes de comercialización razonables.
- Generaría automáticamente unos “precios de referencia” para los productos recobrados al FOSYGA, eliminando de entrada los sobre costos y prácticas perversas, precisamente con los productos de mayor impacto en los recobros.

Y ya en el plano de las propuestas concretas, el OBSERVAMED ofrece públicamente su concurso en la búsqueda de una solución total que se resume en cinco puntos:

- Reconocer las inconsistencias del actual régimen para adelantar los cambios pertinentes, en regulación e información,
- Restablecer el régimen de “control directo” automático para medicamentos, restableciendo su doble función: a) Evitar prácticas monopólicas y b) Defender la viabilidad financiera del sistema,
- Hacer que el sistema de información de precios (SISMED) funcione de una vez y asegurarnos de que esté al servicio de la salud pública,
- Reajustar la conformación y funciones del Grupo Técnico Asesor (GTA), para que maneje los aspectos económicos del medicamento en forma equivalente al manejo de los aspectos científicos que hace la sala especializada en medicamentos de la Comisión Revisora del INVIMA, e
- Integrar el trabajo del nuevo GTA con la Comisión Revisora del INVIMA y la nueva Comisión Reguladora de Salud (CRES), para promover el acceso público a los últimos avances terapéuticos, en el marco de soluciones estructurales de desarrollo científico y económico en este campo.

Nota de los editores:

- a. Para comprender mejor este reporte recomendamos la lectura previa de: “Colombia: ¿Nuevo sistema de control o de liberación de precios?” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2006;9(5), allí encontrará los orígenes, el contenido y las críticas del nuevo sistema de “control” de precios (establecido por la Circular N° 4/2006). Desde un comienzo la Federación Médica Colombiana, el Observatorio del Medicamento y expertos del área, plantean múltiples críticas y alertan sobre lo que pareciera ser el objetivo último del nuevo sistema: liberalizar, más que controlar, los precios de los medicamentos en Colombia.
- b. El Observatorio del Medicamento describe los dos años transcurridos desde la emisión Circular 04 de 2006 de la siguiente manera: “una CNPM semiparalizada, que desde hace dos años mantiene al país sin regulación y sin información oficial de precios de medicamentos. No se ha publicado nada sobre «clasificaciones terapéuticas relevantes», no se conocen los estudios de precios de ocho «países de referencia», no ha logrado implementarse la «metodología de precios de referencia», ni se ha publicado ningún dato de precios reportados con el nuevo sistema. Después de la Circular 04/2006, la CNPM solo produjo circulares «cosméticas» o de corrección de lo corregido y una poco relevante de 2008. El Grupo Técnico Asesor publicó 5 actas de 2006, 6 de 2007 y ninguna de 2008, todas irrelevantes. Y el SISMED de MinProtección, tampoco ha publicado ni siquiera los reportes del tercer trimestre de 2006. En resumen, dos años sin regulación ni información en un mercado reconocido por todos como uno de los más imperfectos” (Boletín BIS-BCM N° 35/2008).

Ecuador: Avance en la gratuidad de los servicios públicos

Editado por Boletín Fármacos de: “Es la primera vez que me dan insulina gratis”, *El Comercio* (Ecuador), 22 de octubre de 2008; La frontera del servicio público se expande por la gratuidad, *El Comercio* (Ecuador), 1° de enero de 2009.

Los avances en la gratuidad del sistema público de salud comenzaron el 2 de abril del 2007 cuando la Ministra de Salud, Caroline Chang, dispuso que los 127 hospitales y 1.861 centros y subcentros de salud suspendiesen el cobro en consulta externa (sacar un turno podía costar dos dólares).

En abril del 2008, se fortaleció esta política cuando se dispuso la gratuidad para la diálisis y para la cirugía de cinco tipos de enfermedades (vesículas, hernias, apéndice, próstata y para la extracción del útero).

La protección a los pacientes que padecen este tipo de enfermedades se incluyó en la Constitución aprobada el 28 de septiembre. El artículo 50 dice que “el Estado garantizará

a todas las personas que sufran de enfermedades catastróficas el derecho a la atención especializada y gratuita”. Según el subsecretario de Protección Social, Carlos Velasco, el poner en marcha esta disposición es el reto para el 2009, y el Ministerio destinó US\$ 6 millones para empezar.

Este proceso hacia la gratuidad siguió en hospitales que suspendieron el cobro por pruebas médicas.

Diabetes

La diabetes es una de las patologías catalogada como catastrófica y la idea es que los medicamentos se entreguen gratuitamente a los pacientes.

El Ministerio comenzó por la entrega gratuita de la insulina, mientras que por el momento las tiras y las jeringas deben ser adquiridas de forma privada.

Hasta que estos insumos se puedan también entregar de forma gratuita, los Equipos Básicos de Salud (EBAs) visitan los domicilios con un glucómetro.

Para un albañil que gana US\$320 mensuales le resulta casi imposible pagar US\$150 por mes en insulina, tiras para medir la glucosa y jeringuillas. Y más difícil para alguien que vendiendo helados en la calle puede llegar a ganar un promedio de US\$50 semanales.

Apoyos

El representante de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en el Ecuador, Jorge Prospero, señala que el respaldo del Gobierno al Ministerio de Salud es el más importante en los últimos años. Su explicación se basa en que el presupuesto de Salud para el 2008 se duplicó con relación al 2007 y llegó a US\$1.002 millones.

Para el coordinador del Centro de Estudios de Población y Desarrollo Social (Cepar), Nelson Oviedo, la tarea en el 2009 debiera avanzar hacia la puesta en marcha del Sistema Nacional de Salud.

Ecuador: El Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) modifica sistema de compra de medicamentos

Editado por Boletín fármacos de: El Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) invertirá US\$120 millones en 720 tipos de medicamentos *El Comercio* (Ecuador), 22 de enero de 2009.

Las reglas para la compra de insumos y medicamentos cambiaron en el IESS. El Consejo Directivo aprobó una resolución [a] en el que se determina que las farmacéuticas ya no podrán negociar los precios individualmente con cada dispensario, como sucede hasta el momento.

Esta vez, en Quito se fijarán los valores únicos que regirán a escala nacional. La directora del Seguro de Salud, Carmen Alarcón, señaló que este nuevo mecanismo impedirá que,

por ejemplo, por una misma aspirina se pague US\$0,05 en la capital y 0,06 en Guayaquil o en otro lugar.

Pero el director del dispensario Central (Quito), Dante Orellana, teme que se centralicen las compras, tal como sucedía hace tres o cuatro años y que se demore la entrega de los pedidos. Con la decisión tomada por el Consejo se eliminarán al menos 240 unidades administrativas que en todo el país se encargan de la tarea.

Sin embargo, Alarcón señala que el papel de los dispensarios no variará, ya que todavía harán los pedidos y pagarán con sus propios recursos económicos.

“La autonomía en ese sentido sigue vigente. Lo único que hemos hecho es establecer una negociación centralizada. Esto quiere decir que a escala nacional negociaremos con los proveedores y se establecerá un solo precio a fin de que vendan con el mismo valor”.

En la resolución también se fijó que en 2009 se invertirán US\$120 millones en 720 tipos de medicamentos e insumos. Las farmacéuticas que entregarán el material a escala nacional serán escogidas mediante un concurso.

Las empresas interesadas se inscriben en el llamado Catálogo Electrónico Público. El nuevo instructivo de compras y la invitación a participar se distribuyó a por lo menos 150 farmacéuticas y proveedores nacionales e internacionales que operan en el país.

Los inscritos concursarán a través de un proceso que también es nuevo: la subasta inversa. Es decir, ganará quien menor precio oferte. El día de la licitación los concursantes tendrán una hora para presentar las ofertas. Luego una comisión especial analizará los ofrecimientos y designará a los ganadores. El presidente del Consejo Directivo, Ramiro González, confirma que el nuevo sistema estará listo la próxima semana.

La subasta a la baja es la primera vez que se aplicará en la entidad. El ex director del Seguro de Salud, Rubén Silva, califica de positivo. “Está bien, porque se basa en tres parámetros. Primero que la calidad de los medicamentos no se discute. Segundo que se aplicará un sistema electrónico innovador y por último se ejecutará la subasta a la baja que beneficia a los intereses del Seguro Social”.

Mientras se aplica el nuevo programa, en el hospital Carlos Andrade Marín, las quejas de afiliados y jubilados son constantes y todo gira en torno a un mismo tema: falta de medicamentos.

Pero datos de la farmacia de Consulta Externa de este centro asistencial señala que cada día se despachan por lo menos 2.000 recetas y que actualmente el abastecimiento supera el 90%.

Los US\$13 millones licitados el año pasado para equipos tampoco se puede utilizar y siguen los problemas en los hospitales.

Nota de los editores:

- a. Se trata de la Resolución N° 235 del Consejo Directivo del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, por el cual se crea un reglamento de procedimientos especiales para la adquisición de fármacos. Se puede consultar en: <http://www.iess.gov.ec/documentos/resoluciones/renero2009/RES.C.D.235.pdf>

Perú: MINSA aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Dispensación

El Ministerio de Salud aprobó en enero de 2009 (Resolución N° 013-2009/MINSA) el Manual de Buenas Prácticas de Dispensación (BPD), “un conjunto de normas establecidas para asegurar un uso adecuado de los medicamentos, garantizando una farmacoterapia óptima y el cumplimiento de la legislación vigente”.

Prácticas correctas de dispensación garantizan que se entregue al paciente que corresponda, el medicamento correcto, en la dosis y cantidad prescritas, con información clara sobre su uso y conservación, y en un envase que permita mantener la calidad del medicamento.

Puede acceder al Manual en esta dirección: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/servicios/buenas%20practicas%20de%20dispensacion.pdf>

Perú: Video para contener la resistencia bacteriana AIS Perú, noviembre 2008

El Ministerio de Salud, el Gobierno local y la Sociedad Civil, como una de las actividades de la Iniciativa contra las Enfermedades Infecciosas en América del Sur (SAIDI), produjeron un video educativo sobre el uso apropiado de antibióticos y la resistencia bacteriana.

La SAIDI se creó como una forma de trabajo conjunto entre organizaciones e instituciones de los países de Perú, Paraguay y Bolivia y la Agencia de EE.UU. para el Desarrollo Internacional (USAID). Esta iniciativa tiene por objetivo contener la diseminación de la resistencia bacteriana y promover el uso racional de los medicamentos a través del fortalecimiento de las capacidades y el desarrollo de intervenciones.

En el Perú, esta iniciativa, se focalizó en la Red de Salud BEPECA de la Dirección de Salud I Callao (DISA- Callao), y se organizó a través de cinco propósitos que abordaban diferentes objetivos; el propósito cuatro denominado P4, contó con la asistencia técnica de organizaciones como Manager Science for Health (MSH) y Links Media (Socios Internacionales) y como contrapartes el Ministerio de Salud de Perú, la Municipalidad de Lima como Gobierno Local, Acción Internacional para la Salud (AIS – Perú) y Servicio de Medicina PROVIDA (Socios Nacionales).

Partiendo de los hallazgos de los estudios de diagnósticos, se implementó como estrategia la edición de un video educativo dirigido a la comunidad, que comunica de manera sencilla y jocosa los temas de uso apropiado de los antibióticos y resistencia bacteriana.

El video está diseñado para ser usado en las aulas educativas, hospitales y centros de atención de servicios públicos. Actualmente se encuentra disponible en la Oficina de AIS LAC para su distribución gratuita.

Oficina AIS LAC: Apartado 41 - 128 Urbanización Javier Prado Calle Mario Florian Mz 3 Lote 22 San Borja, Lima 41 Perú - Telf / Fax: 511 3461502.

Uruguay: Proyecto de ley que regula publicidad y muestras gratis de medicamentos y regalos a médicos
Editado por Boletín Fármacos de: Medicamentos: médicos sin regalos ni cenas de lujo, *El País* (Uruguay), 11 de noviembre de 2008; Parlamento discute sobre regalos a médicos, *El País* (Uruguay), 9 de diciembre de 2008.

La Comisión de Salud de la Cámara de Diputados está analizando un proyecto de ley que regula la publicidad de medicamentos, la entrega de muestras médicas y los eventos y regalos que los laboratorios realizan a los médicos.

El proyecto es del diputado Álvaro Vega (Movimiento de Participación Popular), y se esperaba que fuese votado a fines de 2008 o comienzos de este año.

Uno de los aspectos polémicos es que prohíbe a los laboratorios financiar eventos de lujo para médicos en el extranjero o actividades turísticas. También prohíbe las cenas lujosas para médicos. Y regula los regalos empresariales: pone un tope de 200 unidades indexadas, \$ 374, a la fecha [casi US\$16]. Los profesionales que influyan en la decisión de compras de medicamentos no pueden aceptar regalos.

El proyecto obliga a que toda propaganda de medicamentos y materiales de uso sanitario alerte sobre los “potenciales riesgos a la salud”, establezca contraindicaciones y principales efectos secundarios. En el caso de la publicidad televisiva, radial o escrita, debe incluir advertencias “desalentando la autoindicación [automedicación]”.

Cuando un profesional de la salud participe en una publicidad, debe aclararse que “es una promoción y que quien actúa recibe una compensación, de cualquier especie”. Además, se prohíbe incluir en los avisos personajes que, por su indumentaria, sean “asimilados” a médicos o enfermeras. Cuando la promoción está destinada a profesionales, debe contener citas de trabajos científicos, publicadas en revistas arbitradas.

La entrega de muestras gratuitas debe realizarse a las instituciones y no directamente a los médicos. Estos podrán

recibir las muestras para su uso personal, pero no pueden ser entregadas a los pacientes.

En cuanto a los eventos, los laboratorios podrán otorgar becas para concurrencia de profesionales a congresos sólo a través de instituciones, que llamarán a sus trabajadores a presentar solicitudes.

Si un evento es en el extranjero, se podrá financiar total o parcialmente el alojamiento y la comida, sin exceder el tiempo de duración. Se prohíbe financiar eventos de lujo, ni financiar acompañantes o actividades turísticas. Las cenas o agasajos que realicen las empresas deben ser “de carácter modesto”. Hay sanciones para las instituciones, desde \$100.000 a \$18 millones. Y para los médicos, desde \$800 a 10.000 unidades.

El proyecto cuenta con la opinión favorable del Sindicato Médico del Uruguay y del Ministerio de Salud Pública pero con fuertes críticas de laboratorios y del gremio del medicamento.

Durante algunas semanas los actores involucrados pasaron por la Comisión de Salud, y ya se ha iniciado la discusión en profundidad del proyecto de ley.

El director general de la Salud, Jorge Basso, convalidó la iniciativa e hizo sugerencias en base a códigos europeos. Cuestionó que se use el término “modesto” para definir las cenas que las empresas podrán realizar a los médicos, y pidió más precisión.

El Dr. Francisco Cópola, en representación del Sindicato Médico del Uruguay (SMU), felicitó la iniciativa y dijo que los intereses de la industria son uno de los problemas graves de la salud, por lo que es necesario regular. Pidió que la ley limite la posibilidad que tienen los laboratorios de acceder a los datos de prescripción de los médicos. “Las empresas farmacéuticas promueven una actividad y miden su resultado en función del número de recetas. Está estudiado cómo se incrementa la gráfica de recetas de un medicamento después de un viaje o de una actividad de promoción”, indicó Cópola. Y advirtió que se margina a los médicos que no responden “al adecuado número de recetas”.

El representante sindical se animó a sugerir que se prohíba toda publicidad de medicamentos en televisión, ya que tiende a “saltar” la indicación médica o a que los pacientes “reclamen un medicamento” que vieron en televisión. “Es medicina de almacén, el paciente lo pide porque piensa que le puede reportar beneficios”, explicó.

En la vereda opuesta, la Asociación de Laboratorios Nacionales planteó una visión crítica del proyecto, ya que entiende que no se adapta a las realidades del país. El gremio cree que un exceso regulador desestimula “la natural competencia entre las empresas”.

Sus representantes rechazaron que se afirme que la industria es guiada “solo por intereses económicos”.

“Tenemos empresas de noventa años que han dado muestras suficientes de estar comprometidas con los problemas de la comunidad”, indicó el Dr. Alfredo Antía.

Los laboratorios no quieren que en la publicidad se incluya mensajes para “desalentar” la automedicación de los productos, puesto que se trata de medicamentos de venta libre.

“Nos parece contradictorio hacer una campaña a favor de un analgésico y desalentar la automedicación de ese producto”, dijo Antía. Propone, a cambio, un texto que refiera a la importancia de visitar al médico periódicamente si los síntomas persisten. Los laboratorios también cuestionaron que se use el término “modesto” para definir el tipo de cenas o eventos que se pueden realizar. Vega respondió que se apunta a que no haya “fastuosas fiestas”.

Los laboratorios se expresaron en contra del artículo que dice que la entrega de muestras gratis debe hacerse a las instituciones y no a los médicos: “Dejar muestras o literatura en una oficina administrativa no tiene ningún sentido; sería aumentar la burocracia”.

Antía dijo que “cuando no hay producto”, las muestras médicas ayudan. “Empresas que estuvieron al borde de la quiebra, nos decían: ‘por favor, mandame algo’, y nosotros dábamos porque todos somos de carne y hueso. Los pedidos son permanentes”, indicó Antía.

El sindicato del medicamento también cuestionó la restricción a las muestras médicas. El sindicalista Edgardo Oyenart advirtió que “si la industria del medicamento no pone plata, no se hace un solo congreso”.

Los medicamentos “maravillosos”

El diputado Álvaro Vega, autor del proyecto, ha insistido en “transparentar” el tema. Cuando los empresarios de los laboratorios visitaron la comisión, Vega puso varios ejemplos y alertó: “De la aspirina se dice que es un medicamento maravilloso, pero también da hemorragia digestiva y se llenan de dinero vendiendo pastillitas. La gente debería saber que se puede morir de una hemorragia digestiva por tomar una aspirina; después podrá optar”.

Y mencionó otros medicamentos. “La gente cree que come cualquier cosa, toma hepamida y está salvada; después la termino operando yo de la vesícula. Deberían saber que si comen cosas que no deben y tienen cálculos les va a ir mal, tomen hepamida o lo que sea”. El diputado, que también es médico, relató que hay odontólogos “diciendo que tal pasta es la mejor y que tal otra es la peor”. Pero no dicen “que alguien les da dinero o especias” para hacer eso. “Los urólogos de este país han viajado por todo el mundo con Viagra (sildenafil) y los ginecólogos con otras cosas.

Europa

Alemania: Reconocidos científicos solicitan una revisión de la vacunación contra el VPH

Editado por Boletín Fármacos en base a mensajes enviados a listas de discusión electrónicas

A través de una declaración, 13 reconocidos científicos de Alemania han solicitado una nueva evaluación de la información y las políticas sobre la vacunación contra el VPH. Entre los firmantes se encuentran dos miembros del Consejo Consultivo de Evaluación de Desarrollos del Sistema de Salud alemán.

La declaración fue publicada a fines de noviembre de 2008 y fue motivo de intensas discusiones en Alemania. El German Federal Joint Committee, que decide sobre el reembolso de medicamentos y servicios en el sistema público de salud (Krankenkassen), terminó solicitando a STIKO, el 19 de diciembre, que realizara una revisión científica de las vacunas en cuestión.

La Comisión Permanente de Vacunación (STIKO) es la que emite las recomendaciones sobre vacunas, y los fondos de enfermedad tienen la obligación de pagar por las vacunas que recomienda esta comisión.

El fundamento de esta convocatoria es la mala información que se ha emitido sobre la eficacia de las vacunas contra el VPH. Los expertos cuestionan las bases científicas para la recomendación realizada por STIKO de vacunar a todas las niñas de edades comprendidas entre 12-17 años contra el HPV. Como resultado de la decisión de STIKO, el sistema público de seguro de salud gasta en vacunas de HPV una cantidad estimada de €500 millones al año [a].

Esta declaración forma parte del pedido que varios sectores están haciendo para discutir de manera urgente a nivel mundial la eficacia de estos productos, pues la vacunación se presenta como una solución rápida para los países en desarrollo y los países pobres, quienes deberían poder definir sus prioridades de salud y desde allí determinar las áreas de inversión [b].

La Declaración, titulada “Scientists in Germany call for a reassessment of the HPV vaccination and an end to misleading information” se puede consultar en inglés en: http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Statement_HPv-vaccine.pdf

Nota de los editores:

- Ver “Alemania: Comisión STIKO recomienda vacunas pero sus miembros tienen conflictos de interés” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2008;11(4).
- En el Boletín Fármacos (BF) hemos hecho referencia en varias oportunidades a las controversias planteadas respecto a esta vacuna: “Vacuna del virus del papiloma humano para los genotipos 6, 11, 16 y 18. Prevención del cáncer cervical: Gran esperanza...” y “Otras

opiniones y controversias alrededor de la vacuna del virus del papiloma humano” en la Sección Advierten del BF 2007;10(5); “Vacuna para prevención de HPV (Gardasil): FDA no aprueba la ampliación del prospecto para mujeres de entre 27 a 45 años”, “Vacuna Recombinante Tetraivalente frente al VPH (Gardasil): La FDA recibió 1.637 informes sobre reacciones adversas” y “La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano” todos ellos en la Sección Advierten del BF 2008;11(3); y “Vacuna del papiloma virus humano (Gardasil): Informes VAERS sobre reacciones adversas. EE.UU.” en la Sección Advierten del BF 2008;11(4).

España: Sanidad y las Comunidades Autónomas impulsan la prevención de efectos adversos de medicamentos, infecciones y procedimientos quirúrgicos

Editado por Boletín Fármacos de: Ministerio de Sanidad y Consumo, *Nota de Prensa*, 25 de noviembre de 2008.

Disminuir los riesgos a los que se enfrentan los pacientes y lograr una atención sanitaria más segura son algunos de los retos a los que el Ministerio de Sanidad y Consumo ha querido dar respuesta impulsando la prevención de efectos adversos en el ámbito sanitario. Así lo puso de manifiesto el Ministro de Sanidad y Consumo, Bernat Soria, en la inauguración de la IV Conferencia Internacional de Seguridad del Paciente [realizada los días 25 y 26 de noviembre de 2008].

Bajo el lema “Buscando las mejores prácticas clínicas para una atención sanitaria más segura”, esta conferencia reunió en Madrid a especialistas de una veintena de países que pondrán en común los pilares de las políticas de seguridad de los pacientes.

En este campo España se ha convertido, como recordó el ministro, en una conferencia internacional, “por las acciones estratégicas desarrolladas para la promoción de prácticas seguras en el SNS”. Los estudios internacionales muestran que aproximadamente el 10% de los pacientes que acuden a un hospital sufren un efecto adverso como consecuencia de la atención sanitaria, complicaciones que podrían haber sido evitadas en alrededor de un 50%. Los mismos estudios indican que esas complicaciones o efectos adversos se explican por la complejidad cada vez mayor de la atención sanitaria.

Estos datos coinciden con los obtenidos en España por el Estudio ENEAS (Estudio Nacional de Efectos Adversos), promovido por el Ministerio de Sanidad y Consumo en 2006 y considerado el segundo estudio más completo elaborado en Europa sobre esta materia y el quinto del mundo.

El ENEAS establece que la incidencia de efectos adversos relacionados con la asistencia hospitalaria es del 9,3%, de los que casi el 43% serían evitables. Estos datos coinciden con los registrados en los países más avanzados en la materia, como Reino Unido, Francia, Dinamarca, Nueva Zelanda o Canadá.

Dados los buenos resultados obtenidos por el ENEAS, el Ministerio de Sanidad y Consumo decidió dar un paso más y realizó también el estudio APEAS para evaluar la frecuencia de los efectos adversos en atención primaria. Según este estudio, realizado en 2007 en 48 centros de salud de distintas Comunidades Autónomas (CCAA), la frecuencia de efectos adversos en atención primaria es de 11,2 por mil, siendo prevenibles el 70%.

En esta línea de investigación y mejora en prácticas de seguridad del paciente, el Ministerio ha iniciado una segunda edición del estudio ENEAS (ENEAS II) que tiene por objetivo reforzar la vigilancia y la monitorización de la seguridad de los pacientes en los hospitales. Este estudio está en su última fase y se espera que sus resultados puedan conocerse próximamente.

Iniciativas internacionales

Asimismo, en esta línea de mejorar la información para poder diseñar herramientas o estrategias que mejoren la seguridad de los usuarios, el Ministerio participa en varias iniciativas internacionales:

- El Estudio IBEAS, con la OMS y la OPS para determinar los efectos adversos asociados a la atención hospitalaria en cinco países latinoamericanos (Argentina, Colombia, Costa Rica, México y Perú).
- Participación como socio activo en el proyecto europeo EUNETPAS, financiado por DG SANCO y liderado por Francia, para promover la colaboración en seguridad de pacientes entre los 27 estados miembros
- Participación en el grupo de indicadores de calidad de la atención sanitaria (Health Care Quality Indicators Project), con la OCDE.
- También se trabaja en el grupo técnico del Grupo de Alto Nivel de la Comisión Europea para coordinar las estrategias en Seguridad del Paciente en la UE.

Margen de mejora con medidas sencillas

Un porcentaje importante de daños ocasionados por los sistemas sanitarios sería prevenible con prácticas clínicas sencillas. Ése es el objetivo que persiguen los convenios específicos firmados con las Comunidades Autónomas para mejorar la seguridad de los pacientes.

Estos acuerdos abordan diferentes aspectos, entre ellos:

- La higiene de manos como el mejor método para prevenir las infecciones.
- La identificación inequívoca de los pacientes ingresados.
- Y la aplicación de prácticas clínicas recomendadas para la prevención de efectos adversos asociados a: el uso de medicamentos; la infección asociada al cuidado sanitario; los procedimientos quirúrgicos; los cuidados

enfermeros; la atención a la madre y el recién nacido; y el cuidado a pacientes crónicos y terminales, entre otros.

Nueva herramienta

Otra de las medidas anunciadas por el ministro de Sanidad y Consumo es la creación y puesta en funcionamiento de una nueva herramienta desarrollada por la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo, que tiene como objetivo “facilitar el acceso a la mejor evidencia disponible para respaldar la práctica clínica”, y mejorar así la seguridad del paciente y la calidad de los tratamientos.

Se trata de Excelencia Clínica, un metabuscador de información sobre evidencia en salud, en español e inglés, que estará disponible a través de la página web de Seguridad del Paciente www.seguridaddelpaciente.es y www.excelenciaclinica.net.

Además, Soria ha recordado que la seguridad del paciente es una línea prioritaria de las convocatorias de investigación del Ministerio, con una dotación extraordinaria en 2007 de €4,5 millones. Esto ha permitido duplicar los proyectos presentados en seguridad.

El ministro también ha destacado que más de 140 sociedades científicas en España han suscrito la Declaración de los Profesionales por la Seguridad, y 26 asociaciones de pacientes y consumidores suscribieron el año pasado la Declaración de los Pacientes por la Seguridad de los Pacientes, lo que demuestra el compromiso de todos los sectores implicados y su preocupación por el bienestar del paciente.

“Son muchas las actividades llevadas a cabo para la aplicación de prácticas seguras en nuestro Sistema Nacional de Salud, gracias al consenso, la colaboración y la sinergia con las Comunidades Autónomas, sociedades científicas y universidades”, ha asegurado el ministro.

Inglaterra y Gales: Cambian normas de medicamentos para enfermos terminales

Editado por Boletín Fármacos de: Referencias: Adrian Croft (editado en español por Marion Giraldo), Cambian normas de medicamentos para enfermos terminales, *Reuters*, 2 de enero de 2009; John Carvel, Terminally ill cancer patients to get expensive drugs on the NHS, *The Guardian* (Inglaterra), 3 de enero de 2009.

El Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por su sigla en inglés), encargado de decidir qué tratamientos quedan disponibles bajo el Servicio Nacional de Salud británico, anunció nuevas normas para la aprobación de medicamentos que podrían dar a los enfermos terminales un mayor tiempo de vida.

Las nuevas reglas darán a los enfermos terminales acceso a tratamientos que, aunque se sabe extienden la vida de los pacientes, normalmente son considerados demasiado caros

por el NICE. Los tratamientos que podrían ser considerados bajo el nuevo reglamento están dirigidos a los pacientes cuya esperanza de vida es de menos de dos años.

Además, deberá haber evidencia de que el tratamiento puede efectivamente extender la vida del paciente terminal en al menos tres meses, en comparación a las medicinas otorgadas por el NHS. Otra condición es que no haya alternativa con beneficios comparables disponibles en el NHS.

Los comités de evaluación del NICE tendrán que considerar si el costo adicional del tratamiento es justificado, dado el especial beneficio para los pacientes que se espera vivan por un corto período de tiempo.

Un grupo de apoyo a enfermos de cáncer dijo que 10.000 pacientes al año se podrían beneficiar por el cambio en la normativa.

El Instituto considera que el nuevo reglamento asegurará que otras entidades dependientes de su gestión consideren todos los beneficios a la hora de hacer recomendaciones sobre tratamientos que extienden la vida de los pacientes [1].

La nueva normativa, emitida tras una consulta pública, entrará en vigencia a tiempo para las reuniones de los comités de evaluación del NICE, previstos para enero o febrero de 2009.

Una de las primeras pruebas de este nuevo abordaje probablemente sea la decisión final del NICE sobre si el NHS deberá financiar los medicamentos que podrían prolongar la vida de más de 3.000 pacientes con cáncer avanzado de riñón. En agosto de 2008 el Instituto a través de una declaración preliminar había rechazado que el Estado financie Sutent (sunitinib), Avastin (bevacizumab), Nexavar (sorafenib) y Torisel (temsirolimus).

NICE reconoció que estos medicamentos podrían retrasar la progresión de cáncer avanzado de riñón hasta seis meses, pero dijeron que el costo al NHS estaría muy por encima de los límites aceptados.

En octubre hizo lo mismo cuando decidió no financiar Revlimid (lenalidomide), un medicamento que puede alargar la vida de los pacientes con mieloma múltiple por un período de tres años [a].

A finales de este año, NICE va a tomar en cuenta las nuevas reglas cuando tome una decisión final sobre si aprueba estos medicamentos.

Un portavoz del Instituto dijo que era probable que, conforme a las nuevas reglas, uno o dos fármacos por año consiguieran la aprobación, que antes habría sido rechazada.

Las nuevas directrices no serán retrospectivas. Si NICE ya ha tomado una decisión final sobre rechazar un medicamento, así se mantendrá.

Nota de los editores:

- a. Respecto a la evaluación del NICE sobre los medicamentos para el cáncer de riñón y mieloma múltiple y las críticas que despertó, se puede consultar en la Sección Regulación y Políticas del Boletín Fármacos 2008;11(5): “Reino Unido: Las decisiones de NICE, los medicamentos contra el cáncer y la industria” y “Reino Unido: Especialistas cuestionan decisión de no financiar tratamientos para el cáncer renal”.

Italia: La CE inició un proceso en su contra porque considera que las medidas de desregulación siguen siendo restrictivas

Editado por Boletín Fármacos de: Julio Trujillo, La CE no acepta las medidas italianas de desregulación, *Correo Farmacéutico* (España), 8 de diciembre de 2008; Italia: Nuevo dictamen motivado contra Italia por la propiedad de las farmacias, *Acta Sanitaria* (España), 4 de diciembre de 2008.

La Dirección General de Mercado Interior de la Comisión Europea (CE) ha abierto un nuevo expediente de infracción contra Italia porque no acepta los guiños a sus propuestas liberalizadoras o, de otro modo, las desregulaciones a medias. Ya instruyó un proceso contra Portugal tras autorizar este país la posibilidad de que un solo propietario tuviera cuatro oficinas de farmacia y ahora ha vuelto a hacer lo mismo con Italia, que venía liberalizando parte de su modelo de farmacia ante las presiones comunitarias [a].

La Comisión considera que la legislación italiana sigue siendo restrictiva y que la norma de que un farmacéutico puede poseer sólo hasta cuatro farmacias “choca contra el artículo 43 del Tratado de la UE que regula la libertad de establecimiento” [b]. Además, la CE considera un agravante que las cuatro farmacias que puede poseer un farmacéutico italiano deben encontrarse en la misma provincia. La CE “requiere oficialmente a Italia una revisión de sus leyes de autorización de establecimiento de farmacias”.

Una vez iniciado el procedimiento de infracción, la CE recuerda a Italia que tiene un plazo de dos meses para dar una “opinión razonada” en defensa de sus normas, pero advierte de que “si las alegaciones no fueran satisfactorias, la Comisión puede enviar el asunto a la Corte de Justicia”.

El interés general

En la justificación de su nuevo procedimiento de infracción contra Italia, la CE dice, según el documento al que ha tenido acceso Correo Farmacéutico (CF), que las restricciones al establecimiento de oficinas de farmacia se “utilizan para dificultar el establecimiento de profesionales de unos Estados miembro en otros”. Y añade que estas restricciones no son compatibles con el Tratado de la UE “a menos que estén justificadas por el interés público y sean necesarias y proporcionadas al cumplimiento de esos objetivos”. Pero para Bruselas estas restricciones deben ser mínimas. Por eso dice que “la Comisión considera que estas

restricciones sobrepasan los objetivos de salud pública que alegan las autoridades italianas”.

Defender la reserva de la propiedad de la botica a los farmacéuticos es el punto más difícil de defender ante Bruselas según todos los sectores consultados. Sin embargo, no todo está perdido. Según el jurista Antonio Durán-Sindreu, este nuevo procedimiento se deriva del anterior y es importante si se relaciona con el Informe que el Abogado General realizó sobre el anterior proceso contra Italia y que el tribunal ha de hacer público el próximo 16 de diciembre.

Si el abogado general, afirma Durán-Sindreu, y después el tribunal considerasen que la medida adoptada por Italia en el sentido de que la farmacia sólo puede ser propiedad de farmacéuticos es adecuada, el nuevo expediente se ceñiría, en este caso, a si es posible que un farmacéutico pueda tener varias farmacias o no pueda tener más de cuatro y hayan de estar en una única provincia. En definitiva, si se acepta la reserva de titularidad-propiedad en favor del farmacéutico quedaría pendiente analizar el número de farmacias que un farmacéutico y/o una sociedad de farmacéuticos puede tener. “Esta sería sin duda una buena noticia para los defensores del modelo español de farmacia, ya que en todo caso estaría garantizada a favor exclusivamente del farmacéutico”, asegura.

Luxemburgo: la voz que todos esperan

Siete países esperan decisiones judiciales que pueden cambiar el panorama farmacéutico europeo.

- España: El dictamen motivado contra España que planteó la CE no ha sido enviado al Tribunal de Luxemburgo, pero en la Corte Europea de Justicia está la prejudicial asturiana en la que la decisión del tribunal orientará sobre el futuro del modelo español de farmacia.

- Italia: Tiene, como ha informado CF, dos procesos de infracción abiertos. Uno que está pendiente de sentencia del tribunal y otro que acaba de iniciar la Comisión por considerar insuficientes las medidas liberalizadoras italianas.

- Francia: Como en el caso español y en el italiano, la Comisión ha iniciado un proceso contra Francia por la reserva de la propiedad de las boticas a los farmacéuticos.

- Grecia: La Comisión tiene varios procesos contra Grecia. El tribunal ya ha fallado a favor del órgano comunitario en relación con las ópticas, que los juristas no entienden que sean equiparables a las farmacias.

- Portugal: En julio de 2007, el Gobierno aprobó un decreto que elimina la propiedad exclusiva de las boticas para los farmacéuticos, pero no puede ser propiedad de médicos, y se aceptan hasta cuatro farmacias de un solo propietario. La Comisión ha iniciado un expediente por restricción a la libertad de establecimiento en la Unión Europea.

- Austria: La CE ha iniciado un procedimiento contra las normas que limitan las licencias de las farmacias a los

farmacéuticos austriacos y que una sociedad pueda poseer farmacias siempre que el capital no farmacéutico de la sociedad sea como máximo el 49%.

- Alemania: El Tribunal de Justicia de las Comunidades Europeas (TJCE), conocido como Tribunal de Luxemburgo, tiene que decidir sobre la anulación de la licencia a una sucursal de Doc Morris, una empresa que vende medicamentos por correo, que otro tribunal invalidó.

“El nuevo proceso a Italia permite defender la proporcionalidad”

Antonio Durán-Sindreu, jurista especializado en Derecho farmacéutico, ve un escenario no del todo negativo para el modelo regulado de farmacia. Al analizar para CF el nuevo expediente contra Italia asegura que los fundamentos que en el nuevo expediente se alegan son los mismos que en el anterior, la libertad de establecimiento y la falta de proporcionalidad entre la medida adoptada por Italia y la protección de la salud pública, y se sitúa en la discusión de la proporcionalidad de las medidas de cada Estado miembro para garantizar la salud pública de sus ciudadanos.

“Lo relevante en estos expedientes, como en los de España o Austria, es, básicamente, justificar que las medidas que un Estado miembro adopta en el ejercicio de su plena soberanía en materia de planificación y ordenación sanitaria están proporcionadas y son por tanto idóneas para la finalidad que se pretende conseguir, que no es otra que el nivel de protección a la salud que cada Estado, en este caso Italia, quiere garantizar a sus ciudadanos”.

Este aspecto es muy importante, asegura, porque los fundamentos para justificarlo no tienen por qué ser los mismos en todos los Estados miembro. Se trata de un análisis Estado a Estado y, por lo tanto, de justificar en cada caso la relación de idoneidad entre las medidas que se adoptan y el nivel de prestación y/o atención sanitaria que cada Estado desea tener y garantizar. “Esa debe ser la batalla”, dice.

Antecedentes negativos para Comercio Interior de la CE

Algunos medios señalan como sorpresiva la iniciativa del comisario Charlie McCreevy, en tanto está viendo ralentizadas todas sus gestiones desreguladoras del modelo regulado de farmacia en Europa y al cual le quedan pocos meses en el actual cargo.

Dos son los antecedentes que puntualizan como negativos para Comercio Interior. Uno es el de Yves Bot, en el caso de un hospital alemán que se abastece en exclusiva de una farmacia cercana y cuyas conclusiones hizo suyas el TJCE en contra de la opinión de la CE; y, el otro es el del abogado general del TJCE, Dámaso Ruiz-Jarabo, que afirmó recientemente, en sus conclusiones sobre una cuestión prejudicial danesa, en la que se estudia si se ha hecho publicidad indebida de un medicamento, que deben ser los Estados miembro los encargados de decidir sobre la salud de los ciudadanos.

Notas de los editores:

- a. En el número 10(3) del Boletín Fármacos, Sección Prescripción, Farmacia y Utilización (“Unión Europea: Avances conflictivos en la liberalización de la farmacia”) informábamos sobre la intención de la Comisión Europea (CE) de cambiar todos los modelos de farmacia, suprimiendo aquellos que la Comisión de Mercado Interior de la CE interpretaba como poseedores de restricciones discriminatorias a la libertad de establecimiento y a la libre circulación de capitales en la UE (contemplados en los artículos 43 y 56 del Tratado de la Unión Europea - UE). Los farmacéuticos y el personal de salud pública, en general, defienden esas restricciones en tanto las consideran como parte de una planificación que fortalece el sistema de atención de la salud. Varios gobiernos han recibido avisos solicitando cambios en la legislación nacional por supuesta infracción a dichos artículos. En algunos casos, ante la falta de respuesta satisfactoria, también han sido denunciados ante el Tribunal Superior de Justicia Europeo (TSJE).
- b. Según algunos periódicos, la norma italiana establece que un farmacéutico puede tener una sola farmacia y que un grupo de farmacéuticos puede tener hasta cuatro farmacias.

Portugal: El Defensor del Pueblo cree que la ley de farmacia es inconstitucional

Editado por Boletín Fármacos de: *El Global* (España), 7 de diciembre de 2008

El Decreto Ley 307/2007 por el que las autoridades portuguesas liberalizaron la propiedad de las oficinas de farmacia en Portugal sigue dando que hablar. En este sentido, el Defensor del Pueblo portugués, Henrique Nascimento Rodrigues, ha solicitado al Tribunal Constitucional que declaré inconstitucional este texto legal, ya que impide que las entidades sociales sin ánimo de lucro puedan ser propietarias de una oficina de farmacia, sólo permitida por esta ley a personas físicas y sociedades mercantiles [a].

En Portugal existen unas 45 farmacias que se denominan sociales, sin ánimo de lucro, ya que todas las ganancias las dedican a acciones sociales, que en virtud de esta normativa tendrían que convertirse en sociedades mercantiles antes de 2012 si quieren seguir operando.

Sin embargo, la remisión de la ley al Tribunal Constitucional pretende salvaguardar el interés público y sanitario que supone para la sociedad portuguesa la protección del estatus social de este tipo de farmacias frente a una legislación mercantilista.

Así, para Nascimento Rodrigues “la solución legal que se ha encontrado para situar en igualdad fiscal a todas las entidades propietarias de oficinas de farmacia, con el fin de garantizar la libre competencia en el mercado, no es adecuada y proporcionada” a la finalidad de garantizar ese

interés público. “Esta solución viola los principios fundamentales de igualdad y proporcionalidad recogidos por la Constitución”, señaló.

En caso de que el Constitucional portugués diese la razón al Defensor del Pueblo y se modificase este aspecto legislativo para garantizar la supervivencia de estas farmacias sociales, la pretendida liberalización de la farmacia portuguesa se encontraría con un pequeño reducto regulador que chocaría con la pretensión de la Comisión Europea (CE) de no poner cortapisas a la libertad de competencia [b].

Nota de los editores:

- c. El Decreto Ley elimina a su vez la propiedad exclusiva de las farmacias para los farmacéuticos, pero no pueden ser propiedad de médicos, y se aceptan hasta cuatro farmacias de un solo propietario. La CE le ha iniciado un expediente a Portugal por restricción a la libertad de establecimiento en la Unión Europea. El texto legal se puede consultar en <http://www.sg.min-saude.pt/sg/contendos/legisaude/legis+medicamentos.htm#A23>
- d. En el número 10(3) del Boletín Fármacos, Sección Prescripción, Farmacia y Utilización (“Unión Europea: Avances conflictivos en la liberalización de la farmacia”) informábamos sobre la intención de la CE de cambiar todos los modelos de farmacia, suprimiendo aquellos que la Comisión de Mercado Interior de la CE interpretaba como poseedores de restricciones discriminatorias a la libertad de establecimiento y a la libre circulación de capitales en la UE (contemplados en los artículos 43 y 56 del Tratado de la Unión Europea - UE). Los farmacéuticos y el personal de salud pública, en general, defienden esas restricciones en tanto las consideran como parte de una planificación que fortalece el sistema de atención de la salud. Varios gobiernos han recibido avisos solicitando cambios en la legislación nacional por supuesta infracción a dichos artículos. En algunos casos, ante la falta de respuesta satisfactoria, también han sido denunciados ante el Tribunal Superior de Justicia Europeo (TSJE).

Unión Europea: Analiza prohibir el uso de animales en los experimentos científicos

Editado por Boletín Fármacos

La Comisión Europea (CE) presentó la propuesta con la que se pretende reforzar la protección de los animales que se utilizan en los procedimientos científicos de acuerdo con el Protocolo de la Unión Europea (UE) sobre la protección y el bienestar de los animales [1].

La iniciativa busca garantizar las condiciones equitativas para la industria de la UE y aumentar la calidad de investigación de los Veintisiete, pero tratando de reducir al mínimo el número de animales empleados en los experimentos [1].

En ese sentido, el comisario europeo de Medio Ambiente, Stabros Dimas, subrayó que abandonar las pruebas con

animales es “sumamente importante” y añadió que, en su opinión, la investigación científica “debe centrarse en encontrar métodos alternativos a esas pruebas” y en mejorar la situación de animales que se sigan usando en experimentos, lo cual debería restringirse a cuando no existan alternativas a la manipulación de estos [1].

La iniciativa se aplicaría a todos los vertebrados no humanos vivos y a algunas otras especies que puedan padecer dolor. También incluye la prohibición de utilizar simios antropoides como chimpancés, pigmeos, gorilas y orangutanes. Sin embargo, prevé que un país miembro pueda excepcionalmente obtener permiso para utilizar esas especies “cuando esté en juego su supervivencia”, o en caso de que se produzca “un brote imprevisto de enfermedad potencialmente mortal o debilitante en seres humanos” [2].

La propuesta de la Comisión urge a exigir evaluaciones técnicas antes de que se autoricen proyectos en los que se experimente con animales así como unos requisitos mínimos sobre su alojamiento y cuidado. Los animales deberán recibir los cuidados y tratamientos adecuados, como por ejemplo jaulas con un tamaño oportuno y un entorno adaptado a cada especie, disposiciones que se controlarán “de forma permanente” [2].

La CE recuerda que, en la actualidad, no es posible prohibir completamente el uso de animales en pruebas de seguridad o investigación biomédica, por lo que la revisión propuesta persigue garantizar que sólo se utilicen “cuando no haya alternativa” [2].

Ecologistas exigen el abandono de la práctica

Por su parte, la organización Ecologistas en Acción expresó que la propuesta de la CE es “muy insuficiente” y urgió a la elaboración de una Directiva Comunitaria que reconozca los derechos de los animales y la prohibición de su uso científico [1].

Según el coordinador de Ecologistas en Acción, Theo Oberhuber, insistió en que “ha llegado la hora de que los seres humanos dejemos de considerar al resto de los animales como meros objetos, cuyo sentido reside en su sacrificio para mejorar nuestra calidad de vida” [1].

En la misma línea, la Asociación Nacional para la Defensa de los Animales (ANDA) pidió que el Parlamento Europeo inicie el debate de esta propuesta con “la mayor brevedad posible”, ya que de no analizarse antes de las elecciones europeas de junio de 2009 su aprobación experimentaría un “fuerte retraso”. Recalca que los experimentos para propósitos educativos y con primates deberían “eliminarse del todo” [1].

Las críticas de los científicos

Para un investigador en neurología británico, la prohibición de experimentar con primates no será fácilmente aprobada, “pero si ocurriese nos forzarían a abandonar la investigación que podría conducir a nuevos tratamientos para el Alzheimer y otras enfermedades neurológicas severas” [3].

Los grandes primates ya han dejado de ser utilizados en experimentos científicos en Europa pero otros primates se emplean en la investigación de nuevos medicamentos, procedimientos quirúrgicos y vacunas. Cada año se realizan 10.000 de estos experimentos principalmente con monos títis y macacos. Reino Unido lidera este tipo de investigaciones con aproximadamente 4.000 pruebas al año [3].

“La investigación con primates es inevitable en el desarrollo de terapias para enfermedades autoinmunitarias como esclerosis múltiple y HIV”, fue una de las respuestas de la CE cuando las asociaciones protectoras de animales habían solicitado la prohibición total de su uso [3].

Mientras los científicos insisten en que la investigación con primates es irremplazable, grupos como el Fondo para la Investigación Humana a cargo del Dr. Hadwen, argumentan que las alternativas son factibles. “Hace un tiempo se nos dijo que no había alternativas a las pruebas de cosméticos en animales. Pero cuando estas pruebas fueron prohibidas, la industria rápidamente encontró alternativas, con la investigación científica pasará lo mismo” [3].

Los investigadores a su vez creen que si los experimentos con animales son prohibidos en Europa, lo que se sucederá es que la misma se trasladará a India, China u otros países donde las normas de protección animal son menos rigurosas [3]. Su preocupación radica en que Europa (en especial Reino Unido) pueda perder su posición preeminente en investigación médica [3].

Para los funcionarios del gobierno británico las decisiones que la UE tome respecto a los experimentos tardarán por lo menos un año, pues aún queda mucho por discutir.

Referencias:

1. Bruselas propone que se reduzca el uso de animales en experimentos científicos, *Europa Press*, 6 de noviembre de 2008.
2. Pide que se busquen métodos alternativos, *El Mundo* (España), 5 de noviembre de 2008.
3. Robin McKie, Ban on primate experiments would be devastating, scientists warn, *The Observer* (Reino Unido), 2 de noviembre de 2008.

Unión Europea: Informe de Médicos sin Fronteras crítica las políticas contra la tuberculosis

Editado por Boletín Fármacos de: Europa no responde a la amenaza global de la tuberculosis, *Nota de Prensa de Médicos sin Fronteras*, 12 de noviembre de 2008.

Un nuevo análisis de la organización médico-humanitaria Médicos Sin Fronteras (MSF) muestra cómo la Comisión Europea (CE) no aporta lo suficiente para la Investigación y Desarrollo (I&D) de nuevos diagnósticos, tratamientos y vacunas contra la tuberculosis (TB). MSF exhorta a la CE a que multiplique por cinco su financiación para la investigación de herramientas para combatir la TB [a].

“Los equipos de MSF que responden a la epidemia en África y Asia se enfrentan a una tarea casi imposible porque están utilizando pruebas y medicamentos que no son lo bastante efectivos”, afirma el Dr. Tido von Schoen-Angerer, director de la Campaña para el Acceso a Medicamentos Esenciales de MSF (CAME). “Necesitamos urgentemente nuevas vacunas, métodos de diagnósticos y medicamentos para la TB y esto sólo es posible con más investigación”.

Y la urgencia aumenta con la rápida propagación de la TB entre las personas VIH-positivas y el aumento de cepas de la enfermedad resistentes a los medicamentos que no responden a muchos de los tratamientos más utilizados.

A escala global, es necesario gastar en torno a €1.450 millones en I&D de TB. MSF estima que la aportación anual de la UE debería ser de €409 millones, pero el informe de MSF revela que la CE gastó únicamente €18,7 millones en I&D de TB en 2007.

“La responsabilidad de Europa en este tema es clara”, manifiesta el Dr. von Schoen-Angerer. “Países vecinos de Europa, e incluso dentro mismo de la UE, están luchando contra cepas resistentes de la enfermedad. Pero los presupuestos para investigación siguen siendo penosamente bajos. La TB está llamando con fuerza a la puerta pero la CE hace oídos sordos”.

Y los estados miembros no compensan el déficit. Un análisis anterior de MSF reveló que Alemania, la economía más fuerte de la UE, sólo aportó €7,5 millones. “La CE no

puede pasar la pelota a los otros estados miembros y viceversa”, declara el Dr. von Schoen-Angerer.

El análisis de MSF también muestra como la financiación de la CE no es la adecuada para responder a las necesidades de quienes desarrollan las vacunas, los medicamentos y las pruebas de diagnóstico. La Comisión no tiene en cuenta nuevas alternativas al tradicional modelo de I&D basado en patentes, como las asociaciones sin ánimo de lucro y las primas en metálico que premian determinadas investigaciones. Al eliminar la necesidad de tasar los medicamentos con precios elevados a fin de recuperar los costes en I&D estos enfoques innovadores podrían ayudar a superar el olvido en el que se ha sumido a la investigación en el campo de enfermedades que no atraen suficiente inversión por parte de la industria, como la TB.

Aunque se centra en la TB, el análisis de MSF también aborda otras enfermedades: en 2007, sólo se gastaron €17,1 millones de en I&D para la malaria. No se invirtió ni un solo euro en la investigación de otras enfermedades tropicales olvidadas como leishmaniasis o Chagas, aunque éstas afectan a millones de personas en los países en desarrollo.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia al siguiente informe “Cough up for TB! The underfunding of research for Tuberculosis and other Neglected Diseases by the European Commission”, disponible en: http://www.msf.es/images/CoughUpForTB_tcm3-11749.pdf (22 pág.)

Estados Unidos

Un estudio discute sobre la comercialización de medicamentos “no evaluados”

Editado por Boletín Fármacos de: Contribuyentes pagan millones por medicinas dudosas, *El Nuevo Herald.com*, 24 de noviembre de 2008.

Un estudio de Associated Press (AP) concluyó que los medicamentos cuya seguridad y eficacia no ha sido evaluada por la FDA, le han costado a los contribuyentes US\$200 millones. Millones de pacientes de Medicaid y del sector privado consumen esos medicamentos. El hecho de que medicamentos por receta “no aprobados” [no evaluados] estén disponibles al público en general podría crear un sentido de seguridad peligrosamente falso. Se han vinculado decenas de muertes con el uso de esos medicamentos [a].

Estos fármacos están en el mercado desde hace décadas, antes de que la FDA hiciera más estrictas sus normas a principios de la década de 1960. La FDA afirma que está tratando de sacarlos del mercado, pero leyes federales en conflicto con los objetivos de la FDA permiten que el programa Medicaid para personas de bajos ingresos los cubra.

Según el estudio de AP se estima que Medicaid pagó cerca de US\$198 millones desde el 2004 hasta el 2007 por más de 100 fármacos no aprobados, en su mayoría para tratar el catarro y el dolor. No estaba disponible la información del 2008, pero estos fármacos continuaron vendiéndose. AP cotejó los medicamentos con las bases de datos de la FDA usando las pautas de la agencia para determinar si estaban aprobados. Según la FDA, podría haber miles de fármacos de este tipo en el mercado.

Funcionarios de Medicaid admitieron el problema pero afirmaron que necesitaban la ayuda del Congreso para solucionarlo. La FDA y Medicaid forman parte del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HHS), pero la FDA no ha compilado una lista de consulta de fármacos no aprobados, y Medicaid, que podría ser el mayor comprador, los sigue pagando.

“Creo que esto es algo que debemos investigar a fondo y solucionar la situación”, dijo el jefe del Medicaid, Herb Kuhn. “Esto causa un montón de dudas, no solamente en cuanto a la seguridad, sino también sobre la eficiencia del programa, para asegurar que estemos brindando los servicios adecuados a los beneficiarios”.

En momentos en el que las familias, las empresas y el gobierno están abrumados por los costos de los servicios médicos y que 46 millones de personas no tienen seguro médico, los pagos por medicamentos cuestionables equivalen a una fuga incontrolada en el sistema.

El senador Charles Grassley, republicano por Iowa, pidió al inspector general de HHS que investigue el caso.

El hecho que en EE. UU. se puedan vender medicamentos por receta no aprobados sorprende incluso a médicos y farmacéuticos. La FDA calcula que estos medicamentos equivalen al 2% de todas las recetas despachadas en las farmacias, unas 72 millones al año. Los planes de seguros privados también los cubren.

Las raíces del problema son antiguas y se complican debido a razones jurídicas

En 1962 el Congreso ordenó a la FDA que inspeccionara la efectividad de todos los medicamentos. Pero algunos fabricantes argumentaron que sus medicamentos estaban protegidos por leyes anteriores e incluso por la ley de 1962.

Después, a comienzos de los años 80, estalló un escándalo sobre seguridad alrededor de uno de estos medicamentos. E-Ferol, una inyección de vitamina E de alta potencia, fue vinculado con reacciones serias en unos 100 bebés prematuros, 40 de los cuales murieron.

Como respuesta, la FDA implementó un programa para eliminar fármacos que no había aprobado. No obstante, algunos medicamentos se mantuvieron en el mercado. En ocasiones los fármacos no eran efectivos. En otros, afirma la FDA, ha empeorado el estado de salud de los pacientes e incluso les han causado la muerte. Este año, por ejemplo, la FDA prohibió las versiones inyectables de una medicina para la gota llamada colchicina al recibir información de 23 muertes [b]. Los investigadores concluyeron que este fármaco no aprobado tenía un margen muy pequeño de seguridad y que los pacientes podían recibir fácilmente una dosis tóxica con complicaciones tales como la falla total de varios órganos.

Los críticos afirman que el método de la FDA de analizar caso por caso no funciona. “La FDA no parece contar con un mecanismo sistemático para reportar estos fármacos y eliminarlos”, dijo Jon Glaudemans, vicepresidente primero de Avalere Health, empresa de información sobre la industria de servicios médicos, “y al parecer no existe un proceso sistemático a través del cual los seguros de salud puedan validar su estatus. Y todos se acusan unos a los otros de la falta de resultados”.

En la mayoría de los casos, médicos, farmacéuticos y pacientes ignoran igualmente que los fármacos no han sido aprobados.

“Se establecieron en el sistema desde hace años”, opinó Patti Manolakis, farmacéutica que ha estudiado el asunto. Sólo unos pocos medicamentos no aprobados son realmente esenciales y deberían seguir en el mercado”.

La solución del problema se dificulta debido a las leyes, normas y responsabilidades confusas, y con frecuencia contradictorias, de numerosas entidades de gobierno. Funcionarios del Medicaid dijeron que el programa está autorizado a pagar fármacos no aprobados hasta que la FDA ordene sacarlos del mercado. Pero eso puede demorar años.

En comparación, el Medicare no debe aprobar medicamentos por receta no aprobados por la FDA. El Medicare ha eliminado cientos de esos medicamentos de su lista pero sigue cubriendo otros.

Determinar cuáles están aprobadas y cuáles no, sería mucho más fácil si la FDA compilara una lista de fármacos no aprobados. Funcionarios de la FDA aseguran que eso sería difícil debido a que muchos fabricantes no envían a la entidad listas de productos no aprobados. Sin embargo, AP encontró que muchos aparecían en la lista.

Entre los fármacos identificados por la investigación de AP están Carbofed, para el catarro y la influenza; Hylira, un ungüento para la piel seca; Andehist, un descongestionante, e ICAR Prenatal, una tableta de vitaminas.

La información del Medicaid muestra que el programa pagó US\$7.3 millones por dosis de Carbofed desde el 2004 hasta el 2007, US\$146,000 por Hylira, US\$4.8 millones por Andehist y US\$900,000 por ICAR.

El senador Grassley opinó que el sistema no está cumpliendo sus obligaciones con los contribuyentes ni los consumidores. “El problema es que los burócratas no quieren tomar una decisión”, dijo Grassley. “No hay razón alguna para gastar tanto dinero público”. Grassley está considerando presentar un proyecto de ley que asegure que los consumidores sean alertados cuando un medicamento no está aprobado.

Funcionarios de la FDA afirman que informan a Medicaid y Medicare cuando prohíbe un fármaco no aprobado. “El hecho de que Medicaid y Medicare tienen un sistema de normas diferente al de la FDA complica la situación”, dijo Michael Levy, abogado de la FDA. “Hay productos que consideramos que se comercializan de forma ilegal pero que pueden cubrirse legalmente según las normas”.

La FDA comenzó hace dos años su operación más reciente contra fármacos no aprobados y ha tomado medidas jurídicas contra nueve tipos de medicamentos y docenas de compañías. Por lo general, la entidad ordena a los fabricantes que interrumpan la producción y envío de los fármacos y también ha confiscado medicinas por valor de millones de dólares. Pero las leyes federales no contemplan multas por vender medicamentos no aprobados y los casos llevados ante los tribunales penales son pocos.

Nota de los editores:

- a. Se puede consultar el estudio original de Associated Press en: <http://www.iht.com/articles/ap/2008/11/23/america/Unapproved-Drugs.php?page=2>

- b. Ver: “Colchicina inyectable: Se refuerzan medidas para suspender su comercialización. EE.UU.” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2008;11(3).

La FDA aprobó una mayor cantidad de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: En 2008 la FDA aprobó más medicamentos nuevos que en otros años, *AIS Lac*, enero de 2009.

La FDA ha aprobado más medicamentos nuevos en el 2008 que en los últimos tres años. Entre los medicamentos aprobados se encuentra Pristiq (desvenlafaxina) un antidepresivo; Treanda (bendamustina), para cierto tipo de leucemia y linfoma; Promacta (eltrombopag), para trombocitopenia púrpura, entre otros.

En el 2008, la FDA aprobó 24 medicamentos nuevos, más que los 18 aprobados en el 2007, 22 aprobados en el 2006 y los 20 del 2005. También fueron aprobadas decenas de nuevas aplicaciones para nuevas formulaciones ó nuevos usos (como el caso del fármaco Latisse (bimatroprost), de la compañía Allergan Inc., aprobado inicialmente para el glaucoma y luego para el tratamiento de hipotricosis de pestañas).

Según Sandy Walsh, portavoz de la FDA, la agencia no intenta tener un número de aprobaciones de medicamentos nuevos cada año, ya que es difícil comparar un año con otro, sin embargo, indicó que el principal factor que impulsó la

aprobación de medicamentos nuevos es la calidad de la aplicación y los datos que apoyan la seguridad y eficacia del fármaco.

Aunque la industria farmacéutica acoge con satisfacción las nuevas aprobaciones, los analistas de la industria dicen que el 2008 será recordado más por los retrasos en el proceso de aprobación. De hecho, la FDA perdió su fecha límite original para aprobar varios medicamentos, incluidos Nplate (romiplostim) y Promacta (eltrombopag).

El director de la oficina de nuevos medicamentos de la FDA, John Jenkins, dijo que la agencia ha contratado en el 2008 a más de 800 empleados, pero su capacitación ha tomado tiempo. La agencia espera poder estar más cerca de la meta de revisar 90% de las solicitudes de medicamentos a tiempo en el 2009.

La FDA es laxa cuando examina los conflictos de interés en los ensayos clínicos, dice un informe del inspector general.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Prescription Drugs. FDA Lax on Examining Potential Conflicts of Interest in Drug Trials, HHS OIG Report Says, *Kaiser Daily Health Policy Report*, 12 de enero de 2009.

Nota de los editores: El contenido de esta noticia se puede ver en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Asia

China: Farmacéutica retira inyecciones contaminadas preparadas con hierbas “ciwujia”

Editado por Boletín Fármacos de: Retiran inyecciones preparadas con hierbas después de tres muertes en sur de China, *Spanish.china.org.cn*, 10 de octubre de 2008; Farmacéutica china retira todas sus inyecciones preparadas con hierbas “ciwujia”, *Pueblo en Línea en español / Xinhua*, 20 de octubre de 2008.

Según informó el organismo regulador del sector farmacéutico, el productor chino de las inyecciones preparadas con unas hierbas conocidas como “ciwujia” que han provocado la muerte de tres personas en el país decidió el viernes retirar de la venta este producto.

El Ministerio de Salud Pública y la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos (AEAM) afirmaron en un comunicado que la compañía farmacéutica Wandashan, con sede en la provincia china septentrional de Heilongjiang, tomó la decisión “de forma voluntaria” de acuerdo con las normativas pertinentes del país.

Estas estipulan que los fabricantes de medicamentos deben analizar la información recogida, hacer investigaciones y evaluaciones de los productos con potenciales problemas

latentes para la salud, además de retirar del mercado sus artículos si se confirma esta situación.

La citada administración también difundió una notificación para suspender la venta y el uso médico en el país de todas las inyecciones producidas por la compañía.

Además, ordenó a sus oficinas locales que supervisaran y garantizaran la suspensión de la venta de los citados medicamentos y recopilaran información sobre las reacciones adversas que habían causado en los pacientes a los que se les aplicaron.

Antes del anuncio, la institución ya había ordenado a la empresa la retirada de sus inyecciones preparadas con hierbas, así como la elaboración diaria de un informe sobre la evolución del problema.

Un total de seis pacientes en la provincia suroccidental de Yunnan sufrieron reacciones adversas después de que se les aplicaran inyecciones de “ciwujia”. Los síntomas que presentaban incluían vómitos y estado comatoso. De ellos, tres murieron, de acuerdo con un informe dado a conocer el 6 de octubre. Los otros tres permanecen todavía bajo observación médica. Hasta ese momento, la AEAM no

había recibido ninguna información de casos similares que hubiesen ocurrido fuera de Yunnan.

La farmacéutica Wandashan tiene más de 570 trabajadores y ha estado produciendo “ciwujia” durante más de 30 años.

Las inyecciones de “ciwujia”, un tipo de ginseng siberiano, se utilizan con frecuencia para tratar trombosis causadas por problemas de hígado y riñones, así como para curar

enfermedades coronarias, agotamiento nervioso y problemas de menopausia.

Las pruebas hechas a las muestras de los preparados de “ciwujia” revelaron que el producto estaba contaminado con bacterias, según informaron fuentes del Ministerio de Salud Pública y la AEAM.

La investigación para esclarecer cómo ocurrió la contaminación del fármaco continúa en marcha.

Generales

La OMS estableció un grupo de expertos para I&D de enfermedades olvidadas

Traducido por Boletín Fármacos de: Kaitlin Mara, Team Of Experts Form WHO Working Group On IP And Neglected Diseases, *Intellectual Property Watch*, 19 de noviembre de 2008.

La OMS ha publicado la tan esperada lista de expertos de alto nivel encargados de la búsqueda de mecanismos innovadores de financiación que se necesitan para la investigación médica de enfermedades olvidadas. La lista contiene a representantes gubernamentales e intergubernamentales. En general, las primeras reacciones

han sido positivas. La creación de un grupo de expertos con una orientación práctica de encontrar soluciones en un plazo determinado de tiempo es un resultado importante de la Estrategia Global y Plan de Acción sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual de la OMS, aprobado en la Asamblea Mundial de la Salud en mayo de 2008.

La lista de expertos se puede ver en: http://www.who.int/phi/R_Dfinancing/en/index.html y para más información se puede consultar el artículo completo de *IP Watch* en: <http://www.ip-watch.org/weblog/index.php?p=1323>

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Materiales sobre propaganda de medicamentos

<http://www.anvisa.gov.br/propaganda/publicacoes.htm>

En este link la Gerencia de Monitoreo y Fiscalización de la Propaganda, Publicidad, Promoción e Información de Productos Sujetos a Vigilancia Sanitaria (GPROP) de ANVISA (Brasil) pone a disposición de los interesados una serie de materiales y publicaciones relacionados con su área de trabajo, que van desde folletos informativos hasta juegos didácticos para niños.

Cough up for TB! The underfunding of research for Tuberculosis and other Neglected Diseases by the European Commission

Spring Gombe / MSF

Año: noviembre de 2008; Idioma: Inglés, Páginas: 22

Disponible en:

http://www.msf.es/images/CoughUpForTB_tcm3-11749.pdf

Nota de los editores: Se puede ver la nota de prensa de MSF sobre este informe en la Sección Regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos, titulado “Unión Europea: Informe de Médicos sin Fronteras critica las políticas contra la tuberculosis”

Revista de revistas

Acciones reguladoras por motivos de seguridad de productos biológicos aprobados en EE.UU. y la Unión Europea

Traducido por Boletín Fármacos de: Giezen TJ et al., Safety-Related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union, *JAMA* 2008;300(16):1887-1896.

Artículo completo disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/300/16/1887>

Contexto: Los productos biológicos son una clase relativamente nueva de medicamentos que conllevan riesgos

específicos (por ejemplo, la inmunogenicidad). Sin embargo, se dispone poca información sobre la naturaleza y el desarrollo temporal de los problemas de seguridad con su uso que se han identificado después de su aprobación. Entre 2003 y 2006, los biológicos representaron el 24 y 22% de todos los medicamentos nuevos que fueron aprobados en EE.UU. y Europa.

Objetivo: Determinar la naturaleza, la frecuencia y el desarrollo temporal de las medidas reguladoras adoptadas después de la comercialización de los productos biológicos

en EE.UU y/o de la Unión Europea (UE) en respuesta a problemas de seguridad.

Diseño y ámbito: Se realizó el seguimiento de un grupo de productos biológicos aprobados en EE.UU. y/o de la UE entre enero de 1995 y junio de 2007. Se excluyeron vacunas, productos alérgicos, productos que todavía había que transformar más y productos para transfusión.

Medidas de resultado principales: Naturaleza, frecuencia, y momento de las medidas reguladoras relacionadas con problemas de seguridad, definidas como (1) cartas querido profesional de la salud (EE.UU.) y comunicaciones directas a profesionales de la salud (UE), (2) advertencias de recuadro negro (EE.UU.), y (3) retiros del mercado relacionados con problemas de seguridad (EE.UU. y la UE) publicados entre enero de 1995 y junio de 2008.

Resultados: Se aprobaron un total de 174 productos biológicos, 136 en EE.UU. y 105 en la UE, de los cuales 67 fueron aprobados en ambas regiones. Se publicaron 82 acciones reguladoras relacionadas con problemas de seguridad (46 cartas querido profesional de la salud, 17 comunicaciones directas al profesional de la salud, 19 advertencias de recuadro negro, y no se retiró a ningún producto del mercado) para 41 de los 174 productos biológicos (23,6%). La probabilidad de una primera acción reguladora relacionada con la seguridad, derivada del análisis con método de Kaplan-Meier, fue del 14% (intervalo de confianza [IC] 95%, 9% - 19%) a los tres años de la comercialización y de 29% (IC 95%, 20% - 37%) a los 10 años. La mayoría de las medidas (el 70,7%) se tomaron durante los cinco años siguientes a la aprobación. El tiempo promedio hasta que se tomo una medida de regulación fue de 3,7 años.

Los primeros productos biológicos en su clase terapéutica en comercializarse tuvieron un riesgo más elevado de obtener una primera acción reguladora relacionada con la seguridad, en comparación con los productos de la misma clase aprobados posteriormente (12,0/1000 vs 2,9/1000 meses, respectivamente; Hazard ratio, 3,7 [IC 95%, 1,5 - 9,5]). Las advertencias fueron principalmente: trastornos generales (como reacciones alérgicas graves o ataque cardíaco) y problemas en el lugar de administración (26,8% de 82), infecciones e infestaciones (22%), trastornos del sistema inmune (15,9%) y neoplasias benignas, malignas y no especificadas (12,2%).

Conclusiones: La naturaleza de los problemas de seguridad identificados tras la comercialización de productos biológicos frecuentemente se relaciona con el efecto inmunomodulador (infecciones). Debido a que los primeros biológicos de una clase que se aprueban tienen mayores probabilidades de ser objeto de acciones reguladoras, se recomienda una vigilancia estrecha.

El debate en Australia sobre la financiación de la vacuna tetravalente contra HPV: Un estudio de caso de la política nacional farmacéutica

Roughead EE et al., The Australian funding debate on quadrivalent HPV vaccine: A case study for the national pharmaceutical policy, *Health Policy* 2008;88(2):250-257. Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria

Contexto: Australia es un país pionero en la creación de agencias independientes que emplean criterios de eficiencia (relación coste-efectividad), entre otros, como base de sus recomendaciones sobre la financiación pública de medicamentos.

Objetivo: Analizar la reacción de los medios de comunicación y la clase política australiana tras la decisión inicial del PBAC de denegar la financiación pública de la vacuna tetravalente contra el VPH en el año 2006.

Método: Estudio de caso donde se realiza una búsqueda de artículos en medios de prensa e informes públicos, para examinar la reacción de los principales actores del sistema (PBAC, organizaciones de consumidores y pacientes; industria farmacéutica; políticos; profesionales sanitarios y los medios de comunicación) ante la decisión inicial del PBAC.

Resultados: La decisión de no recomendar la financiación pública de la vacuna provocó una serie de respuestas sin precedentes en la vida del PBAC. Se revisaron más de 500 artículos de periódico y comunicados de asociaciones de consumidores, profesionales sanitarios y políticos respondiendo a la decisión adoptada. La mayor parte de los artículos critican al PBAC y al gobierno por la decisión adoptada. Ante la fuerte presión recibida, el PBAC revisó de nuevo el expediente, y tras una bajada del precio de la vacuna y la aportación de nuevos datos sobre la eficacia de la misma en el largo plazo, reconsideró su decisión inicial. Las noticias posteriores alabaron la decisión y el papel jugado por el gobierno.

Conclusiones: Pese a la experiencia acumulada de 15 años de utilización de criterios de valoración coste-efectividad para la financiación pública de medicamentos, se necesitaría mejorar la comprensión por parte de los actores del sistema sobre el proceso de toma de decisiones. Asimismo, la difusión de una información más completa y la adopción de estrategias de comunicación para la reducción de riesgos asociadas a las decisiones de la PBAC deberían formar parte de un plan de comunicación de las citadas decisiones.

Conflictos de intereses: Una autora, miembro del Pharmaceutical Benefits Advisory Comité (PBAC), aunque no participó en la evaluación de la vacuna por el PBAC.

Vigilancia Europea del Consumo de Antibióticos (ESAC): Indicadores cualitativos de uso de antibióticos en medio extrahospitalario en Europa

Coenen S et al., the ESAC Project Group, European Surveillance of Antimicrobial Consumption (ESAC): quality indicators for outpatient antibiotic use in Europe, *Qual Saf Health Care* 2007;16:440-65.

Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria

Objetivo: Desarrollar un conjunto de indicadores de monitorización de la calidad en la utilización de antibióticos en medio extrahospitalario, basados en el consumo de medicamentos.

Tipo de estudio y método: Descriptivo de la metodología empleada en la construcción de indicadores y ecológico sobre consumo de antibióticos en 28 países europeos. Se elaboró un conjunto de indicadores por un grupo de trabajo formado por 27 representantes de distintas organizaciones profesionales y científicas relacionadas con el tema. Mediante dos encuestas consecutivas, los participantes puntuaron la relevancia de cada indicador, en cuanto a la información que proporciona sobre cuatro aspectos: reducción de resistencias antibióticas, beneficio del paciente, coste efectividad y gestión de la salud pública. Los datos se procesaron siguiendo la metodología RAND de adecuación. Para la lista final se seleccionaron los indicadores puntuados como relevantes. Mediante este conjunto de indicadores se analizó el consumo de

antibióticos de 2004. Medida de consumo: DHD (dosis diarias definidas por mil habitantes y día).

Resultados: Se definieron 22 indicadores (9 fueron puntuados como relevantes en las cuatro dimensiones). La lista final incluyó 12: uno de consumo global y cuatro de consumo de subgrupos específicos, expresados en DHD, cuatro de uso relativo de grupos específicos respecto al total, una relación (antibióticos de amplio espectro vs antibióticos de espectro reducido) y dos indicadores de medida de variaciones estacionales.

El consumo global, en DHD, osciló entre 9,15 para Rusia o 9,75 para Holanda y 27,09 para Francia o 25,69 para Italia. La cifra para España fue de 18,70. La representación cartográfica de los mismos y otros datos adicionales se ofrece on line (<http://qshc.bmj.com.supplemental>).

Conclusión: Doce de los indicadores propuestos se evaluaron como válidos y se consideraron aplicables. Estos indicadores podrían ser utilizados para describir el consumo de antibióticos en medio extrahospitalario y analizar la calidad de los patrones de prescripción de antibióticos en Europa.

Financiación: El proyecto ESAC fue becado por la DG/SANCO de la Comisión Europea.

Conflictos de interés: Ninguno.

Prescripción, Farmacia y Utilización

Reportes Breves

Sitagliptina: Diabetes tipo 2: Eficacia limitada, demasiados interrogantes

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(289):805-808.

Resumen

- Existen muchos fármacos disponibles en el mercado para el tratamiento de la diabetes tipo 2, pero únicamente metformina y glibenclamida poseen un impacto demostrado sobre la morbilidad y la mortalidad (sólo morbilidad en el caso de glibenclamida). Si la monoterapia con uno de estos fármacos resulta inefectiva, existe la opción de interrumpir el control glucémico estricto, combinar los dos fármacos o añadir insulina.
- Sitagliptina, un inhibidor hipoglucemiante de DPP-4 (dipeptidil dipeptidasa 4), la enzima responsable del catabolismo de las incretinas fisiológicas, es la última incorporación a la lista de fármacos hipoglucemiantes orales.
- No se ha estudiado el efecto de sitagliptina sobre los criterios de valoración de morbilidad o mortalidad.
- Cinco ensayos controlados con placebo con una duración entre 18 y 24 semanas han evaluado la monoterapia con sitagliptina (3 ensayos), sitagliptina en combinación con metformina, o sitagliptina en combinación con pioglitazona. Estos ensayos demostraron que sitagliptina induce una reducción limitada en los niveles de hemoglobina glicosilada, que normalmente permanecía por encima del límite del 7% empleado habitualmente para definir el control glucémico adecuado.
- Un ensayo que comparó la combinación sitagliptina más metformina frente a glipizida más metformina y una comparación directa de sitagliptina frente a glipizida, ofreció un nivel muy bajo de evidencia para demostrar de forma convincente la no-inferioridad de la combinación con sitagliptina.
- En un ensayo la combinación sitagliptina más metformina resultó significativamente más efectiva sobre los niveles de hemoglobina glicosilada que otros fármacos empleados en monoterapia.
- A corto plazo, los efectos adversos principales de sitagliptina son náuseas y estreñimiento. A largo plazo, existe un riesgo de infecciones, especialmente infecciones de las vías respiratorias superiores. También se han notificado casos de depresión. En ocasiones sitagliptina aumenta los niveles de creatinina.

Los datos farmacológicos sugieren que puede producirse un posible aumento del riesgo de cáncer y de trastornos musculares y neurológicos.

- En resumen, ya sea en monoterapia o en terapia combinada, los efectos hipoglucemiantes de sitagliptina, hasta el momento estudiados como criterios de valoración secundarios, son demasiado modestos, dados los planteamientos de seguridad pendientes, para recomendar su uso en pacientes con diabetes tipo 2.

Nada nuevo

En pacientes con diabetes tipo 2, sitagliptina sólo tiene un impacto limitado sobre los niveles de hemoglobina glicosilada. Ni los beneficios clínicos ni los riesgos potenciales se han documentado de forma adecuada a largo plazo. Resulta más aconsejable continuar el uso de fármacos como metformina y glibenclamida, que se caracterizan por una eficacia clínica demostrada.

Existen muchos fármacos, pertenecientes a varias familias farmacológicas, disponibles en el mercado para el tratamiento de la diabetes de tipo 2 [1]. Sin embargo, solamente metformina, una biguanida, posee un impacto probado sobre la morbilidad y la mortalidad, mientras que glibenclamida, una sulfonilurea hipoglucemiante, tiene un impacto probado sobre la morbilidad.

Sitagliptina (Januvia®, MSD Chibret) es el primer medicamento de administración por vía oral de la clase farmacológica de inhibidores de la dipeptidil dipeptidasa 4 (DPP-4), una enzima que cataboliza las incretinas [a]. Los términos de la comercialización en Europa estipulan que debe emplearse en combinación con metformina o una glitazona, mientras que la monoterapia con sitagliptina ha recibido la aprobación en Estados Unidos [b] [2,3].

¿El balance riesgo-beneficio de sitagliptina, usado en monoterapia o en combinación con otros fármacos, presenta alguna ventaja sobre fármacos como metformina o glibenclamida? ¿Representa la sitagliptina una opción terapéutica para aquellos pacientes en los que la terapia con metformina o glibenclamida resulta inadecuada, distinta a la interrupción del control glucémico estricto, la combinación de los dos fármacos o la adición de insulino-terapia [4]?

Efecto limitado sobre los niveles de hemoglobina glicosilada

La evaluación clínica de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 no logra responder a estas preguntas satisfactoriamente [5-13]. Dos estudios de determinación de dosis mostraron que sitagliptina era más efectiva sobre los niveles de hemoglobina glicosilada a una dosis de

100mg/día [6]. Las dosis diarias de 100 y 200mg han sido analizadas en varios ensayos aleatorizados con doble ciego, pero la eficacia se midió en términos de niveles de hemoglobina glicosilada en vez de resultados clínicos.

No se ha evaluado el uso de sitagliptina en pacientes tratados con una sulfonilurea hipoglucemiante ni se ha comparado con una combinación de insulina y metformina o con una sulfonilurea.

Un poco más efectivo que el placebo sobre los niveles de glucosa en sangre. La tabla muestra los resultados de los ensayos controlados con placebo. Sitagliptina fue significativamente más efectivo que el placebo sobre el nivel de hemoglobina glicosilada, pero sólo de forma modesta: empleado en monoterapia o en terapia combinada, sitagliptina redujo los niveles medios de hemoglobina glicosilada en un 0,7% por término medio, y un 36-47% de los pacientes alcanzaron el nivel de hemoglobina glicosilada objetivo del 7% o inferior en comparación con el 16-23% de los pacientes del grupo placebo [5,6]. No parece que sitagliptina afecte al metabolismo lipídico [5].

Otro ensayo que incluyó 91 pacientes con insuficiencia renal mostró que sitagliptina era significativamente más efectiva sobre los niveles de hemoglobina glicosilada que el placebo, a una dosis de 25 mg/día en pacientes con diálisis y 50 mg/día en otros pacientes [5].

Menor efectividad hipoglucemiante que glipizida. Un ensayo que comparó la combinación sitagliptina más metformina frente a glipizida más metformina incluyó 1.172 pacientes bajo tratamiento con metformina con un nivel medio de HbA1C del 7,5% [7,8,11]. Aproximadamente un 60% de los pacientes en cada grupo presentó un nivel de hemoglobina glicosilada inferior al 7% al final del ensayo. Sólo el 22% de los pacientes en el grupo de glipizida recibió la dosis máxima de 20mg/día y un 42% recibió menos de 10mg/día. La tasa de retirada por ineficacia del tratamiento fue mayor en el grupo sitagliptina más metformina (15% frente a 10%).

Después de 24 semanas de tratamiento, la combinación glipizida más metformina pareció más efectiva pero la reducción en el nivel de HbA1C fue similar en ambos grupos en la semana 52 (0,67%).

En un estudio de determinación de dosis (unos 125 pacientes por grupo), glipizida fue significativamente más efectiva a la hora de reducir los niveles de glucosa que sitagliptina.

La Agencia Europea del Medicamento concluyó que no se había determinado la no-inferioridad de sitagliptina frente a glipizida [7].

Efecto aditivo con metformina. Un ensayo de doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó 1.091 pacientes con diabetes tipo 2 comparó sitagliptina con metformina y con la combinación de ambos fármacos [14]. El 9% de los pacientes en el grupo placebo alcanzó un nivel

inferior al 7% de hemoglobina glicosilada, frente al 20% de los pacientes tratados con sitagliptina, 23% con metformina 1.000mg, 38% con metformina 2.000mg, y entre 43-66% con las combinaciones de metformina más sitagliptina.

Demasiados interrogantes a largo plazo

El principal efecto adverso de exenatida, un análogo de la incretina que Prescrire analizó en el año 2007, es la presencia de náuseas [15]. Sitagliptina inhibe el catabolismo de las incretinas y, por lo tanto, también podría producir este efecto adverso.

Además, DPP-4 posee una estructura similar a la proteína CD26 presente en la superficie de los linfocitos y que modula su función [5]. Los inhibidores de DPP-4 no específicos tienen propiedades inmunosupresoras in vitro [5]. Sitagliptina se asoció con un aumento de la frecuencia de adenoma y carcinoma hepático en ratas [16].

Sitagliptina se une a los receptores serotoninérgicos. Se observaron trastornos neurológicos y musculares en perros que recibieron altas dosis del fármaco [5].

El perfil de efectos adversos de sitagliptina se determinó en 1.538 pacientes tratados con sitagliptina en comparación con 778 pacientes que recibieron un placebo en ensayos comparativos con una duración máxima de 6 meses. Asimismo, también se determinó en 1.116 pacientes tratados con sitagliptina en comparación con 355 pacientes que recibieron un placebo durante al menos un año (estudios de determinación de dosis, ensayos no-comparativos, estudios de seguimiento de ensayos comparativos) [5]. No existen datos de farmacovigilancia, pero se prevé un plan de gestión de riesgos [9].

Náuseas y estreñimiento. En los ensayos clínicos a corto plazo, la presencia de náuseas fue más frecuente con sitagliptina 100mg/día (3,3% de pacientes) y 200mg/día (7,5%; $p<0,05$) que con placebo (1,6%) [5].

También la incidencia de estreñimiento fue superior con sitagliptina (1,8% con 100mg, 2,4% con 200mg, 1% con placebo). Sitagliptina no afectó al apetito o al peso corporal [5].

Infecciones. Los ensayos clínicos a largo plazo, a diferencia de los estudios a corto plazo, mostraron un aumento de la incidencia de las infecciones en los pacientes que utilizaron sitagliptina, particularmente infecciones de las vías respiratorias superiores (11,4% con 100mg, 14,8% con 200mg y 7,1% en pacientes no expuestos) [5].

Cáncer: precaución. La incidencia de cáncer en los ensayos clínicos a corto plazo fue del 0,7% con sitagliptina 100mg, 0,9% con sitagliptina 200mg y 0,5% con placebo [6]. La corta duración de estos ensayos y el reducido número de casos descarta que se pueda llegar a conclusiones firmes. En los ensayos clínicos de largo plazo se diagnosticaron cinco casos de cáncer entre los pacientes tratados con sitagliptina 100mg (1,2%), mientras que no se produjeron casos en los

tratados con sitagliptina 200mg o en los pacientes no expuestos al fármaco [5,15].

Depresión. En los ensayos clínicos a largo plazo, se notificaron 13 casos de depresión con sitagliptina y ningún caso con placebo [5]. Sólo cinco de estos pacientes tenían un historial previo de depresión, insomnio o ansiedad.

Se produjo un incremento del 400% del riesgo de suicidio o de ideas suicidas con sitagliptina [9].

Mialgia. La mialgia fue más frecuente con sitagliptina (aproximadamente 4% frente a 2%) en los ensayos clínicos a largo plazo [5].

En los ensayos clínicos a corto plazo, la incidencia de reacciones neurológicas (temblores, mareos) y trastornos musculares no aumentaron con sitagliptina [5].

Niveles elevados de creatinina. Tras el comienzo del tratamiento con sitagliptina, se observó un aumento dosis-dependiente en los niveles de creatinina [5]. Se observó un incremento de los niveles de creatinina de 3mg/litro (27 µmol/litro) o más en comparación con los valores de referencia iniciales en el 3,6% de los pacientes tratados con sitagliptina y en el 2,5% de los pacientes no expuestos al fármaco en los ensayos clínicos a largo plazo [5].

¿Hipoglucemia? Según los resultados de los ensayos comparativos, se calcula que, de media, cada año se producen hipoglucemias en el 6,4% de los pacientes tratados con sitagliptina 100mg, 3,4% de los pacientes tratados con 200mg y 2,6% de los pacientes con placebo; las diferencias no son significativas, pero estos datos justifican una farmacovigilancia estrecha del fármaco [5].

Embarazo: Pocos datos. Sitagliptina no fue teratogénico en ratas o conejos, pero no se disponen de datos en humanos [12].

Interacciones: poco frecuentes en apariencia. La isoenzima CYP 3A4 del citocromo P450 metaboliza aproximadamente el 20% de la dosis de sitagliptina [8]. No se detectaron interacciones importantes en los ensayos clínicos [10], pero en este caso también se requiere farmacovigilancia estrecha.

En práctica: sin valor probado

La evaluación clínica de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2 resulta decepcionante. Su administración en monoterapia o en combinación con metformina o pioglitazona posee un efecto limitado sobre el nivel de hemoglobina glicosilada, con lo que sólo se alcanza un control satisfactorio de la diabetes en una minoría de pacientes. En particular, no se ha demostrado que tenga un impacto sobre la morbilidad o mortalidad y aún no se ha determinado si sitagliptina es al menos tan efectiva como una combinación de metformina y una sulfonilurea hipoglucemiante.

Los datos sobre los efectos adversos son limitados pero surge la posibilidad de un aumento del riesgo de infecciones, cáncer y depresión.

Simplemente quedan demasiados interrogantes pendientes para que se recomiende sitagliptina a los pacientes con diabetes tipo 2. Resulta más adecuado continuar con los tratamientos habituales.

Notas

- a. Las incretinas son hormonas intestinales que estimulan la secreción de insulina postprandial [refs. 1,3].
- b. Nuestro análisis concluyó que ni la pioglitazona ni la rosiglitazona (las dos glitazonas comercializadas en Francia) deben emplearse como tratamiento de primera línea debido a sus balances de riesgos-beneficios negativos [refs. 3,17].

Ensayo de doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de sitagliptina en pacientes con diabetes tipo 2

Ref. Ensayo	Número de pacientes	Comparadores, dosis diarias	Duración (semanas)	Nivel medio de HbA1C	
				Inicio del ensayo	Fin del ensayo
021 [5,6,7]	741	sitagliptina 100mg sitagliptina 200mg placebo	24	8,01	7,39*
				8,06	7,31*
				8,03	8,20
023 [5,6,8]	521	sitagliptina 100mg sitagliptina 200mg placebo	18	8,04	7,58*
				8,14	7,81*
				8,05	8,21
019 [5,6,12]	353	sitagliptina 100mg + pioglitazona 30-45mg placebo + pioglitazona 30-45mg	24	8,05	7,17*
				8	8,20
020 [5,6,13]	701	sitagliptina 100mg + metformina ≥ 1.500mg placebo + metformina ≥ 1.500mg	24	7,96	7,2
				8,03	7,95
028	91	sitagliptina 25mg (diálisis)	12	7,6	6,9*

[5]		sitagliptina 50mg (sin diálisis) placebo		7,6 7,8	7,1* 7,6
024 [11]	1.172	sitagliptina 100mg + metformina ≥ 1.500mg glipizida 5-20mg + metformina ≥ 1.500mg	52	7,48 7,52	6,84 NS 6,86 NS
[14]	1.091	Placebo sitagliptina 100mg metformina 1.000mg metformina 2.000mg sitagliptina 100mg + metformina 1.000 mg .sitagliptina 100mg + metformina 2.000mg	24	8,68 8,87 8,90 8,68 8,79 8,76	8,88 8,18* 8,04* 7,58* 7,37* (a) 6,87* (a)

Referencias:

* Diferencia estadísticamente significativa en comparación con placebo.

NS: Diferencia estadísticamente no significativa.

(a) Diferencia estadísticamente significativa en comparación con monoterapia.

Estrategia de búsqueda de datos publicados y sin publicar

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en búsquedas prospectivas continuas de listas de contenidos de las principales revistas internacionales, Current Contents-Clinical Medicine, y boletines miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) en la biblioteca de Prescrire; consulta rutinaria de los libros de texto de farmacología clínica (*Martindale The Complete Drug Reference*, etc.); y consulta rutinaria a los sitios web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la Administración de Alimentos y Fármacos de EE.UU. (FDA), hasta la fecha del 17 de septiembre de 2007.

También realizamos búsquedas en las siguientes bases de datos: Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-3^{er} trimestre de 2007), Medline (1966-2^a semana de agosto de 2007), Reactions (1983-Julio de 2007), The Cochrane Library (CDSR, DARE, Central, HTA, NHSEED; 2007 número 3), y los siguientes sitios web: CADTH, CVZ, DERP, INAMI, NICE, Scottish Consortium y SIGN, hasta la fecha del 20 de agosto de 2007.

A pesar de nuestra solicitud de información, MSD-Chibret no nos aportó documentación alguna.

1. Prescrire Rédaction “Différentes familles d’antidiabétiques”, *Rev Prescrire* 2007;27(285):487.
2. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research “Application number: 21-995 - Approved labeling” undated: 13 pages.
3. Prescrire Editorial Staff “Rosiglitazone and pioglitazone”, *Prescrire Int* 2002;11(62):170-176.
4. Prescrire Editorial Staff “Insuline in type 2 diabetes”, *Prescrire Int* 2005;14(79):187-193.
5. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research “Application number: 21-995 Medical review” 31 August 2006: 214 pages.
6. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug

Evaluation and Research Administration - “Application number: 21-995 Statistical review” 18 September 2006: 49 pages.

7. Scott R et al. “Efficacy and tolerability of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy over 12 weeks in patients with type 2 diabetes”, *Int J Clin Pract* 2007;61(1):171-180.
8. Raz I et al. “Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor as sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus”, *Diabetologia* 2006;49(11):2564-2571.
9. European Medicines Agency - CHMP “European Public Assessment Report (first version) - Januvia Scientific discussion”: 39 pages; posted on EMA website: 21 March 2007.
10. Commission of the European Communities “Summary of Product Characteristics Januvia 25mg” 21 March 2007: 31 pages.
11. Nauck MA et al. “Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized double-blind, non-inferiority trial”, *Diabetes Obes Metab* 2007;9(2):194-205.
12. Rosenstock J et al. “Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study”, *Clin Ther* 2006;28(10):1556-1568.
13. Charbonnel B et al. “Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone”, *Diabetes Care* 2006;29(12):2638-2643.
14. Goldstein BJ et al. “Efficacy of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes”, *Diabetes Care* 2007;30:1979-1987.

15. Prescrire Rédaction “exénatide-Byetta. Diabetes de type 2: pour quelques patients en surpoids”, *Rev Prescrire* 2007;27(285):485-489.
16. U.S. Food and Drug Administration – Center for Drug Evaluation and Research Administration - “Application number: 21-995 Statistical review” Carcinogenicity study” 16 May 2006: 48 pages.
17. Prescrire Editorial Staff “Avoid prescribing glitazones to diabetes patients, either alone or in combination”, *Prescrire Int* 2007;16(90):145.

Comunicaciones

Declaración de las Américas sobre la Profesión Farmacéutica y su Impacto en los Sistemas de Salud

Esta declaración fue aprobada por la Federación Panamericana de Farmacia (2007), y revisada y aprobada por la Federación Farmacéutica Centroamericana y del Caribe (2007), la Federación Farmacéutica Sudamericana (2008) y el Foro Farmacéutico de las Américas (2008). Se encuentra disponible en el portal del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia: <http://www.cnqfcolombia.org/cms/images/users/1/Declaración%20Américas%20Firmada.pdf> (11 pág.)

Entre las consideraciones que se encuentran plasmadas en la Declaración se puede mencionar la siguiente:

“(…) Las Federaciones (integradas por los Colegios y Asociaciones más representativas de cada país) que agrupan a los profesionales farmacéuticos de las Américas (FEPAFAR, FFCC y FEFAS) se comprometen a:

- a. Generar el soporte necesario, en la forma de capacitación, elaboración de guías y estándares para la educación y actuación profesional.
- b. Dotar de habilidades y gestionar la aplicación de sus conocimientos para nuestros profesionales cuenten con los conocimientos necesarios para brindar a la sociedad los mejores beneficios en salud.
- c. Proponer conjuntamente con los demás profesionales del sector de la salud, estrategias que permitan alcanzar los más altos estándares de calidad en salud pública, tomando como referencias las iniciativas de entidades internacionales y considerando las condiciones particulares de nuestros países.
- d. Fomentar la armonización de los planes de estudio y el cumplimiento de estándares y mínimos curriculares, elevando los niveles de conocimiento e impulsando la investigación en todos los campos del quehacer farmacéutico y el avance de las Ciencias Farmacéuticas para servir a la causa de la salud de la población. Así mismo, promover la obtención de posgrados académico-científicos, la actualización profesional, la educación continua y los procesos de certificación y recertificación del ejercicio profesional, de acuerdo con las necesidades de desarrollo de la disciplina y la congruencia con los requerimientos sociales y de salud (…)

Para alcanzar este objetivo exhortan a los gobiernos nacionales que, en base a las recomendaciones sanitarias de alcance internacional (OMS, OPS y la Federación Internacional Farmacéutica - FIP), garanticen a la sociedad

la participación del profesional farmacéutico en la Farmacia Comunitaria, la Farmacia de Hospital, la Farmacia industrial, el área de Regulación Sanitaria y Política Farmacéutica, y en la de investigación, campos que identifican como “esenciales y de mayor impacto” para los Sistemas Nacionales de Salud.

Declaraciones de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP)

Editado por Boletín Fármacos de: *Panorama Farmacéutico*, 24 de noviembre de 2008.

En la sesión realizada en septiembre de 2008, el Consejo de la Federación Internacional Farmacéutica (FIP), ha generado tres declaraciones de principios sobre: 1. Calidad del uso de los medicamentos para niños, 2. Control de la resistencia a los fármacos antimicrobianos, y 3. Información sobre medicamentos a los pacientes. En cada una de estas áreas se ha comprometido con una serie de objetivos.

1. *Calidad del uso de los medicamentos para niños* (disponible en:

<http://www.panoramafarmaceutico.org/info/paraninos.pdf>):

“La FIP se compromete a:

- Apoyar a la OMS y a UNICEF en sus esfuerzos por promover la salud de los niños y la inmediata y amplia disponibilidad de medicamentos pediátricos a través de directrices tales como la Lista de Medicamentos Esenciales.
- Apoyar a la OMS y a las autoridades reguladoras de los medicamentos en sus esfuerzos por promover entre los laboratorios farmacéuticos la necesidad de contar con medicamentos pediátricos apropiados.
- Abogar por fundamentos éticos, sociales y científicos que permitan brindar una buena asistencia sanitaria a los niños y sus familiares, incluido el buen cuidado del farmacéutico.
- Apoyar la investigación en la composición de formulaciones para garantizar productos de óptima calidad.
- Difundir información acerca de la necesidad de usar racionalmente los medicamentos pediátricos mediante una formación y educación óptimas y otros enfoques apropiados.
- Promover, mediante estudios genómicos y genéticos, la investigación que permita identificar mejor los cambios que se producen durante el desarrollo de los niños y que

influyen en la respuesta a los medicamentos y en los resultados clínicos.

- Fomentar la cooperación entre los gobiernos, la industria farmacéutica, la academia y las asociaciones de profesionales de la salud, para desarrollar políticas y planes de acción específicos que permitan mejorar los resultados clínicos y la calidad de vida de los niños, mediante la disponibilidad y uso apropiado de medicamentos de buena calidad.
- Pedir la aprobación de leyes que aumenten los incentivos para llevar al mercado medicamentos pediátricos de buena calidad, incluyendo mejores programas de investigación y de instalaciones para pruebas clínicas.
- Trabajar con los gobiernos, los fabricantes y otros organismos, para identificar vías que permitan adquirir información útil y fiable donde fuese difícil o imposible llevar a cabo pruebas clínicas.
- Fomentar el desarrollo de fórmulas pediátricas e información sobre medicamentos apropiada.
- Fortalecer la formulación magistral por parte de los farmacéuticos, para pacientes individuales, con base en la política de mejores prácticas, a fin de satisfacer la carencia de medicamentos y formas de dosificación.
- Fomentar el reconocimiento del papel exclusivo del farmacéutico en el suministro de medicamentos para pacientes pediátricos.
- Recomendar las dosis mínimas y máximas, la concentración de la dosificación, y las unidades de dosificación estándar para medicamentos parenterales utilizados en pacientes neonatos y pediátricos.
- Fomentar la documentación y reporte de reacciones adversas a medicamentos en los niños”.

2. Control de la resistencia a los fármacos antimicrobianos (disponible en:

<http://www.panoramafarmacologico.org/info/resistencia.pdf>)

“La FIP se compromete a:

- Promover el establecimiento y/o refuerzo de sistemas sostenibles de vigilancia de la AMR y uso de los antimicrobianos.
- Promover la cooperación entre países y organizaciones profesionales en el desarrollo y uso de indicadores que permitan controlar las prácticas de prescripción de antimicrobianos.
- Fomentar el desarrollo de políticas y programas diseñados para aumentar la importancia de la información sobre AMR para el proceso de autorización de puesta en el mercado.
- Apoyar campañas educativas sobre el uso apropiado de agentes antimicrobianos, dirigidas tanto al público como a los profesionales de la salud.
- Reforzar el principio de que los medicamentos antimicrobianos para uso humano y veterinario deben ser prescritos u ordenados exclusivamente por profesionales de la salud debidamente calificados.
- Promover el descubrimiento y desarrollo de nuevos agentes antimicrobianos con buena relación coste-eficacia.

- Fomentar el descubrimiento y desarrollo de tratamientos alternativos y vacunas.
- Apoyar el desarrollo de diagnósticos rápidos y fiables y pruebas de susceptibilidad.
- Fomentar el desarrollo de asociaciones a nivel internacional, en particular a través de organizaciones internacionales existentes tales como la OMS.
- Promover el papel del farmacéutico en la selección, obtención, distribución y uso de medicamentos antimicrobianos.

3. Información sobre medicamentos a los pacientes: (disponible en:

<http://www.panoramafarmacologico.org/info/infopacientes.pdf>)

“La FIP recomienda que:

El farmacéutico ayude a los pacientes y a los cuidadores a que obtengan y analicen de forma crítica la información que les permita satisfacer sus necesidades particulares. A tal fin deberá prestar especial atención a temas como:

- Someter la promoción directa por parte de los gobiernos y planes de seguros de salud al mismo método de análisis crítico al que se someten otras fuentes de información.
- Poner a disposición todas las fuentes de información.
- Educar al paciente sobre cómo utilizar la información sobre salud disponible en Internet (incluida la información sobre medicamentos) y animarlo para que hable con él acerca de esta información
- Suministrar información al paciente que no va a la farmacia para recoger sus medicamentos.
- Animar y ayudar al paciente en la autoeducación.
- Disponer áreas privadas en la farmacia para atender a los pacientes.
- Dar poderes y responsabilidad al paciente con respecto a su propia salud.

Además, el farmacéutico deberá:

- Participar en sociedades públicas y privadas que produzcan y difundan información objetiva y legítima sobre medicamentos para el paciente.
- Suministrar información en formatos accesibles para las personas de grupos especiales.
- Suministrar información tanto sobre los riesgos como sobre los beneficios.
- Suministrar al paciente y a los cuidadores una evaluación crítica de las fuentes de información sobre medicamentos.
- Utilizar información escrita como complemento a la información oral suministrada al paciente.

No todas las farmacias son iguales

María Jesús Rodríguez Martínez (Presidenta de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria - SAFAC), *El País* (España), 6 de enero de 2009.

Tenemos un problema. Lo denunciaba este diario el lunes 8 de diciembre en el reportaje Las farmacias se saltan la ley [a], en el que se describía cómo se pueden adquirir con

facilidad medicamentos sujetos a prescripción sin su correspondiente receta. La conclusión más evidente es, como titula el artículo, que los farmacéuticos incumplen la ley. Sin querer negar la evidencia, también es obvio que, si se profundiza un poco, se pueden encontrar un sinfín de situaciones que indican que, por desgracia, ni la única causa de esta situación es la falta de ética de algunos farmacéuticos, ni la solución pasa exclusivamente por sancionarlos. Si fuera tan fácil, hace mucho que el problema habría pasado a la historia.

Sí, lamentablemente, hay farmacéuticos que no hacen honor a su formación sanitaria, que se olvidan de que el medicamento es uno de nuestros bienes más preciados y más complejos, y que no entienden que forman parte de un todo, el modelo farmacéutico español, que lleva décadas demostrando sus muchas e innegables virtudes. Un modelo cuya credibilidad debilitan sin darse cuenta de que están tirando por tierra el esfuerzo del grueso de una profesión, en la que hay, como en cualquier otra, garbanzos de todos los colores.

También hay otros muchos que siguen cayendo en la trampa de entregar el medicamento sin su receta ante el viejo chantaje del paciente que amenaza con conseguirlo en otra farmacia, simplemente por temor a perder un cliente. Esto es pan para hoy y hambre para mañana, y sólo se romperá el círculo el día en que comprendan que así están dejándose por el camino lo único que les diferencia de un comercio al uso: su condición de sanitarios garantes del buen uso del medicamento.

Hasta aquí el mea culpa, pero sería injusto e irresponsable poner aquí el punto final. El problema es muchísimo más complejo, y hay infinidad de buenos y buenísimos profesionales farmacéuticos que a diario se enfrentan a situaciones en las que, hagan lo que hagan, estarán incumpliendo una ley o bien trasladando al paciente un problema que ellos no han generado y que puede ser perjudicial para su salud.

Veamos casos cotidianos. María, de 34 años, es atendida en urgencias y sale con un informe que detalla pruebas, diagnóstico y tratamiento, pero que no vale como receta. Va a la farmacia a por sus fármacos... pero, con la ley en la mano, no pueden dárselos. Si la farmacia no se la salta, pasa el problema a María, que no podrá disponer de ellos hasta que, seguramente días después, reciba la receta de su médico de familia. ¡Y había acudido a urgencias! Esto se llama ineficiencia del sistema.

Otra situación familiar. Felipe, pensionista desde hace tres años, se queda sin medicación por la razón que sea: se le pierde, no le dan cita hasta varios días después, se ha olvidado la caja en casa de su hija..., y acude a la farmacia en busca de ayuda. Si el farmacéutico, que además le conoce y atiende desde hace años, respeta la ley, Felipe y su salud tendrán un problema.

Hay más ejemplos flagrantes de pediatras, odontólogos, etcétera, que prescriben verbalmente o por teléfono, quizá sin saber que eso obliga al farmacéutico a elegir entre una más que probable discusión con un paciente o la comisión de una ilegalidad para resolver un problema generado por ellos.

Enumerar estos casos no es una maniobra de distracción. La Ley de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos es clara sobre la no dispensación de fármacos que necesitan receta, y el farmacéutico debe cumplirla. Ahora bien, si la realidad demuestra que cumplirla a rajatabla podría llegar incluso a poner en peligro la salud del paciente, la solución no es saltársela, pero sí es obligado aportar evidencias para que esa norma se modifique cuanto antes.

Por tanto, la solución a este viejo problema pasa, además de por una actitud más ética y valiente del farmacéutico, por medidas vitales que no están en sus manos, como convencer de una vez a la población de que sin receta no hay ni que intentarlo, instaurar una receta privada obligatoria, solucionar el problema de los informes de urgencias, implantar una receta electrónica homogénea que evite el problema de las prescripciones de larga duración, revisar a fondo la clasificación y listados de los medicamentos que se pueden dispensar con y sin receta con una concepción más moderna y realista, erradicar la prescripción telefónica y verbal, aliviar las listas de espera y saturación de los centros de salud que provocan una presión excesiva (y creciente) hacia la farmacia o explorar fórmulas de remuneración que primen servicio sobre venta. Eso sí, mientras la Administración se decide a actuar y cada cual aporta sus soluciones, a consejo a los pacientes que elijan muy bien a su farmacéutico y que confíen en él; comprobarán pronto que no todas las farmacias son iguales.

Nota de los editores:

- a. Disponible en: http://www.elpais.com/articulo/sociedad/farmacias/salta/ley/elpepisoc/20081208elpepisoc_4/Tes

Entrevistas

Talidomida: El incumplimiento de la ley hace resurgir nuevas víctimas en Brasil

Traducido por Boletín Fármacos de: Paumgarten FJR, Talidomida: Descumprimento da lei faz ressurgir novas vítimas no Brasil (Entrevista), Página do CecoVisa (Centro Colaborador de Vigilância Sanitária - Rio de Janeiro, Brasil), 3 de octubre de 2008. Disponible en: <http://www.ensp.fiocruz.br/visa/pagina-inicial/entrevista6.cfm>

Brasil vuelve a registrar el surgimiento de nuevos casos graves de bebés con malformaciones debido al uso irregular de talidomida. Para el investigador de Ensp/Fiocruz, Francisco Paumgarten, miembro de la Cámara Técnica de Medicamentos de ANVISA, el reciente debate sobre el uso de talidomida requiere mucho cuidado, pues “admitir oficialmente su uso para indicaciones no aprobadas es una seria contradicción para el sistema de regulación de medicamentos y de investigación clínica”.

Para Paumgarten, el descuido en el uso de la talidomida en Brasil ha hecho surgir varios casos de embriopatías después de 2005.

CECOVISA: Poco de sabe sobre el uso de la talidomida en Brasil. En su opinión, ¿por qué no hay campañas de esclarecimiento sobre el uso de la sustancia?

Francisco Paumgarten (FP): Este es un ejemplo más del descuido del poder público con la salud pública. Después de descubiertos sus efectos teratogénicos en 1961, la talidomida, que se usaba como medicamento sedante /tranquilizante, dejó de ser utilizada en la mayoría de los países. Algunos años más tarde, en 1965, se constató que la talidomida era particularmente eficaz en el tratamiento del eritema nodoso de lepra (reacción tipo 2). Como la prevalencia de lepra (o enfermedad de Hansen) es alta en Brasil, a pesar del conocido efecto teratogénico, la talidomida continuó siendo usada aquí para tratar el eritema nodoso. En virtud de los riesgos teratogénicos, el uso de la talidomida en el tratamiento de la lepra debería ser estrictamente controlado, cosa que no ocurre. A comienzos de los años 90, salió a la luz que, después de 1965, habían nacido en Brasil un número importante de niños con malformaciones a consecuencia del uso de talidomida durante el embarazo.

El impacto de esa constatación hizo que el Ministerio de Salud se volviese más riguroso en el control del uso de talidomida en Brasil y prohibiese la prescripción del fármaco para mujeres en edad fértil. Posteriormente, la talidomida pasó a ser regulada no por resoluciones sino por Ley Federal. La talidomida es el único medicamento regulado por Ley federal en Brasil, la Ley N° 10.651 del 16 de abril de 2003. En su artículo 4º, la ley dispone que le corresponde al Poder Público: “I. Promover campañas permanentes de educación sobre las consecuencias del uso de la talidomida en gestantes y de información sobre la concesión de

pensiones especiales a los portadores del respectivo síndrome, conforme a la legislación en vigor”. Lamentablemente, el poder público no promueve las campañas de esclarecimiento sobre los riesgos de la talidomida a las que estaría obligado por ley. La consecuencia de ese descuido es que hay varios casos de embriopatías debidas a talidomida que ocurrieron después de 2005. Es importante destacar que el control previsto en la ley y los reglamentos es bastante riguroso. Si se cumpliera con lo previsto en la ley y reglamentos, no hubiesen ocurrido esos nuevos casos de víctimas de talidomida. Hasta donde conozco, los responsables de esos nuevos casos no fueron castigados.

CECOVISA: ¿Qué prevé la Resolución N° 354/97 del Ministerio de Salud?

FP: La Resolución 354/97 es anterior a la Ley Federal a la que me refería y varios de sus artículos fueron revocados por resoluciones posteriores. Esa resolución establecía condiciones extremadamente estrictas para el uso de la talidomida. Prohibía la prescripción para mujeres en edad fértil, lo que solo podía ocurrir en casos excepcionales que, entre otras exigencias, debían ser evaluados por los Comités de Ética de la Institución. El artículo 5 de la Resolución 354/97 determinaba también que la talidomida solo podía ser indicada y utilizada en el ámbito de programas del Ministerio de Salud para la prevención y control de la lepra, de enfermedades de transmisión sexual y HIV/sida (aftas bucales) y de algunas enfermedades crónico-degenerativas como lupus eritematoso y en enfermedad injerto versus huésped (EI-H). La resolución fue elaborada como una reacción al trauma causado por la revelación de tantos casos de malformaciones debidas a talidomida que ocurrieron en el país después de 1965. En los últimos años, ha habido una presión de algunos sectores de la clase médica para atenuar las restricciones para las indicaciones de uso y acceso a la talidomida. Es importante señalar que mientras perduraron esas restricciones draconianas de acceso al medicamento, entre 1995 y 2005, aparentemente no hubo nuevos casos de embriopatía debida a talidomida.

CECOVISA: ¿Cómo es la regulación del uso de talidomida en otros países?

FP: A partir de 1994 se descubrió que la talidomida tenía efecto antiangiogénico y que era útil en el tratamiento de algunos casos de mieloma múltiple resistente a otras terapias. Aunque no cura el mieloma, un tipo muy agresivo de cáncer, la talidomida prolonga la vida de esos pacientes. Ese descubrimiento y otros efectos anti-inflamatorios de la talidomida despertaron una gran expectativa en relación a su potencial terapéutico para una serie de enfermedades. En gran parte, esas expectativas no fueron confirmadas por estudios clínicos. De cualquier modo, en virtud de ese nuevo escenario, en EE.UU la FDA aprobó, en 1998, la talidomida para el tratamiento del eritema nodoso de la lepra. Lo interesante es que EE.UU. nunca había tenido interés en

registrar la talidomida para esa indicación, porque la incidencia de la lepra es extremadamente baja y los casos de eritema nodoso son aún más raros. Es claro que esa iniciativa fue una forma de abrir una puerta al uso off-label, esto es, para indicaciones no aprobadas.

CECOVISA: ANVISA sometió a Consulta Pública (n° 63 del 14 de septiembre de 2005), la propuesta de nuevo reglamento técnico que abre la posibilidad de permitir el uso de la talidomida por fuera del contexto de investigación. ¿Cuál es su evaluación sobre esta Consulta Pública y su resultado?

FP: Ya me he manifestado varias veces sobre este asunto, inclusive en la Cámara Técnica de Medicamentos, la CATEME, de la cual formo parte. Los medicamentos deben ser aprobados solo para indicaciones para las cuales hay evidencias científicas suficientes de que el uso es seguro y eficaz. Por lo tanto, la agencia reguladora (en Brasil, ANVISA) solo da su aval para la prescripción de medicamentos para las indicaciones que ella aprobó después de analizar todos los estudios disponibles. Por fuera de ese contexto, el uso experimental debe ser hecho de acuerdo con las normas para investigación clínica. En beneficio de los

pacientes, las agencias deberían estar preocupadas en reducir el uso off-label, que ocurre fuera del contexto de investigación clínica.

Como la talidomida pasó a ser vista casi como una panacea para una serie de enfermedades graves con poca esperanza de cura, la presión de los médicos y pacientes pasó a ser muy grande. En EE.UU., la FDA la aprobó para una indicación sustentada por estudios clínicos, pero poco probable en el contexto epidemiológico [de EE.UU.] y cerró los ojos para el uso off-label. El razonamiento debe haber sido: es mejor dejar que usen la talidomida para otras indicaciones que la aprobada que la talidomida de contrabando. En Brasil, la situación es peor. No se trata sólo de cerrar los ojos para una práctica indeseable, sino de oficializarla en una resolución. Admitir oficialmente el uso para indicaciones no aprobadas es una seria contradicción para el sistema de regulación de medicamentos y para la investigación clínica. Es importante recordar, también, que hay una serie de cuestiones éticamente delicadas, ya que los usuarios potenciales son pacientes con enfermedades graves, posiblemente terminales, que son individuos potencialmente vulnerables.

América Latina

Argentina: Los psicofármacos se vende un 300% más Clarín (Argentina), 17 de noviembre de 2008

Datos del sector farmacéutico alumbran el problema del agravamiento de la enfermedad psíquica en la infancia desde otro costado. Según recogió Clarín, la venta de psicofármacos para chicos aumentó un 300% desde 2003. Es más: estadísticas de ANMAT indican que la importación de metilfenidato (droga base de la ritalina, que se usa sobre todo en trastornos de atención) creció de 23 a 82 kilos en cuatro años. Y en una de las principales cadenas de farmacias del país confiaron que la venta de productos con esa droga creció 9 veces desde 2003.

En el sector no esquivan sospechas sobre un exceso de prescripción por parte de los médicos, algo que -aseguran- la industria de los laboratorios estimula. “En el caso de los psicofármacos, si tenés un cliente a los 4, 6 años, tenés un cliente de por vida. Y ellos lo saben”, disparan.

Marcelo Peretta, director de la Escuela de Farmacia de la Universidad Maimónides y miembro del Colegio de Farmacéuticos de Capital, nos recuerda una estadística que alarma: “Alrededor del 25% del total de la población pediátrica tiene un consumo esporádico -no continuado- de psicotrópicos. En la última década el uso de estas drogas para chicos creció escandalosamente. Esta situación no es sólo responsabilidad de los médicos; también lo es de los padres, porque piden al pediatra que medique al chico porque no toleran su inquietud o malestar. Es más fácil pensar que tiene un trastorno que plantearse si estamos haciendo algo mal”.

El neuropediatra León Benasayag sostiene que medicar con psicofármacos es beneficioso sólo en algunos casos. “No está probado que los efectos de antidepresivos en niños tengan mejores resultados que los placebos. Y son drogas con muchas contraindicaciones”.

Argentina: ANMAT solicita mayores controles en dispensación de tramadol por sobreconsumo

Editado por Boletín Fármacos de: ANMAT le pone el ojo al tramadol, *PM Farma* (Argentina), 11 de noviembre de 2008; ANMAT, Alerta: Tema tramadol, 7 de noviembre de 2008.

El organismo regulador de los medicamentos de Argentina ha detectado un aumento en el consumo de tramadol, que “no obedecería a necesidades reales de prescripción médica y estaría siendo utilizada con fines adictivos”.

Por eso, ANMAT le solicitó a todas las autoridades sanitarias nacionales y provinciales, acrecentar los controles de fiscalización sobre la dispensación en farmacias.

En el mercado local las 11 marcas disponibles basadas en tramadol –todas ellas de venta bajo receta- facturaron \$18 millones anuales (US\$5,62 millones), según la medición a septiembre de 2008 de la auditora IMS.

El Ministerio de Salud en su campaña de seguir más de cerca las irregularidades de las farmacias que venden sin

receta le está poniendo el ojo especialmente a la presentación en comprimidos.

La marca más vendida basada en tramadol en Argentina es Calmador de Finadiet (Grupo Microsules) que facturó \$7,9 millones (US\$2.46 millones), de los cuales \$4,3 millones (US\$1,34 millones) fueron comprimidos. La segunda marca con más rotación fue Trama Klosidol de Bagó que facturó \$3,9 millones (US\$1,21 millones) de los cuales \$2,8 millones (US\$875.000) correspondieron a comprimidos. Otras de las marcas que contienen tramadol son Cloq de TRB Pharma, Nobligan de Nycomed, Tramanovag de Gobbi-Novag y Tramacet de Janssen Cilag.

Chile: Fiscalía Nacional Económica demandó a tres farmacias por alza concertada de precios

Editado por Boletín Fármacos

Nota de los editores: El contenido de esta noticia se puede ver en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Perú: MINSA aprueba el Manual de Buenas Prácticas de Dispensación

El Ministerio de Salud aprobó en enero de 2009 (Resolución N° 013-2009/MINSA) el Manual de Buenas Prácticas de Dispensación (BPD), “un conjunto de normas establecidas para asegurar un uso adecuado de los medicamentos, garantizando una farmacoterapia óptima y el cumplimiento de la legislación vigente”.

Prácticas correctas de dispensación garantizan que se entregue al paciente que corresponda, el medicamento correcto, en la dosis y cantidad prescritas, con información clara sobre su uso y conservación, y en un envase que permita mantener la calidad del medicamento.

Puede acceder al Manual en esta dirección:

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/servicios/buenas%20practicas%20de%20dispensacion.pdf>

Europa

España: Preocupa el consumo de ansiolíticos o antidepresivos

Editado por Boletín Fármacos de: El consumo de tranquilizantes en España duplica el de Alemania y Holanda, *EFE / El Día* (España), 20 de septiembre de 2008.

El presidente de la Sociedad Española para el Estudio de la Ansiedad y el Estrés (SEAS), Antonio Cano-Vindel, ha alertado sobre el elevado consumo de tranquilizantes en España, que llega a duplicar el de países como Alemania y Holanda. Cano-Vindel, profesor de la Universidad Complutense de Madrid, ha lanzado este mensaje en la conferencia pronunciada durante el VII Congreso Internacional de la SEAS, que se ha celebrado en Benidorm y en el que participan unos 300 especialistas.

El experto ha declarado que los datos son “alarmantes” aunque ha continuado que se pueden evitar cambiando el tratamiento de algunas patologías desde la atención primaria. Según Cano-Vindel, el 15,5% de los españoles consumen tranquilizantes o antidepresivos a lo largo del año, una tasa que es todavía superior en el caso de personas con pánico, con una media del 52%.

También es mayor en el caso de aquellos que padecen estrés y trastorno de ansiedad, ya que uno de cada cinco toma ansiolíticos y uno de cada diez antidepresivos. Según el presidente de la SEAS, la media europea es del 12,3% (8,2 en varones y 16 en mujeres) en una clasificación encabezada por Francia, con el 19,2, seguida de España (15,5), Italia (13,7), Bélgica (13,2), Holanda (7,4) y Alemania (5,9).

“Gran número de los pacientes con pánico acuden a su médico de cabecera, que se ve obligado a soportar una gran carga asistencial y receta estos tratamientos”, ha explicado. Sin embargo, ha mantenido que con este tratamiento el enfermo no suele curarse, como lo refleja que “hay casos con personas con más de 40 años tomando estas sustancias” y que aún no han superado el problema.

Cano-Vindel considera que, con un tratamiento correcto, estas enfermedades se pueden curar en un mes, aunque admite que “el sistema de salud no da un trato adecuado”. En su ponencia, ha citado un estudio realizado en el Reino Unido, en el que se llegó a la conclusión de que el coste que tenía para el sistema las bajas, las discapacidades y la exclusión de los enfermos era mayor que el desembolso que suponía contratar a 5.000 psicólogos y 5.000 terapeutas que los atendieran en la asistencia primaria.

“Allí ya están aplicando las conclusiones”, ha asegurado Cano-Vindel, quien ha abogado por que en España se realice un estudio similar y se opte por la misma solución.

España: Nuevos datos sobre el almacenamiento de los medicamentos en los hogares

Editado por Boletín Fármacos de: El 29% de los hogares españoles guarda algún medicamento de manera incorrecta, *El Confidencial* (España), 4 de octubre de 2008.

En el 29% de los hogares españoles se guarda algún medicamento de manera incorrecta en el botiquín casero, en la mayor parte de los casos sin su caja y prospecto. Así se

desprende de un estudio realizado por SIGRE Medicamento y Medio Ambiente, en el que se constata también que el botiquín doméstico de los españoles tiene una media de doce fármacos, de los cuales cinco o seis son utilizados habitualmente.

SIGRE (<http://www.sigre.es/inicio.asp>), entidad sin ánimo de lucro cuyas siglas corresponden a “Sistema Integrado de Gestión y Recogida de Envases”, es una iniciativa ecológica que pretende evitar que tanto los envases como los restos de medicamentos se mezclen con otros residuos domésticos y acaben en la basura o en el desagüe, contaminando los ríos.

El número de productos que se guardan en el botiquín está directamente relacionado con la edad de los miembros de la familia y con la costumbre, nada aconsejable desde el punto de vista sanitario, de guardar los restos al finalizar un tratamiento, incluso hasta pasada su fecha de caducidad. No obstante, el análisis refleja que los ciudadanos se encuentran cada vez más concienciados de la necesidad de revisar periódicamente su botiquín, lo que se manifiesta en que nueve de cada diez hogares afirman realizar esta práctica, al menos, una vez al año.

A pesar de que tres de cada cuatro encuestados creen que guardar estos productos puede entrañar algún riesgo, al finalizar un tratamiento si han sobrado medicamentos en el 54% de las ocasiones estos se guardan en el botiquín doméstico.

Durante el 2007, seis de cada 10 personas que acuden habitualmente a la farmacia han depositado restos de fármacos en el Punto SIGRE. Juan Carlos Mampaso, director general de SIGRE, asegura que el ciudadano está empezando a ser consciente de la importancia que tiene cerrar el ciclo de vida del medicamento adecuadamente, depositándolo en el lugar habilitado para ello en las farmacias.

El estudio muestra que la población española demanda cada vez más asesoramiento acerca de los productos que se deben tener en el hogar. El porcentaje de ciudadanos que ha solicitado información alguna vez sobre este tema aumenta año tras año, alcanzando en esta ocasión al 31% de la población. El médico se consolida como la principal fuente de consulta a la que recurren en un 42% de las ocasiones y el farmacéutico aumenta su posicionamiento como la segunda fuente de asesoramiento a la que acude el ciudadano.

Como consecuencia de la importancia que los profesionales sanitarios tienen en la labor de prescripción, SIGRE ha iniciado una campaña denominada “receta salud + receta medio ambiente”, en la que el colectivo médico y de enfermería se implican en el asesoramiento a sus pacientes.

Reino Unido: NICE, tras seis años de consultas, publica la guía para el tratamiento de la osteoporosis

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Zosia Kmietowicz, NICE publishes osteoporosis guidance after more than six years of consultation, *BMJ* 2008;337:a2397.

NICE ha publicado las guías para la prevención primaria y secundaria de fracturas por osteoporosis en las mujeres postmenopáusicas. La guía ofrece varias recomendaciones que dependen de la edad, la densidad de los huesos, y los factores de riesgo de fractura que tiene la paciente, incluyendo los indicadores de fragilidad ósea.

Como primera opción de tratamiento para la prevención primaria en mujeres de 70 años y más que tienen un diagnóstico de osteoporosis y que tienen un factor de riesgo clínico, recomienda el uso de ácido alendrónico.

NICE utiliza como criterio diagnóstico una T de -2,5 o inferior pero dice que se puede asumir que las mujeres mayores de 75 años con dos o más factores de riesgo de fractura o baja densidad ósea tienen osteoporosis.

Los factores de riesgo de osteoporosis se definen como: historia familiar de fractura de cadera, ingesta mínima de cuatro bebidas alcohólicas diarias, y artritis reumatoidea. Como indicadores de baja densidad ósea se incluyen, un índice de masa corporal $<22\text{Kg/m}^2$, menopausia no tratada, y problemas de salud como espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, y problemas ocasionados por la inmovilidad prolongada.

Cuando las mujeres no pueden consumir alendronato recomienda risedronato de sodio o etidronato disódico, y como tratamiento de tercera línea, cuando los otros tratamientos están contraindicados o no los tolera la paciente, el ranelato de estroncio.

Para las mujeres que han sufrido una fractura y tienen un diagnóstico de osteoporosis, el tratamiento de tercera línea cuando no se puede utilizar ácido alendrónico u otros bifosfonatos, es el raloxifeno con ranelato de estroncio. La teriparatida solo se recomienda cuando fallan todos los otros tratamientos para la prevención secundaria.

La teriparatida también puede utilizarse en mujeres que han sufrido una fractura mientras estaban en tratamiento durante al menos un año con ácido alendrónico, risedronato, o etidronato y seguían perdiendo masa ósea.

Esta guía no está libre de críticas. Algunos se quejan de que no incluye a los hombres, ni a las personas cuya densidad ósea se ha visto afectada por el consumo de esteroides. Otros piensan que es una guía demasiado compleja, inflexible y no es ética.

La farmacéutica Servier, que produce el ranelato de estroncio, está llevando a NICE a revisión judicial con la intención de obligar a que haya mayor flexibilidad en la elección de los tratamientos. La guía está disponible en www.nice.org.uk

Unión Europea: Sildenafil (Viagra), 50mg, sigue de momento bajo prescripción médica

EMA / Blog Hemos leído, 21 de noviembre de 2008.

La agencia europea EMA informa que ha archivado la solicitud que presentó Pfizer para cambiar la clasificación de Viagra (sildenafil) 50mg, de medicamento bajo supervisión médica a medicamento de dispensación sin prescripción (OTC) [a].

Al parecer, el propio laboratorio ha decidido retirar la solicitud tras considerar los reparos y la preocupación que había expresado inicialmente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CMHP) sobre la disminución de la supervisión médica y el potencial abuso que podría producirse por parte de algunos usuarios.

La nota hecha pública anuncia que en breve editará el informe que ha elaborado hasta la fecha y la carta remitida por la compañía retirando su solicitud.

Así pues, por el momento, Pfizer abandona su intención de comercializar el Viagra como medicamento OTC.

Nota de los editores:

- a. La nota de EMA, “Pfizer withdraws its application to change the marketing authorisation for Viagra 50 mg (sildenafil) from prescription-only to non-prescription” se puede consultar en:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/viagra/61912208en.pdf>

Estados Unidos

Prescripción para indicaciones no aprobadas (“off-label”), necesidades de investigación y la FDA

Editado por Boletín Fármacos

Muchos fármacos se recetan para problemas de salud para los que no han sido aprobados, y es lo que se conoce como uso “off-label”. En EE.UU. el 21% de las prescripciones que se emitieron entre 2002 y 2003 eran para indicaciones para las que no se habían aprobado, y el 73% de estas prescripciones no se justificaban desde el punto de vista científico.

Utilizando las bases de datos de prescripciones realizadas por médicos en práctica privada, Walton et al. [1] se propusieron construir una lista prioridades de investigación de los medicamentos que se prescriben off-label. Para establecer las prioridades tuvieron en cuenta tres factores: a. la estimación de prescripciones off label que se hicieron sin que hubiera evidencia científica, b. la seguridad de los medicamentos, y c. el costo y las condiciones del mercado. Los autores estimaron el número de recetas off-label por tipo de de indicación que se hicieron en EE.UU. entre el uno de enero de 2005 y el 30 de junio de 2007 y luego las categorizaron según la calidad de la información científica existente. El modelo de análisis que utilizaron para establecer las prioridades de investigación también incluyó información sobre la presencia de recuadros de caja negra en el etiquetado, alertas de seguridad, costo del medicamento, fecha de comercialización, y gastos en promoción.

Los autores documentaron que muchas de las recetas off-label se emiten sin que haya información científica que sustente la práctica, especialmente en el caso de antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos-sedantes. Los autores recomendaron estudiar los siguientes medicamentos quetiapina (antipsicótico), warfarina (anticoagulante), escitalopram (antidepresivo), risperidona (antipsicótico), montelukast (para el asma), bupropión (antidepresivo), sertralina (antidepresivo), venlafaxina (antidepresivo),

celecoxib (antiinflamatorio), lisinopril (antihipertensivo), duloxetina (antidepresivo), trazodone (antidepresivo), olanzapina (antipsicótico), y epoetina alfa (para elevar el hematocrito).

La mayor parte de las veces se prescriben medicamentos off-label para patologías que no tienen tratamientos aceptables y/o eficaces. El 76% de las prescripciones de quetiapina, un antipsicótico, son para usos no aprobados. La quetiapina es cara (en EE.UU. cuesta US\$207 por receta), y cuenta con una advertencia de caja negra.

Según Randall Stafford, profesor asociado del Stanford Prevention Reserach Center e investigador principal del estudio, dijo que “cuando el volumen de los usos no aprobados es tan grande como el que hemos detectado, sugiere que las compañías farmacéuticas los facilitan”. “Muchos pacientes y médicos asumen que la FDA ha examinado con lupa todas las formas en la que un fármaco se puede usar, pero sólo han analizado aquellas que se han presentado para el proceso de aprobación”, añade Stafford. Las farmacéuticas, sostiene, pueden considerar demasiado arriesgado invertir en probar nuevos usos, especialmente cuando su producto ya se utiliza. Si se diera el caso de que la FDA rechazara ese uso, la compañía perdería mucho dinero [2].

En respuesta al informe, Abigail Baron, vocera de AstraZeneca dijo que la compañía no promueve el uso off-label de la quetiapina (Seroquel). Desde 2006 y hasta hace poco las compañías farmacéuticas no podían promover medicamentos para usos no aprobados pero los visitantes médicos podían informar a los médicos sobre publicaciones que apoyasen la prescripción “off-label” de estos productos [3].

El 14 de enero de 2009, la FDA finalizó las guías que permitirán que la industria farmacéutica y los productores de tecnología médica vuelvan a poder entregar separatas de artículos en los que se discuta la utilización off-label de sus

productos. Estas guías se habían publicado como borrador en febrero de 2008. Esta práctica había estado autorizada pero el permiso legal había caducado en el 2006 [4].

Las guías especifican que los representantes no podrán discutir el artículo con los médicos, y que las separatas deben ser de artículos publicados en revistas que cuentan con revisión por pares, no pueden ser suplementos pagados por la industria, y deben incluir en forma visible una nota diciendo que esos usos no han sido aprobados por la FDA.

Muchos se oponen a que se adopte esta medida porque permitirá que las compañías hagan publicidad de medicamentos para usos no aprobados.

Referencias:

1. Walton SM et al., Prioritizing Future Research on Off-Label Prescribing: Results of a Quantitative Evaluation, *Pharmacotherapy* 2008;28:1443-1452.
2. De Martos C, 14 fármacos fuera de los criterios científicos, *El Mundo.es*, 25 de noviembre de 2008.
3. Salyann Boyles (reviewed By Louise Chang), 'Off-Label Drug Use Is Common. Report ID's 14 Drugs Prescribed for Conditions for Which They Are Not Approved by the FDA, *WebMD Health News*, 24 de noviembre de 2008.
4. FDA. 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 US. January 2009. Disponible en: <http://www.fda.gov/oc/op/goodreprint.html>.

Un panel de expertos alerta a la FDA sobre el uso frecuente de antipsicóticos en pediatría

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Panel of experts warns FDA of frequent use of antipsychotics in children, *Kaiser Daily Health Policy Report*, 19 de noviembre de 2008

Según The New York Times, un panel de expertos le dijo a la FDA que algunos antipsicóticos se están prescribiendo a los niños con demasiada frecuencia. La FDA había convocado al panel para que aprobase la estrategia de monitoreo de la seguridad de los antipsicóticos Risperdal (risperidona, de J&J) y Zyprexa (olanzapina, de Eli Lilly) en niños, y apoyara el esfuerzo que se estaba haciendo para destacar los riesgos de estos medicamentos. Los niños son especialmente susceptibles a los efectos secundarios de estos medicamentos. El panel no aprobó las propuestas de la FDA.

Las tasas de prescripción de antipsicóticos atípicos – Risperdal (risperidona), Zyprexa (olanzapina), Abilify (aripiprazol), Geodon (ziprasidona), y Seroquel (quetiapina)- son cinco veces superiores entre los niños que hace 15 años. Los médicos los están recetando para tratar una multitud de problemas, incluyendo indicaciones para los que no han sido aprobados. Este aumento de prescripciones

se debe en parte a la moda de diagnosticar trastorno bipolar infantil.

Una buena parte de la discusión del panel involucró a risperidona. Hay más de 389.000 niños y adolescentes en tratamiento con este producto, y 240.000 son menores de 12 años. Muchos lo utilizan para tratar trastornos de atención, aunque la FDA no lo ha aprobado para estos problemas.

Los efectos secundarios de risperidona son: aumento de peso, trastorno metabólico y tics musculares que pueden convertirse en crónicos. Entre el 2003 y el primer trimestre de 2008, 1.207 niños experimentaron efectos adversos, y 31 murieron. Al menos 11 de los que murieron estaban tomando risperidona para una indicación no aprobada por la FDA.

Los médicos deben prestar mejor atención al perfil de seguridad de estos medicamentos antes de prescribirlos.

Merck solicita aprobación de Gardasil (vacuna para HPV) en niños

Resumido de: *AIS Perú*, enero 2009.

Pese al cuestionamiento de la vacuna Gardasil y los programas de vacunación para la prevención de cáncer de cuello uterino en niñas, ahora la farmacéutica Merck está solicitando ampliar el uso de su vacuna a niños y jóvenes de edades entre 9 a 26 años para la prevención de las verrugas genitales y otras lesiones. Así lo informó Mike Huckman reportero de CNBC's.

Merck también ha solicitado a la FDA ampliar el uso de Gardasil a las mujeres de edades entre 27 a 45 años.

Esto sucede mientras científicos alemanes han solicitado la reevaluación de la información y las políticas sobre la vacunación de niñas contra el VPH (Papiloma Virus Humano). La base de esta solicitud sería la mala percepción de la información respecto a la eficacia de la vacuna; asimismo, investigadores de Harvard sugieren que el costo beneficio de la vacuna no vale la pena (\$360 la vacuna), por la probabilidad de exposición al virus en el momento de la vacunación.

Extraído de las siguientes fuentes:

- <http://blogs.wsj.com/health/2009/01/05/merck-seeks-fda-approval-for-gardasil-in-boys/>
- <http://www.cnbc.com/id/2850641>

Solicitud de los científicos alemanes para reevaluar la vacuna:

- http://www.uni-bielefeld.de/gesundhw/ag3/downloads/Statement_HPv-vaccine.pdf

La propaganda dirigida al consumidor pierde interés entre los consumidores ¿Viagra? ¿Lunesta? Según un estudio, solo una porción de pacientes pide los medicamentos por su nombre

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Alexander B, Direct-to-Consumer Drug Ads Losing Their Punch, Viagra? Lunesta? Only a fraction of patients request by name, study says, *MSNBC.com*, 12 de enero de 2009.

Los anuncios que se ven en televisión harían pensar que EE.UU. sufre una crisis epidémica de síndromes de colon irritable, genitales que no funcionan e insomnio. La industria farmacéutica se gasta anualmente miles de millones de dólares para informarnos de estos y otros problemas.

Sin embargo, un estudio reciente demuestra que la propaganda dirigida al consumidor sobre estos productos no tiene el impacto que se esperaba. Son malas noticias para la industria farmacéutica y para los medios de comunicación con los que contratan para hacer su propaganda.

Según un estudio publicado en *Annals of Family Medicine* solo el 3,5% de los pacientes que en el estado de Colorado acudieron a consulta en los servicios públicos de salud o a las oficinas de un grupo de médicos privados solicitó un medicamento por su nombre de marca. Esto es la mitad de lo que se había informado en un estudio similar que se realizó en 2003.

La publicidad sobre medicamentos de venta con receta ha sido controversial desde que en 1997 el gobierno flexibilizó las restricciones en los anuncios. Desde entonces el gasto en publicidad ha crecido enormemente en los dos países en donde está permitida: Nueva Zelanda y EE.UU. Según una empresa que hace estudios de marketing, TNS Media Intelligence, se gastan unos US\$5.000 millones anuales, aunque a partir de 2007 empezó a disminuir un poco.

Al mismo tiempo también ha crecido mucho el debate alrededor de este tema. Las compañías farmacéuticas dicen que los anuncios son un servicio público importante porque alertan a los espectadores sobre posibles problemas de salud que no les han sido diagnosticados y para los que no reciben tratamiento. Por otra parte, algunos médicos y promotores de la salud dicen que solo sirven para que los pacientes insistan en que quieren medicamentos innecesarios e incluso inefectivos en lugar de hacer ajustes a su estilo de vida, lo que podría resultar en que no necesitaran medicamentos.

Este estudio apoya ambas posiciones. Se incluyeron 22 clínicas de atención primaria y se aplicaron encuestas en 1.647 consultas médicas. Durante estas consultas solo 58, o el 3,5% de los pacientes solicitaron un medicamento por su nombre; y si se tienen en cuenta los medicamentos que se habían anunciado en los últimos años el número es todavía menor: 43 pacientes, 2,6% de las consultas.

Es importante notar que cuando el paciente solicitó un medicamento por su nombre, no coincidía con el medicamento de preferencia del médico. A pesar de esto, en

la mitad de los casos, el médico recetó lo que el paciente había solicitado. Aparentemente esto no tiene connotaciones negativas; los médicos dijeron que el efecto de la solicitud del paciente fue neutral o positivo el 90% de las veces.

El investigador principal, Dr. Bennett Parnes, de la Universidad de Colorado, describió los resultados como sorprendentes; y puntualizó que cuando el paciente solicitaba un medicamento concreto se habría la oportunidad de educarlo sobre el tema.

La Dra. Lisa Schwartz, de la Universidad de Dartmouth y experta en publicidad de medicamentos, dijo que la población incluida en este estudio es primordialmente de clase socioeconómica baja y quizás no es la mejor manera de medir el problema. Los centros en donde se realizó el estudio suelen tener un formulario limitado y los pacientes podrían no haber estado expuestos a anuncios de medicamentos. Según ella lo importante sería saber si los pacientes que solicitan medicamentos saben lo que están pidiendo. Muchos de los anuncios no incluyen suficiente información, dijo.

Por ejemplo, Lunesta a los seis meses de tratamiento solo permite que el paciente se duerma 15 minutos antes y alarga el sueño 37 minutos por noche, dijo; y añadió “los pacientes tienen que tener acceso a este tipo de información para poder tomar una decisión.”

El Dr. Parnes piensa que la reducción en la proporción de pacientes que solicitan medicamentos podría deberse a que ni los médicos ni los pacientes hacen caso de los anuncios. A esto hubiera podido contribuir el escándalo Vioxx.

También parecería que la naturaleza de los anuncios ha cambiado. Ahora hay más anuncios para medicamentos extremadamente caros como Humira (adalimumab), un medicamento para la artritis reumatoidea, y para enfermedades menos comunes.

No se espera que este estudio calme a los que abogan porque se prohíba la propaganda al consumidor de medicamentos de venta con receta (DTCA), porque los anuncios están sesgados y tienden a medicalizar problemas que se solucionarían con cambios de comportamiento.

La FDA critica la información farmacológica para los consumidores

Editado por Boletín Fármacos de: *HealthDay* (traducido por Dr. Tango), 16 de diciembre de 2008.

La información impresa para el consumidor que acompaña a los nuevos fármacos es con frecuencia difícil de leer o comprender, afirmó la FDA.

En un nuevo informe [a], la FDA afirmó que la “información de medicamentos para el consumidor”, que tiene la finalidad de aclarar el uso apropiado y los riesgos de los fármacos, no cumplía con el objetivo ordenado por el

Congreso de que el 95% de todas las nuevas recetas se vean acompañadas por guías útiles.

“El estudio revela que los consumidores no están obteniendo de manera constante la información que necesitan para el uso seguro y eficaz de medicamentos recetados”, afirmó durante una teleconferencia el Dr. Paul Seligman, Director Asociado de Políticas de Seguridad y Comunicación del Centro para Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA.

“El sistema actual ha tenido más de una década para hacer lo correcto”, enfatizó Seligman. “Llegó el momento de probar un método distinto con mayores probabilidades de éxito”.

En 1996, el Congreso estipuló que el 95% de todas las recetas nuevas que provenían de farmacias fueran acompañadas por información útil para el consumidor sobre el medicamento para 2006.

El nuevo informe advirtió que la mayoría de los consumidores (94%) recibió folletos adjuntos a la receta o dentro de la bolsa. Pero apenas tres cuartas partes de esta información cumplían con los criterios mínimos de utilidad, según el informe.

La FDA considera que la información es útil si es científicamente precisa, no tiene sesgos y es presentada en un formato legible y fácil de comprender. La información debe incluir el nombre del fármaco, cómo debe ser usado, las reacciones adversas potenciales, y un recordatorio que estimule a los pacientes a hablar con su médico. También debe informar a los consumidores sobre cómo saber si el fármaco es eficaz y en qué situaciones no debe ser usado.

El estudio encontró que menos de uno de cada diez folletos cumplía con los criterios de legibilidad e inteligibilidad, señaló Seligman. “Los folletos para el mismo fármaco variaban desde apenas 33 palabras hasta 2.400 palabras, dependiendo de la farmacia en que se distribuía la información”, apuntó.

Los investigadores evaluaron la información para el consumidor ofrecida por 284 farmacias para dos fármacos, la metformina, un medicamento antidiabético usado para reducir el azúcar en sangre, y el lisinopril (Prinivil), un medicamento para la presión arterial alta.

Seligman aseguró que ha habido ciertas mejoras desde el último estudio de la FDA, llevado a cabo en 2001, que encontró que el 89% de los pacientes recibían información escrita con sus nuevas recetas. Pero solo alrededor del 50% de la información cumplía con los estándares mínimos de utilidad para el consumidor.

Para resolver estos problemas, el Comité Asesor de Comunicación del Riesgo de la FDA tendrá una reunión pública a principios de 2009 para discutir los hallazgos del estudio. La agencia también creará un sitio web donde el público pueda comentar sobre el estudio y ofrecer

sugerencias sobre maneras de proveer una mejor información con las recetas.

El estudio fue llevado a cabo por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Florida, bajo un contrato con la FDA por US\$350.000.

Más información en:

<http://www.fda.gov/cder/news/CMI/default.htm>

Nota de los editores:

a. El informe se titula “Expert and Consumer Evaluation of Consumer Medication Information. 2008” y está disponible en:

http://www.fda.gov/cder/news/CMI/final_report.pdf (50

pág.). Un resumen se puede consultar en:

http://www.fda.gov/cder/news/CMI/executive_summary.pdf

(4 págs.)

La prescripción de los tratamientos placebos. Resultados de una encuesta nacional de internistas y reumatólogos de EE.UU.

Tilburt JC et al., Prescribing “placebo treatments”: Results of national survey of US internists and rheumatologists, *BMJ* 2008; 337: a1938

Artículo completo disponible en:

http://www.bmj.com/cgi/content/full/337/oct23_2/a1938

De la lista de médicos de la Asociación Médica Americana los autores seleccionaron al hacer 600 internistas y 600 reumatólogos a los que se les envió el cuestionario por correo en junio de 2007. A los que no respondieron a la primera invitación se les envió un recordatorio seis semanas después. En total respondieron 679 (57% de la muestra de los cuales 334 eran internistas y el resto reumatólogos).

Dado que el término placebo puede tener connotaciones negativas, el cuestionario empezó con preguntas que no usaban ese término y con casos hipotéticos en los que se explicaba que el uso de sustancias tales como pastillas de dextrosa había producido resultados más favorables que el no-tratamiento en ensayos clínicos. El objetivo era evitar preguntas directas que pudieran obtener respuestas sesgadas

Para los autores: “El concepto de tratamiento placebo es complicado y no siempre claro, de momento no existe una definición estándar. Tratamientos placebo incluyen agentes “inertes” que no tienen o tienen muy poca actividad farmacológica, por ejemplo píldoras de azúcar e inyecciones salinas que se da para promover una expectativa positiva sobre la resolución del problema; también incluyen; también incluyen agentes fisiológicamente activos tales como vitaminas o antibióticos que los médicos prescriben solamente o primordialmente para promover efectos psicológicos positivos. Incluso, los médicos pueden recomendar un tratamiento “activos” para obtener un posible efecto farmacológico y al mismo tiempo una respuesta placebo. Dadas estas y otras dificultades terminológicas, para efectos de nuestro estudio, hemos

definido “tratamiento placebo” aquel tratamiento cuyos beneficios (en la opinión del médico) derivan de las expectativas positivas del paciente y no del mecanismo fisiológico del mismo tratamiento”.

Es importante para entender las limitaciones del estudio tener en cuenta la definición de placebo que han usado los autores y saber que entre un 30 y 60% de los medicamentos tienen la capacidad de producir efecto placebo [a]. Para poder interpretar los resultados también es necesario tener un conocimiento más detallado de la información que se presenta en el artículo sobre el cuestionario utilizado en el estudio.

El 46% de los médicos respondieron que por lo menos dos o tres veces al mes recomendaban un tratamiento principalmente para promover las expectativas de los pacientes. Los médicos no encontraron ningún problema ética con esta conducta y un 62% indicaron que la recomendación de este tratamiento era obligatoria o permisible.

Llama la atención el cambio en el tipo de sustancias empleadas, preocupante en algunos casos, según apunta el estudio. Frente al ínfimo porcentaje que emplea las clásicas píldoras de azúcar (3%), llama la atención la prescripción de antibióticos (13%) y sedantes (13%), que pueden tener importantes consecuencias negativas para los pacientes y la salud pública. El uso de analgésicos (41%) y vitaminas

(38%), dada su “relativa inocuidad”, preocupa menos a los investigadores.

Los autores concluyen que el debate ético de cuando o bajo qué circunstancias recomendar o prescribir tratamientos placebo es apropiado sigue abierto.

Nota de los editores:

a. El diccionario de Tomás D. Arias (Glosario de medicamentos. Desarrollo, evaluación y uso. Washington CD: Organización Panamericana de la Salud; 1999) define placebo y efecto placebo en los siguientes términos:

Placebo: (1) Sustancia inerte, como la lactosa, usado como medicamento supuesto. El placebo no tiene actividad farmacológica inherente, pero puede producir una respuesta farmacológica por los efectos de sugestión asociados con su administración. (2) Sustancia con actividad farmacológica, por ejemplo, una vitamina, usada con una finalidad terapéutica no relacionada con sus efectos farmacológicos conocidos (por ejemplo, como analgésico o antiemético).

Efecto Placebo: un efecto clínico beneficioso o adverso no explicable a través de mecanismos físicos, biológicos, farmacológicos o terapéuticos conocidos y que se produce como resultado de una intervención médica, por ejemplo, la administración de una sustancia farmacológicamente inactiva (placebo). Puede consistir, en distintas situaciones y circunstancias, entre el 30 y el 60% del efecto usualmente obtenido por la administración de un medicamento que posee actividad farmacológica o cualquier otra intervención apropiada.

Australia

La prescripción de antidepresivos a niños y bebés

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Bruderlin-Nelson C, Antidepressants prescribed to children, babies, *Fierce Pharma*, 3 de diciembre de 2008.

Según The Australian, el año pasado se recetaron antidepresivos a casi 4.000 niños australianos menores de 10 años, a pesar de que Australia no ha aprobado el uso de antidepresivos ni en niños ni en adolescentes. De esos, 553 tenían menos de 5 años y 48 eran bebés.

Los datos se extrajeron del Pharmaceutical Benefits Schedule que tiene información sobre los pacientes que reciben medicamentos subsidiados. Los médicos prescriben la mayoría de los antidepresivos en las consultas privadas.

Estos medicamentos no deben prescribirse en menores de 18 años, tal como dice la etiqueta. Sin embargo, muchos médicos ignoran las etiquetas y prescriben libremente.

Generales

Aprotinina y antifibrinolíticos derivados de la lisina

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Henry D et al., The safety of aprotinin and lysine-derived antifibrinolytic drugs in cardiac surgery: a meta-analysis, *CMAJ* 2009;180(2):183-193.

Aprotinina (Trasydol) ha estado en el mercado desde 1987 y se utiliza para limitar el sangrado en los pacientes que se someten a cirugía y fue retirado del mercado de EE.UU. en 2007. Aunque la aprotinina es en cierto modo más efectiva para controlar la pérdida de sangre y las transfusiones que los

análogos de la lisina, su mayor riesgo de muerte y elevado precio era un impedimento para su uso.

A principios de 2008, el NEJM publicó los resultados del estudio BART (Conservación de la sangre mediante el uso de antifibrinolíticos en un ensayo aleatorio). Ese estudio encontró que los pacientes tratados con aprotinina eran 53% más propensos a morir que los tratados con dos medicamentos similares, Cyklokapron (ácido tranexámico) y Amicar (ácido aminocapróico). Las tasas de mortalidad fueron de 6, 3,9 y 4%, respectivamente. Debido al riesgo

significativo de muerte asociado con Trasylol, el estudio BART se suspendió en octubre de 2007, antes de la fecha prevista para su finalización.

Los autores de este estudio, preocupados por la controversia que se había generado alrededor de este medicamento, decidieron actualizar su revisión Cochrane que comparaba los riesgos y beneficios de la aprotinina versus los análogos de la lisina: ácido tranexámico y ácido epsilon-aminocapróico. Para ello identificaron todos los ensayos clínicos que incluyeron el uso de antifibrinolíticos en adultos a los que se les iba practicar cirugía que se realizaron hasta enero 2008.

Se identificaron 49 ensayos que involucraron a 7.439 pacientes entre los cuales se produjeron 182 muertes. Los autores no pudieron documentar que la aprotinina aumentara el riesgo de infarto de miocardio comparado con los análogos de la lisina. Al comparar con placebo o con no aplicar ningún tratamiento, los tres medicamentos redujeron la necesidad de hacer una transfusión de hematies. El riesgo relativo (RR) de transfusión con el uso de aprotinina fue 0,66 (IC95%: 0,61-0,72), para el ácido tranexámico fue 0,70 (IC95%: 0,61-0,80) y para el ácido epsilon-aminocapróico 0,75 (IC95%: 0,58-0,96). La aprotinina también redujo el riesgo de tener que volver a intervenir por sangrado (RR=0,48, IC95%: 0,34-0,67).

La aprotinina tuvo una tendencia a asociarse con un riesgo más elevado muerte y no presentó ningún beneficio adicional. En la cirugía cardiaca se debe utilizar el ácido tranexámico o el ácido epsilon-aminocapróico.

Rotigotina: Enfermedad de Parkinson. Un paso atrás

Traducido por Boletín Fármacos de: Rotigotine. Parkinson's disease: a step backward, *Rev. Prescrire* 2007;27(288):729-1/729-5.

No aceptable

En un ensayo clínico en pacientes con enfermedad de Parkinson en estadio inicial, los parches transdérmicos de rotigotina resultaron menos efectivos que ropinirol por vía oral.

En otro ensayo clínico, rotigotina no resultó más efectivo que pramipexol en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzado. La administración transdérmica no previene los efectos adversos sistémicos de rotigotina y presenta el riesgo adicional de reacciones locales. Asimismo, la dosis terapéutica es más difícil de ajustar. Los pacientes con enfermedad de Parkinson, independientemente de su estadio, deben ser bien asesorados para continuar con el uso de los agonistas dopaminérgicos orales como bromocriptina.

Para la enfermedad de Parkinson en su estadio inicial, los agonistas dopaminérgicos como bromocriptina constituyen el tratamiento de primera línea como monoterapia aplicada para aplazar el tratamiento con levodopa. En los estadios más avanzados, los agonistas dopaminérgicos se

administran en combinación con levodopa con el fin de reducir las complicaciones motoras.

Rotigotina (Neupro®, de Schwarz Pharma / UCB), un agonista dopaminérgico, está químicamente relacionado con la dopamina. Se presenta en forma de parches transdérmicos, ya que la administración oral se ve afectada por un intenso efecto de primer paso hepático.

En los estadios iniciales de la enfermedad, el principal ensayo de doble ciego, controlado con placebo, comparó rotigotina transdérmica con ropinirol (otro agonista dopaminérgico) en 561 pacientes que recibieron tratamiento durante nueve meses. Este ensayo mostró que rotigotina era más efectivo que el placebo pero menos efectivo que ropinirol, a pesar de que las dosis se ajustaban en forma individual para obtener la mayor eficacia posible.

En los estadios avanzados, rotigotina no resultó más efectivo que pramipexol (otro agonista dopaminérgico) a la hora de reducir la duración de los periodos "off", cuando se administró en combinación con levodopa en un ensayo de doble ciego en el que se incluyeron 506 pacientes.

Los efectos adversos sistémicos conocidos de los agonistas dopaminérgicos tuvieron una frecuencia similar con ropinirol y rotigotina durante estos ensayos. Los parches de rotigotina también produjeron irritación local en aproximadamente un tercio de los pacientes.

El tratamiento transdérmico con rotigotina es algo complicado al inicio del tratamiento, puesto que requiere el ajuste gradual de la dosis en cada paciente.

En términos de eficacia, efectos adversos o comodidad, rotigotina es inferior a ropinirol en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en estadio inicial y no es mejor que pramipexol en los estadios avanzados. Los pacientes con Parkinson, independientemente de su estadio, deberían continuar el tratamiento oral con un agonista dopaminérgico como bromocriptina.

Aliskiren: Hipertensión arterial: no hay evidencia de eficacia clínica

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(290):885-888.

Resumen

- El tratamiento farmacológico de la hipertensión arterial se basa en fármacos antihipertensivos de eficacia probada sobre los criterios de valoración de morbilidad y/o mortalidad.
- Aliskiren es el primer inhibidor de la renina que llega al mercado.
- No se han publicado ensayos clínicos sobre aliskiren que incluyan criterios de valoración clínicos. Cinco ensayos controlados con placebo, de doble ciego y a

corto plazo (8 semanas) mostraron un efecto moderado sobre la tensión arterial. Este efecto no era superior al de otros fármacos antihipertensivos con los que se comparó el aliskiren: hidroclorotiazida, amlodipino, irbesartán, losartán, valsartán, lisinopril y ramipril.

- Al combinarse con otro fármaco antihipertensivo, aliskiren aporta un efecto discreto o nulo adicional sobre la tensión arterial. En particular, no hay evidencias firmes de que la adición de aliskiren a la terapia con amlodipino 5 mg/día sea más efectiva que la terapia con amlodipino 10mg/día.
- No se ha probado aliskiren en pacientes con hipertensión renovascular o hipertensión grave, pero los datos farmacológicos sugieren que aliskiren podría ser menos efectivo en estos pacientes.
- En general, el perfil de efectos adversos no parece que sea mejor que el de otros fármacos antihipertensivos. Aliskiren favorece la aparición de angioedema, tos, diarrea y dolor abdominal, hiperurinemia, ataques de gota, cálculos renales y erupción cutánea. La farmacovigilancia debería centrarse específicamente en ciertos efectos adversos conocidos de otros fármacos que actúan sobre el eje renina-angiotensina, como angioedema, trastornos musculares y anemia, aunque se han observado pocos casos con aliskiren durante los ensayos clínicos.
- Aliskiren está contraindicado durante el embarazo, al igual que otros fármacos antihipertensivos que actúan sobre el eje renina-angiotensina.
- En la práctica, resulta más adecuado no utilizar aliskiren para el tratamiento de pacientes con hipertensión, ya que se disponen de fármacos antihipertensivos con un perfil sometido a una evaluación más completa y con un seguimiento más longevo.

Nada nuevo

Aliskiren no ha sido evaluado en términos de resultados clínicos relevantes en pacientes con hipertensión. Resulta más adecuado emplear fármacos antihipertensivos que hayan sido evaluados con mayor minuciosidad y que tengan perfiles de efectos adversos confirmados a largo plazo.

Ácido carglúmico: Progreso confirmado en un trastorno raro del metabolismo de la urea

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007; 27 (290):893-894

Resumen

- La deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa es un raro trastorno congénito que causa comas hiperamonémicos, que producen trastornos neurológicos graves y que normalmente provocan el fallecimiento del paciente durante la infancia.

- El ácido carglúmico es el primer fármaco que se emplea como terapia de sustitución. Los datos disponibles en el año 2003 muestran efectos beneficiosos sobre el crecimiento y el desarrollo psicomotor.
- En el año 2007, unos 20 pacientes que recibieron tratamiento con ácido carglúmico para la deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa, en la mitad de los casos durante al menos 5 años, continúan con vida. Su desarrollo fue normal cuando se inició el tratamiento antes de la aparición de las complicaciones.
- No se han observado efectos adversos graves.
- En la práctica, aunque este tratamiento debe tomarse durante toda la vida, el ácido carglúmico representa un avance importante para los pacientes con deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa.

Bravo

Si no se trata, la deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa produce trastornos neurológicos graves. Ahora, gracias a la terapia de sustitución con ácido carglúmico, unos 20 pacientes siguen con vida después de 5 años de tratamiento y tienen un desarrollo psicomotor normal. Los efectos adversos son leves. Este fármaco representa un paso adelante importante.

Pomada de gliceril trinitrato al 0,4%: No es útil en el tratamiento de las fisuras anales

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(290):889-1/889-3.

Resumen

- Las fisuras anales son muy dolorosas pero a menudo sanan de forma espontánea. Tras descartar otros diagnósticos, pueden probarse varios tratamientos a la espera de que las fisuras sanen: baños de asiento con agua tibia, anestésicos locales y la ingesta adecuada de fibra y fluidos.
- La evaluación clínica de la pomada de gliceril trinitrato al 0,4%, un derivado de los nitratos, se basa principalmente en un ensayo de doble ciego en el que se comparó el fármaco con excipientes en 193 adultos con fisuras anales “crónicas”. Este ensayo clínico no demostró un efecto analgésico clínicamente relevante del gliceril trinitrato al 0,4% con solamente una diferencia de 3 mm en comparación con los excipientes en una escala de evaluación del dolor de 100 mm. En otro ensayo que incluyó 229 pacientes, ni gliceril trinitrato al 0,2% ni el de 0.4% fueron más efectivos sobre el dolor que el placebo.
- Otro ensayo controlado con placebo, que incluyó 304 adultos que recibieron tratamiento durante 8 semanas, no mostró eficacia de varias dosis de gliceril trinitrato en comparación con los excipientes para la cura de las fisuras anales.

- El efecto adverso más frecuente, como cabría esperar de un derivado de los nitratos, es la cefalea, que afecta a aproximadamente a dos tercios de los pacientes y que resulta severa en el 20% de los casos. La aparición súbita de hipotensión supone un riesgo durante el tratamiento concomitante con otros fármacos vasodilatadores.
- No se dispone de datos sobre mujeres embarazadas expuestas a gliceril trinitrato.
- En resumen, la pomada de gliceril trinitrato al 0,4% no reduce el dolor relacionado con las fisuras anales crónicas, pero conlleva un riesgo de cefaleas que en ocasiones pueden ser severas. Resulta más adecuado continuar el uso de tratamientos simples y no agresivos.

No aceptable

En pacientes con fisuras anales crónicas, la pomada de gliceril trinitrato al 0,4% no es mejor que el placebo en términos de tiempo de curación o alivio del dolor. La aparición de cefalea es muy frecuente y en ocasiones puede ser severa. Dado que el balance riesgo-beneficio es desfavorable, resulta más adecuado continuar con los tratamientos simples y no agresivos.

Las fisuras anales son dolorosas, especialmente durante la defecación, pero generalmente sanan de forma espontánea en menos de 6 semanas. Pueden probarse varios tratamientos, comenzando con aquellos que no dañan la mucosa rectal: baños de asiento con agua tibia, ingesta de fibra y fluidos para ablandar las heces y los anestésicos locales.

Actualmente se comercializa en Francia una pomada a base de gliceril trinitrato, un derivado de los nitratos, para el alivio del dolor asociado con las fisuras anales crónicas en adultos (Rectogesic®, Prostrakan).

Sin eficacia probada

La evaluación clínica incluye tres ensayos aleatorizados de doble ciego de la pomada de gliceril trinitrato en comparación con los excipientes. Únicamente 19 pacientes con más de 65 años participaron en los ensayos previos a la aprobación [1].

Sin efecto analgésico. El ensayo aleatorizado principal, con una duración de 8 semanas que incluyó a 193 adultos, comparó la pomada de gliceril trinitrato al 0,4% aplicada dos veces al día con excipientes [1]. Los pacientes que se incluyeron en el estudio presentaban fisuras anales crónicas y una puntuación del dolor de al menos 35mm en una escala análoga visual de 100mm. Se permitieron los suplementos dietéticos de fibra. El criterio de valoración primario fue el cambio de la puntuación del dolor anal después de tres semanas. Los pacientes evaluaron el dolor cada día.

Después de 21 días, el dolor se redujo en una media de 28mm en el grupo de gliceril trinitrato al 0,4% y en 25mm en el grupo tratado con excipientes. Aunque de significancia estadística ($p = 0,0498$), esta diferencia de 3mm carece de

relevancia clínica [1], especialmente cuando el consumo de paracetamol fue superior en el grupo gliceril trinitrato [1].

La tasa de curación a las 8 semanas no difirió de forma significativa entre los grupos: 63% de pacientes en el grupo de los excipientes frente al 69% de los pacientes que utilizaron la pomada de gliceril trinitrato al 0,4% [1].

Un ensayo aleatorizado, con una duración de 8 semanas y 229 pacientes adultos participantes, comparó la pomada de gliceril trinitrato al 0,2% con la pomada de gliceril trinitrato al 0,4%, aplicadas dos veces al día, en comparación con los excipientes [1]. El criterio de valoración principal fue el cambio en una escala de evaluación del dolor análoga visual después de 8 semanas. No hubo diferencias significativas entre los tratamientos “activos” y los excipientes sobre este punto [1].

Tampoco afecta a la curación. Otro ensayo aleatorizado, que incluyó 304 pacientes adultos tratados durante 8 semanas, comparó las pomadas de gliceril trinitrato al 0,1%, al 0,2% y al 0,4%, aplicadas dos o tres veces al día con los excipientes [1,2]. El criterio de valoración principal fue la tasa de curación de las fisuras después de 8 semanas. No se mostraron diferencias sobre la eficacia al respecto entre ambos grupos. Las fisuras sanaron en el 49% de los pacientes en el grupo de los excipientes frente al 44% de los pacientes que emplearon la pomada de gliceril trinitrato al 0,4% [1].

Una revisión sistemática efectuada por la Fundación Cochrane no reveló eficacia en términos de curación para la pomada de gliceril trinitrato en comparación con el placebo en un análisis combinado de los ensayos más homogéneos [3].

Cefalea severa ocasional

El principal efecto farmacológico de gliceril trinitrato es la vasodilatación. Durante su uso oral o transdérmico para el tratamiento de la angina, los efectos adversos más frecuentes son espasmos vasomotores, cefalea, taquicardia y mareos [4].

Cefalea. El efecto adverso que se ha observado con mayor frecuencia en los ensayos previos a la aprobación fue la aparición de cefalea, que afectó al 64% de los pacientes (frente al 38% de los pacientes en el grupo de los excipientes) [1]. La cefalea fue severa en el 20% y el 6% de los pacientes, respectivamente.

En ocasiones tuvo que interrumpirse el tratamiento debido a la presencia de taquicardia, bradicardia o mareos [1]. Los excipientes incluyen lanolina y propilenglicol, que pueden producir reacciones alérgicas [5].

Interacciones: otros vasodilatadores. Dado el mecanismo de acción del gliceril trinitrato, resulta poco sensato combinar este fármaco con otros fármacos vasodilatadores debido al riesgo de descenso súbito de la tensión arterial [5].

Embarazo y lactancia: evitar gliceril trinitrato. Los informes de los ensayos previos a la aprobación no incluyen datos

sobre mujeres embarazadas [1]. El Resumen de Características del Producto (RCP) en Francia recomienda evitar el uso de gliceril trinitrato durante la lactancia debido a los posibles efectos dañinos sobre el infante [5].

En la práctica: Evitar el uso de gliceril trinitrato

Las fisuras anales son dolorosas y pueden afectar a la calidad de vida. A menudo métodos sencillos, como los baños de asiento con agua tibia, los anestésicos locales o la ingesta adecuada de fibra y fluidos, son suficientes para aliviar el dolor hasta que sane la fisura, lo que se produce de forma espontánea en al menos el 50% de los casos.

Cuando una fisura anal persiste, la pomada de gliceril trinitrato al 0,4% no es más efectiva que el placebo sobre le tiempo de curación y puede producir defecales frecuentes y en ocasiones severas. Resulta más adecuado no usar la pomada de gliceril trinitrato y emplear tratamientos inofensivos aunque resulten insuficientes.

Referencias:

1. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research “Clinical review NDA 21-359” 01/01/05: 60 pages.
2. Bailey HR et al. “A study to determine the nitroglycerin ointment dose and dosing interval that best promote the healing of chronic anal fissures” *Dis Colon Rectum* 2002;45(9):1192-1199.
3. Nelson R “Non surgical therapy for anal fissure” (Cochrane review) (last update: 2006). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2007; issue 2:56 pages.
4. “Glyceryl trinitrate”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” The Pharmaceutical Press, London. www.medicinescomplete.com accessed 9 August 2007:15 pages.
5. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé “Résumé des caractéristiques du produit - Rectogesic 4mg/g pommade rectale” 13 December 2006:J 6 pages.

Respondiendo al reto de la resistencia a los antibióticos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Cars O et al., Meeting the challenge of antibiotic resistance, *BMJ* 2008;337:a1438.

Para enfrentar la resistencia microbiana a los antibióticos (ATBs) se requiere una respuesta global coordinada, dijeron Otto Cars y sus colegas.

Desde que se descubrieron hace ocho décadas, los ATBs han cambiado el mundo: han revolucionado el tratamiento de las infecciones y enfermedades que se consideraban mortales ahora son manejables. El aumento creciente de la resistencia microbiana como consecuencia del uso y abuso de los ATBs, y el simultáneo descenso en la investigación y desarrollo de nuevos antimicrobianos amenaza con trasladarnos a la era pre-antibiótica. En ausencia de tratamientos efectivos para la prevención y tratamiento de

las infecciones bacterianas, corremos el riesgo de retroceder en otros logros de la medicina moderna como las cirugías, los trasplantes de órganos, y la quimioterapia para el cáncer.

La información disponible de países de medianos y bajos ingresos indica que al haberse desarrollado resistencia a los ATBs de primera línea, el 70% de las infecciones neonatales adquiridas en el hospital no responden a los tratamientos recomendados por la OMS [1]. Un estudio reciente de Tanzania confirmó que el tratamiento inefectivo de la sepsis por la resistencia a los ATBs es un factor predictivo de muerte, independientemente de la enfermedad que tuviera el paciente [2].

La resistencia microbiana también aumenta en los países de altos ingresos. Según el Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades, la resistencia de los microorganismos a los ATBs es la amenaza más importante para salud de los europeos [4,5].

El aumento de la resistencia se complica más porque tanto la bacteria como sus genes resistentes viajan cada día más rápido y llegan más lejos [6,7]. Estamos enfrentando no solo epidemias sino pandemias de resistencia a los ATBs [8]. Las aerolíneas transportan a más de 2.000 millones de pasajeros anualmente, con lo que aumentan las oportunidades para diseminar agentes infecciosos [9]. La diseminación de la resistencia también se produce a través de los canales de distribución de comida [10]. Otro factor es la falta de higiene en los hospitales y en la comunidad.

Los componentes esenciales de una estrategia para contener la resistencia a los ATBs son conocidos, pero ha sido difícil cambiar las políticas y responder de forma efectiva al reto [11,12]. Al tratarse de un problema complejo y multifactorial, nadie se siente responsable por implementar las soluciones. Es urgente adoptar cambios a tres niveles:

- a. liderazgo a nivel internacional y nacional;
- b. cambios en el comportamiento de los consumidores y de los profesionales de la salud; y
- c. desarrollo de nuevos antibacterianos para responder a las amenazas que actualmente enfrenta la salud pública.

Organismos internacionales

La Asamblea Mundial de la Salud de 1998 aprobó una resolución en la que se solicitaba a los estados miembros a que actuaran para limitar la resistencia antimicrobiana [13]. En el 2000, la OMS solicitó que se hiciera un esfuerzo masivo para impedir la futura catástrofe [7] y poco después presentó una estrategia para contener la resistencia microbiana [14]. Si embargo no se otorgaron los recursos necesarios y en la Asamblea Mundial de 2005 se adoptó una nueva resolución pidiendo al director general que fortaleciese el papel de la OMS en contener la resistencia microbiana y ofreciera mayor asesoría técnica [15]. Sin embargo, se ha avanzado muy poco. Es importante que los organismos internacionales coordinen los recursos que tienen disponibles para generar información actualizada y desarrollar las intervenciones necesarias para prevenir las infecciones y controlar la resistencia a los ATBs.

A nivel nacional

En los países de bajos ingresos, la pobreza y la debilidad de los sistemas de salud impiden que se adopten estrategias para impedir la resistencia microbiana; y muchos países de altos ingresos que cuentan con políticas y estrategias adecuadas no coordinan sus estrategias contra la resistencia a los ATBs. En la Unión Europea se siguen vendiendo antibióticos sin receta y la gente se sigue automedicando con remanentes de tratamientos anteriores [17].

Los programas nacionales de tipo multidisciplinario pueden pasar de ser simplemente recomendaciones a la fase de implementación y auditoría [18]. Por ejemplo, el gobierno sueco está financiando *Strama*, un programa contra la resistencia microbiana que ha conseguido que disminuya la resistencia a los ATBs sin que se hayan observado efectos negativos [19]. En Chile, después de una campaña publicitaria, se exige receta para vender los antibióticos y han disminuido sus ventas en un 35% [20].

Cambios de comportamiento

El uso de ATBs está mediatizado por la cultura y el contexto social [21]. Existe la percepción de que los pacientes exigen ATBs para tratar problemas de salud para los cuales no están indicados [22,23], pero hay estudios que han demostrado que los profesionales de la salud sobre-estiman esta demanda [24], y que en lugar de prescribir ATBs se podría proveer mejor información y seguimiento del paciente.

Los pacientes necesitan tener acceso a información para reducir las expectativas que tienen del uso de ATBs para tratar problemas que se autolimitan, y los médicos necesitan nuevas herramientas para explicar sus decisiones terapéuticas [25]. El mal uso de ATBs tiene consecuencias negativas para el individuo, quien se puede convertir en portador crónico de bacterias resistentes [26,27]. Intervenciones multifacéticas para mejorar la prescripción de los profesionales sanitarios han demostrado ser útiles en países de altos y bajos ingresos [28,29].

Desarrollo de bactericidas nuevos

Entre 1930s y 1960s se desarrollaron más de 12 clases de ATBs, pero desde entonces solo han salido al mercado dos clases más [30]. Un estudio sobre las 15 compañías farmacéuticas más grandes reveló que solo el 1,6% de los productos que están desarrollando son ATBs, ninguno de ellos representa una clase nueva y no se está investigando en como combatir las infecciones multiresistentes por Gram negativos [31].

Si bien los incentivos existentes no son los adecuados para desarrollar antibióticos [32], se han hecho propuestas para resolver el problema. Se ha propuesto extender el periodo de protección por patente o el periodo de exclusividad de la información, pero estos incentivos parecen no ser los adecuados en el caso de los antibióticos [33]. También hay retos científicos para el desarrollo de antibióticos nuevos [34]. Si el mercado actual no proporciona lo que la comunidad necesita, habrá que visualizar nuevos mecanismos para involucrar al sector público y privado

[35]. Una alternativa son las alianzas entre el sector público y el privado para el desarrollo de medicamentos nuevos (PDPs). Otro son los compromisos de compra (Advanced Market Commitments – AMCs), que se ha utilizado para producir la vacuna neumocócica AMC [36]. Sea cual sea el mecanismo que se utilice, habrá que reforzar las estrategias para hacer un uso adecuado de los ATBs.

Otro tema importante es el desarrollo de tecnología con la sensibilidad y especificidad necesaria para distinguir entre infecciones bacterianas y virales, y para identificar las resistencias de la bacteria. Este tipo de tecnología contribuiría a disminuir el uso inadecuado de antibióticos y minimizar los atrasos en el tratamiento.

Hay que considerar a los ATBs como un bien común. Todos debemos ser conscientes de que al usar un ATB estamos erosionando la posibilidad de que ese ATB pueda tratar las infecciones bacterianas de otros [37]. Tenemos que actuar ahora.

Referencias

1. Zaidi AK et al. Hospital-acquired neonatal infections in developing countries. *Lancet* 2005;365:1175-88.
2. Blomberg B et al. Antimicrobial resistance predicts death in Tanzanian children with bloodstream infections: a prospective cohort study. *BMC Infect Dis* 2007;7:43.
3. National Statistics. MRSA deaths decrease in 2007, www.statistics.gov.uk/cci/nugget.asp?id=1067
4. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe. December 2007. http://ecdc.europa.eu/pdf/ECDC_epi_report_2007.pdf
5. ReAct—Action on Antibiotic Resistance. Burden of resistance to multi-resistant gram-negative bacilli (MRGN). 1 March 2007. http://soaping.icecube.snowfall.se/stopresistance/ReAct_Burden%20of%20resistance%20to%20Multi%20resist%20and%20Gram%20negative%20Bacilli%20MRGN.pdf
6. Grundmann H et al. Emergence and resurgence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* as a public-health threat. *Lancet* 2006;368:874-85.
7. World Health Organization. Report on infectious diseases 2000: overcoming antimicrobial resistance. 2000. www.who.int/infectious-disease-report/2000/index.html
8. Cantón R, Coque TM. The CTX-M β -lactamase pandemic. *Current Opinion in Microbiology* 2006;9:466-75.
9. World Health Organization. World health report 2007: a safer future: global public health security in the 21st century. 2007. www.who.int/whr/2007/whr07_en.pdf
10. Butaye P et al. The clonal spread of multidrug-resistant non-typhi *Salmonella* serotypes. *Microb Infect* 2006;8:1891-7.
11. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. *BMJ* 1998;317:613-4.
12. Hawkey PM. Action against antibiotic resistance: no time to lose. *Lancet* 1998;351:1298-9.

13. World Health Assembly. Emerging and other communicable diseases: antimicrobial resistance. May 1998. http://mednet3.who.int/prioritymeds/report/append/microb_wha5117.pdf
14. World Health Organization. Global strategy for containment of antimicrobial resistance. 2001. www.who.int/drugresistance/WHO_Global_Strategy_English.pdf
15. World Health Assembly. Improving the containment of antimicrobial resistance. May 2005. www.tufts.edu/med/apua/Chapters/WHA58_27-en.pdf
16. Okeke IN et al. Growing problem of multidrug-resistant enteric pathogens in Africa. *Emerg Infect Dis* 2007;13(11).
17. Grigoryan L et al. Self-medication with antibiotics in the general population: a survey in nineteen European countries. *Emerg Infect Dis* 2006;12(3). www.cdc.gov/ncidod/EID/vol12no03/05-0992.htm
18. Carbon C et al. Moving from recommendation to implementation and audit: part 1. Current recommendations and programs: a critical commentary. *Clin Microbiol Infect* 2002;8(suppl 2):92-106.
19. Mölstad S et al. Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme. *Lancet Infect Dis* 2008;8:125-32.
20. Bavestrello FL et al. Impact of regulatory measures on antibiotic sales in Chile. *Rev Méd Chile* 2002;130:1265-72.
21. Harbarth S, Samore MH. Antimicrobial resistance determinants and future control. *Emerg Infect Dis* 2005;11(6).
22. Chen C et al. Behavior, attitudes, and knowledge about antibiotic usage among residents of Changhua, Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2005;38:53-9.
23. Trepka M et al. The effect of a community intervention trial on parental knowledge and awareness of antibiotic resistance and appropriate antibiotic use in children. *Pediatrics* 2001;107:6.
24. Macfarlane J et al. Influence of patients' expectations on antibiotic management of acute lower respiratory tract illness in general practice: questionnaire study. *BMJ* 1997;315:1211-4.
25. Del Mar C. Prescribing antibiotics in primary care. *BMJ* 2007;335:407-8.
26. Sjölund M et al. Long-term persistence of resistant *Enterococcus* species after antibiotics to eradicate *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 2003 16;139:483-7.
27. Nasrin D et al. Effect of beta lactam antibiotic use in children on pneumococcal resistance to penicillin: prospective cohort study. *BMJ* 2002;324:28-30.
28. Dollman WB et al. A community-based intervention to reduce antibiotic use for upper respiratory tract infections in regional South Australia. *Med J Aust* 2005;182:617-20.
29. Awad AI et al. Changing antibiotics prescribing practices in health centers of Khartoum State, Sudan. *Eur J Clin Pharmacol* 2006;62:135-42.
30. Infectious Diseases Society of America. Bad bugs, no drugs: as antibiotic discovery stagnate and a public health crisis brews. July 2004. www.idsociety.org/badbugsnodrugs.html
31. Spellberg B et al. Trends in antimicrobial drug development: implications for the future. *Clin Infect Dis* 2004;38:1279-86.
32. Projan SJ. Why is big pharma getting out of antibacterial drug discovery? *Curr Opin Microbiol* 2003;6:427-30.
33. Outterson K et al. Will longer antimicrobial patents improve global public health? *Lancet Infect Dis* 2007;7:559-66.
34. Payne D, Tomasz A. The challenge of antibiotic resistant bacterial pathogens: the medical need, the market, and prospects for new antimicrobial agents. *Curr Opin Microbiol* 2004;7:435-8.
35. Cars O et al. Innovating for bacterial resistance. *ESCMID News* 2007;2:22-4.
36. Document prepared by the World Bank and GAVI under the guidance of Governments of Italy, Canada, and the United Kingdom. AMC Pilot Proposal. 7 September 2006. www.vaccineamc.org/files/AMCPilotProposal.pdf
37. Laxminarayan R et al. Extending the cure: policy responses to the growing threat of antibiotic resistance. Alexandria: Resources for the Future, 2007. www.extendingthecure.org/research_and_downloads.html

Fármacos para el Alzheimer duplican riesgo de muerte en ancianos
 Agencia AP / El Espectador.com, 9 de enero de 2009

Fármacos antipsicóticos usados para tratar el mal de Alzheimer podrían duplicar el riesgo de muerte de un paciente en pocos años, sugirió un nuevo estudio [a] que aumenta las dudas que ya existen sobre este tipo de medicación.

Investigadores estadounidenses estudian las causas del Alzheimer, una enfermedad que se manifiesta como deterioro cognitivo y trastornos conductuales. “Para la gran mayoría de pacientes de Alzheimer, tomar estos fármacos es probablemente un riesgo que no vale la pena correr”, señaló Clive Ballard, del Centro Wolfson para Enfermedades Relacionadas con la Edad del King’s College de Londres y principal autor del estudio.

“Tomaría yo una medicina que reduce un poco mi agresión pero que duplica mi riesgo de morir? No creo que lo hiciera”, añadió Ballard. El estudio fue publicado el viernes en la revista médica *Lancet Neurology*.

El mal de Alzheimer es la causa más común de demencia y provoca síntomas como la agresión, falsas ilusiones y alucinaciones. Estudios previos de corta duración han demostrado que los fármacos antipsicóticos, que pueden ayudar a controlar la agresión y las alucinaciones durante unos meses, aumentan el riesgo de muerte en pacientes mayores con demencia. Existen otros efectos secundarios, como los problemas respiratorios y el derrame cerebral.

Ballard y su equipo estudiaron la evolución de 165 pacientes entre 67 y 100 años con Alzheimer moderado a severo desde 2001 a 2004 en Gran Bretaña. La mitad continuó tomando sus fármacos antipsicóticos, que incluyeron tioridazina, clorpromazina, haloperidol, trifluoperazina, o risperidona; y la otra mitad dejaron de tomar antipsicóticos y se les administraron placebos.

De los 83 que tomaron los fármacos, 39 murieron un año después. De los 82 que tomaron placebo, 27 murieron un año después. La mayoría de muertes en ambos grupos fueron causadas por neumonía.

Dos años después, un 46% de los pacientes de Alzheimer que tomaron las medicinas antipsicóticas seguían vivos, comparado con el 71% de los pacientes que no las tomaron. Tres años después, sólo un 30% de los pacientes que tomaron los fármacos seguían vivos frente a un 59% que no los tomó.

En Gran Bretaña y EE.UU. se recomienda a los médicos que receten fármacos con precaución y de forma temporal. Sin embargo, hasta un 60% de los pacientes con demencia toman los fármacos durante uno o dos años en muchas residencias de ancianos de Europa y EE.UU. “El régimen de fármacos para cualquier persona con Alzheimer ha de ser personalizado”, opinó William Thies, de la Asociación Alzheimer de EE.UU. “En algún momento dado, habrá gente que estará mejor sin tomar la medicación”.

Los expertos no están seguros de cómo los fármacos aumentan el riesgo de muerte del paciente, pero creen que los antipsicóticos pueden perjudicar el cerebro y sus efectos sedativos provocan que los pacientes no hagan ejercicio y sean más susceptibles a infecciones mortales.

Nota de los editores:

- a. El artículo al que hace referencia esta noticia es: Ballard C et al. for the DART-AD investigators. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, Early Online Publication, 9 January 2009 doi:10.1016/S1474-4422(08)70295-3 Cite or Link Using DOI.

Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT): Otro ensayo negativo

Editado por Boletín Fármacos

Los resultados del ensayo Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) publicados anticipadamente en la revista NEJM [1] señalan que el tratamiento intensivo de la glucemia en pacientes diabéticos, no reduce el riesgo de acontecimientos cardiovasculares.

El ensayo abierto aleatorizado en pacientes diabéticos con control metabólico deficiente ($HbA1c > 7,5\%$) y sin acontecimiento cardiovascular durante los 6 meses previos al estudio, establece dos tratamientos:

glimpirida+rosiglitazona en pacientes con un $IMC < 27$ y metformina+rosiglitazona en pacientes con $IMC \geq 27$. El grupo de terapia intensiva comienza el tratamiento a la dosis máxima, añadiendo insulina si la $HbA1c > 6\%$. Al grupo de terapia estándar se le suministra la mitad de las dosis máxima, añadiendo insulina si la $HbA1c > 9\%$. La medida principal de resultado es el tiempo hasta que se produce el primer acontecimiento cardiovascular (infarto de miocardio, ACV, muerte de origen cardiovascular, aparición o deterioro de insuficiencia cardiaca, intervención cardiaca, cerebrovascular o por enfermedad vascular periférica, enfermedad coronaria no operable o amputación).

El ensayo reclutó 1.791 pacientes (media de edad 60 años, diagnóstico de diabetes media 11,5 años, 75% hipertensos y 40% con acontecimientos cardiovasculares previos). Tras 5,6 años de seguimiento medio, la $HbA1c$ cayó del 9,4% inicial a 8,4% y a 6,9% en el grupo de tratamiento estándar e intensivo, respectivamente. El resultado primario se produjo en menos pacientes del grupo intensivo (235 vs 264) aunque la reducción del riesgo no fue estadísticamente significativa (RR 0,88 IC95% 0,74-1,05). Tampoco se observó reducción en ninguno de los acontecimientos por separado, mortalidad total ni en la aparición de complicaciones microvasculares. Los acontecimientos adversos, fundamentalmente hipoglucemias, se observaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento intensivo (24,1% vs 17,6%).

Los resultados negativos de este estudio añadidos a los del ensayo ADVANCE y ACCORD, han promovido una nota conjunta de posicionamiento de la ADA, American Heart Association y del Colegio Americano de Cardiología [2].

El Dr. Skyler JS y colegas [3] hacen un comentario en un artículo disponible en la web que incluye las siguientes recomendaciones:

1. Enfermedad microvascular: el descenso de la $A1c$ por debajo del 7% reduce las complicaciones microvasculares y neuropáticas de la diabetes tipo 1 y 2 (Clase I nivel de evidencia A: ver más abajo como se establece esta clasificación).
2. Enfermedad macrovascular: los estudios en pacientes con diabetes tipo 1 y 2 no mostraron que la reducción de $A1c$ por debajo del 7% sea beneficiosa, salvo que la diabetes no haya sido de larga duración (Clase IIb evidencia A).
3. Se puede reducir la $A1c$ a $< 7\%$ en pacientes sin tendencia a la hipoglucemia cuando tienen diabetes de corta duración, adecuada expectativa de vida y ausencia de ECV significativa (Clase IIa, nivel de evidencia C).
4. En los pacientes con antecedentes de hipoglucemia severa, expectativa de vida limitada, complicaciones micro o macrovasculares, situaciones comórbidas importantes y diabetes de larga duración, no se recomienda reducir la $A1c$ por debajo del 7% (Clase IIa, nivel de evidencia C).

Forma de interpretar esta clasificación

- Clase I: Condiciones en las cuales existe evidencia de acuerdo general de que un determinado procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y eficaz.
- Clase II: Condiciones en las cuales existe evidencia discordante sobre la utilidad o eficacia de un determinado procedimiento o tratamiento.
 - o Clase IIa: El peso de la evidencia es favorable al tratamiento o procedimiento.
 - o Clase IIb: El peso de la evidencia es poco favorable al tratamiento o procedimiento.
- Clase III: Condiciones en las cuales existe evidencia de que el tratamiento no es útil e incluso contraproducente.

Nivel de evidencia

- Nivel A: Los datos provienen de múltiples estudios clínicos aleatorios o de metanálisis.
- Nivel B: los datos provienen de un solo estudio aleatorio o de varios estudios no aleatorios.
- Nivel C: los datos provienen solamente del consenso de expertos, estudio de casos o estándar de tratamiento.

Referencias:

1. Duckworth W et al. for the VADT Investigators, Glucose Control and Vascular Complications in Veterans with Type 2 Diabetes, *NEJM* 2009;360(2):129-139. Artículo completo disponible en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/360/2/129>. Resumen en castellano tomado de Pedro Cervera Casino enviado a *Hemos Leído* el 26 de diciembre de 2008.
2. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. A position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/reprint/dc08-9026v1.pdf>
3. Skyler JS et al., Control intensivo de la glucemia y prevención cardiovascular. La ADA, la AHA y el ACC, se pronuncian *Circulation* 2009;119. <http://www.intramed.net/actualidad/contenido.asp?contenidoID=57701> Hay que registrarse para poder acceder pero es gratuito.

El cáncer de próstata, el selenio y las vitaminas C y E

Editado por Boletín Fármacos

A finales de octubre se suspendió un ensayo clínico en el que pretendía esclarecer si el selenio (200 microgramos diarios) y la vitamina E (400 unidades internacionales diarias) protegen contra el cáncer de próstata (Lippman 2009). Este estudio, que se conoce como SELECT, de US\$119 millones involucró a más de 35.000 hombres y 427 centros de investigación ubicados en EE.UU., Canadá y Puerto Rico. Los hombres negros que participaron en el estudio tenían más de 50 años y los hombres de otras razas

más de 55. (Los hombres negros están en mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata que los hombres de otras razas, de acuerdo con la American Cancer Society).

Los participantes fueron asignados de manera aleatoria a uno de cuatro grupos: selenio; vitamina E; selenio y vitamina E; o a un placebo. El tiempo de seguimiento promedio fue de más de cinco años.

El estudio debía concluirse en el 2011 pero se suspendió anticipadamente porque a los cinco años no se observó una disminución en la incidencia de cáncer y en cambio parecía haber indicios de que los suplementos de vitamina E podían provocar un aumento de los casos de cáncer de próstata y los de selenio de diabetes. Curiosamente ninguno de estos efectos se observó en el grupo que recibió suplementos de selenio y de vitamina E. Estos hallazgos podrían reflejar simples coincidencias pero los investigadores han recomendado a los participantes en el estudio que dejen de tomar los suplementos y van a darles seguimiento durante tres años.

Otro ensayo clínico aleatorizado de doble ciego y controlado con placebo (Gaziano, 2009) tuvo como objetivo evaluar si el uso a largo plazo de vitamina C o E reduce el riesgo de cáncer y en especial de cáncer de próstata. Este estudio empezó en 1997 y concluyó el 31 de agosto de 2007. Se inscribieron un total de 14.641 médicos estadounidenses, mayores de 50 años de edad, incluyendo a 1.307 hombres con historial de cáncer.

La intervención consistió en el consumo diario de 500mg de vitamina C o 400iu de vitamina E en días alternos.

A los ocho años de seguimiento, como media, se habían detectado 1.008 casos confirmados de cáncer de próstata y un total de 1.943 cánceres. Comparando con placebo, los suplementos de vitamina E no tuvieron ningún impacto en la incidencia de cáncer de próstata ni en la incidencia de cualquier otro tipo de cáncer. Los suplementos con vitamina C tampoco tuvieron ningún impacto en la incidencia total de cáncer ni en la incidencia de cáncer de próstata. Estos hallazgos no se alteraron al ajustar por adhesión al tratamiento ni por factores de riesgo.

Estos estudios, ambos con muestras grandes y niveles de atrición muy bajos, demuestran que hay que estudiar bien el efecto de las vitaminas y de los suplementos dietéticos antes de recomendar su utilización. Estos nutrientes, no son neutros, en algunas ocasiones pueden tener efectos negativos. Por ejemplo, otros estudios demostraron que los betacarotenos aumentaban el riesgo de cáncer en pacientes fumadores, y que los suplementos de selenio podían aumentar el riesgo de cáncer de piel. Y estudios recientes también han sugerido que las vitaminas B, C, D, E, el ácido fólico y el calcio cuando se toman solos o en varias combinaciones no son efectivos en la prevención del cáncer.

Bibliografía:

- Gaziano JM et al., Vitamins E and C in the Prevention of Prostate and Total Cancer in Men: The Physicians'

- Health Study II Randomized Controlled Trial, *JAMA* 2009;301(1).
- Lippman SM et al., Effect of Selenium and Vitamin E on Risk of Prostate Cancer and Other Cancers. The Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), *JAMA* 2009;301(1).
 - Stein R, Vitamin Didn't Lower Prostate Cancer Risk, *Washington Post*, 27 de octubre de 2008.
 - Disappointing News on Vitamin E and Selenium, *New York Times*, 28 de octubre de 2008.
 - El selenio y las vitaminas E y C no previenen el cáncer de próstata, *HealthDay*, 9 de diciembre de 2008.

El número de ensayos clínicos que se hacen en “condiciones reales” para determinar como funcionan los medicamentos en pacientes con problemas de salud complejos va en aumento

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Researchers Increasingly Conduct 'Real World' Clinical Trials To Discover How Drugs Work in Patients With Complex Health Problems, *Kaiser Daily Health Report*, 25 de noviembre de 2008.

Un artículo publicado en el New York Times [1] analiza el creciente número de ensayos clínicos que se están haciendo en situaciones reales, “ensayos clínicos en el mundo real, o ensayos clínicos pragmáticos” llenando un vacío importante en la ciencia médica: ¿cuál es el tratamiento ideal para un paciente con una patología compleja? Según el Times la mayoría de los ensayos clínicos que se hacen tienen objetivos muy limitados y no son suficientes.

El artículo en Times describe un ensayo clínico pragmático con nesiritida, una medicación para el corazón que facilita la respiración. Este estudio está financiado por Johnson & Johnson, es el que tiene la mayor muestra de los estudios de este tipo y los pacientes con dificultades para respirar por un problema cardíaco pueden acudir a uno de los 450 centros médicos que están inscribiendo a pacientes.

“La tendencia a realizar más ensayos clínicos pragmáticos significa que hay que repensar como se gestiona y se financia la investigación médica,” dijo Sean Tunis, el director del Centro de Políticas para Nuevas Tecnologías. “Hay una abismo entre las preguntas que los investigadores han considerado interesantes y las preguntas que los Institutos Nacionales de Salud y la industria han querido financiar”, añadió Robert Temple, director de política médica del Centro de Evaluación de Medicamentos de la FDA. Temple dijo que hay cuestiones de tipo práctico que no están del todo resueltas en los estudios pragmáticos porque los investigadores tienen que tener en cuenta un gran número de variables cuando prueban un medicamento, y dijo que “si se hace un estudio de impacto en 10.000 personas de la misma forma en que se realiza un estudio de más corto plazo, no se terminaría nunca.”

Steve Goodman, oncólogo y bioestadista de Johns Hopkins University, dijo que los estudios pragmáticos resultan

atractivos cuando alguien los describe por primera vez, pero con frecuencia exigen que los investigadores se olviden del “por qué”. Por ejemplo, en un ensayo pragmático una cirugía puede no dar los resultados deseados, pero no revelará las razones, porque el estudio puede no estar diseñado para responder a esa pregunta.

Un grupo compuesto por investigadores, asociaciones médicas y representantes de compañías de seguros, están cabildeando al gobierno para que financien un instituto que compare la efectividad de diferentes intervenciones. Este instituto serviría para evaluar las terapias e identificar donde hay vacíos. El centro también podría iniciar ensayos clínicos pragmáticos.

Referencia:

1. Kolata G, New arena for testing new drugs: real world, *The New York Times*, 25 de noviembre de 2008.

Sugestión agrava efecto secundario de medicinas

Melinda Beck, *The Wall Street Journal / El Nuevo Herald*, 24 de noviembre de 2008.

La pregunta: ¿Es una buena idea leer todos los posibles efectos secundarios de los medicamentos que usted toma? No se recomienda si tiene dificultad para concentrarse, jaquecas, sequedad en la piel, fatiga, irritabilidad, si tiene que terminar pronto un proyecto importante o una imaginación activa.

Varias investigaciones han mostrado que si una persona espera sentirse mal, eso puede provocar una enfermedad en algunos casos, particularmente ante la presencia de estrés. El término técnico es “efecto nocebo”, el mellizo maldito del “efecto placebo”. “No es una enfermedad psiquiátrica, es la manera en que funciona la mente”, afirmó el Dr. Arthur Barsky, director de Investigaciones Psiquiátricas del Hospital Brigham en Boston.

Los “nocebos” pueden resultar fatales. En un ejemplo clásico, las mujeres que participaron en un estudio cardíaco y que pensaban que iban a tener un infarto, tuvieron 3,7 más probabilidades de morir de un problema coronario que las que no tenían esos temores, sin importar si fumaban o tenían otros factores de riesgo.

Las investigaciones específicas sobre los “nocebos” han sido limitadas. Pero en una prueba en los años 1960 en que se administró agua con azúcar a los pacientes y se les dijo que eso les causaría náuseas, el 80% vomitó.

Los estudios también han mostrado que los pacientes a quienes se informa de posibles efectos secundarios tienen más probabilidades de sufrirlos. En un estudio realizado el año pasado en la Universidad de Turin, Italia, los hombres que tomaban finasteride para la prostatitis, y a quienes se informó que podrían sufrir de impotencia o menos deseo sexual, tuvieron tres veces más probabilidades de padecer

esos efectos secundarios que los que no recibieron la información.

“Las expectativas juegan un papel muy importante en cómo la gente reacciona a los medicamentos”, comentó el Dr. Richard Kradin, médico y psicoanalista del Hospital General de Massachusetts, en Boston, y autor del libro “La respuesta al placebo y el poder de la sanación inconsciente”. Kradin indicó que aproximadamente 25% de los pacientes que reciben placebos en pruebas clínicas se quejan de efectos secundarios, por lo general dolor de cabeza, mareos y modorra.

Una explicación para esas reacciones puede ser que siempre hay personas que las padecen en la población en general. En un estudio en 1968 entre personas sanas que no tomaban ningún medicamento, 39% informó fatiga, 14% dolor de cabeza y 5% mareos. Solamente 19% indicó que no habían tenido ningún síntoma en los tres días anteriores.

Signos como la taquicardia, sequedad en la boca y la diarrea en algunos casos son la respuesta del cuerpo al estrés, digamos, el temor a enfermarse. La ansiedad provoca que el hipotálamo, la pituitaria y las glándulas adrenales liberen una ola de hormonas que aceleran el pulso y contraen el estómago.

Los experimentos también muestran que decir a los pacientes que pueden sentir dolor libera el neuropéptido colecistocinina (CKK), que hace más fuerte la sensación de dolor. Cuando a estos pacientes se les administra un medicamento que bloquea la colecistocinina, el dolor del “nocebo” desaparece.

Los efectos secundarios serios y poco frecuentes que indica la documentación de la medicina -digamos, necrólisis epidérmica tóxica, en que la piel se cae- son menos sensibles al “efecto nocebo”.

“Toda esa información es realmente para el médico, no para el consumidor”, declaró James Barton Jr., abogado de Birmingham, Alabama, que representa a laboratorios farmacéuticos. Según la doctrina jurídica del Intermediario Informado, una vez que una empresa advierte a un médico sobre el riesgo de un medicamento, la responsabilidad en caso que el riesgo se materialice recae sobre el médico. “Hay un incentivo de advertir a todo el mundo de todas las cosas, pero eso alienta un clima de temor excesivo y alarma”, apuntó el Dr. Barsky.

Si usted tiene inclinación a la ansiedad, leer sobre su enfermedad o los medicamentos en internet puede alimentar

esos temores. “Una vez que usted tiene ansiedad, puede recibir todo tipo de información ambigua que la puede hacer empeorar”, agregó el Dr. Barsky.

Los médicos pueden alimentar sin darse cuenta los efectos placebo y “nocebo” según el grado de entusiasmo con que hablan de los medicamentos con sus pacientes. “La comunicación del médico con el paciente es lo más parecido que hay a la magia. Abarca cosas tan sutiles como un guiño de ojo, una sonrisa”, explicó Daniel Moerman, profesor emérito de Antropología de la Universidad de Michigan en Dearborn.

Los médicos también transmiten subconscientemente una expectativa de dolor. En un estudio de 60 pacientes a quienes les extrajeron los cordales [muelas del juicio], cuando los clínicos les dijeron que les iban a administrar un medicamento que pudiera exacerbarles el dolor, en vez de calmarlo, los pacientes reportaron mucho más dolor, aunque en realidad les habían dado un placebo.

¿Deben los médicos discutir todos estos riesgos con los pacientes, o se convierte en una profecía que llega a cumplirse? Todo depende del paciente y del medicamento.

Se debe informar al paciente de cualquier peligro real, para que no se desmayen en la calle”, indicó la Dra. Flavia Golden, internista de Nueva York. “Pero si es algo menor, como dolor de cabeza, no lo menciono. Es mejor mantener abierta la comunicación y decir: «Llámeme si tiene algún problema»”.

Algunos pacientes son más propensos a preocuparse por los efectos secundarios y a investigarlos, en cuyo caso sería útil hablarles de los “nocebos”.

¿Cómo deben los médicos tratar los “nocebos”? Con un placebo, naturalmente. “Si es algo relativamente menor, puede decirle: «Tómese dos Tylenol (paracetamol) y llámeme por la mañana””, concluyó el Dr. Kradin.

Bálsamo Vicks VapoRub: Peligros de usarlo en niños menores de dos años

Resumido de: María Valerio, Los peligros de usar el bálsamo Vicks VapoRub en niños menores de dos años, *El Mundo* (España), 13 de enero 2009.

Nota de los editores: Se puede ver el contenido de esta noticia en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Guía de práctica clínica de la Diabetes Tipo II

Ministerio de Salud Español

La guía completa (más o menos 83 Mb):

<http://bibliovirtual.files.wordpress.com/2008/11/gpc-diabetes-tipo-ii-sns.pdf>

La guía resumida (casi 1 Mb):

<http://bibliovirtual.files.wordpress.com/2008/11/guia-rapida-gpc-diabetes-tipo-ii-sns.pdf>

Caducidad de los medicamentos

<http://www.expirationdates.info/> (información en inglés)

Excelenciaclínica.net

www.excelenciaclinica.net

El Ministerio de Sanidad y Consumo de España ha lanzado la versión beta (en pruebas) de Excelenciaclínica.net, un metabuscador especializado en información sobre evidencia científica basado en la plataforma TRIP Database (www.tripdatabase.com).

El sistema permite realizar consultas de información de forma unificada y sin restricción, en inglés o en español indistintamente, facilitando el enlace a los mejores recursos de acceso libre además de traducir las búsquedas de forma automática a uno u otro idioma con el propósito de ayudar a los profesionales sanitarios a localizar la mejor evidencia disponible para respaldar la práctica clínica.

Actualmente, esta herramienta permite la búsqueda integrada en los siguientes recursos: Agencias Iberoamericanas de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas, Compendio de Cuidados basados en la evidencia (JBI CONNECT), GuiaSalud, Kovacs (Revisiones del dolor de espalda), Bandolera, Evidencia. Actualización en la práctica ambulatoria, Evidence Based Medicine, ed. Española, Evidencias en pediatría, Informes Gestión Clínica y Sanitaria, Guías Fisterra, Guía de Prescripción Terapéutica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, PREEVID: Preguntas basadas en la evidencia, Resúmenes de Evidencia de JBI CONNECT y otros recursos como MedlinePlus y ScIELO.

Este proyecto ha sido desarrollado en el marco del Plan Nacional de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo a través de un acuerdo con el Centro Cochrane Iberoamericano, ubicado en el Hospital de Sant Pau de Barcelona.

Nueva versión del Portal de Información de Medicamentos de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE.UU. (National Library of Medicine Drug Information Portal)

<http://druginfo.nlm.nih.gov>

Desde octubre está disponible una nueva versión del National Library of Medicine Drug Information Portal. Este portal es un recurso web gratuito que ofrece información en inglés de más de 16.000 medicamentos, de forma amigable para el usuario común. La actualización incluye:

1. Búsquedas directas de categorías de fármacos, utilizando los criterios MeSH para el campo de acción farmacológica (<http://www.nlm.nih.gov/bsd/disted/mesh/paterms.html>).
2. Sugerencias de nombres y categorías, para eliminar los errores comunes de deletreo.
3. Analizador de frases para ayudar a los usuarios a encontrar nombres de fármacos dentro de frases.
4. Agregado de notas del MeSH, cuando estén disponibles, para corregir los errores ortográficos del resultado y seleccionar una posible respuesta más sencilla.
5. Las búsquedas que recuperen múltiples resultados, se ordenarán según el número de veces que se hayan citado en PubMed, de mayor a menor. Esto tiende a mostrar los fármacos más utilizados en primer lugar.

Los enlaces a las diferentes fuentes de información abarcan toda la amplitud de la NLM, los Institutos Nacionales de Salud (NIH), y otros organismos gubernamentales.

Realizando búsquedas utilizando el nombre de un medicamento, se puede obtener información actualizada en relación a la salud de los consumidores, ensayos clínicos, información de medicamentos relacionada con sida, acciones farmacológicas del MeSH, trabajos científicos provenientes de PubMed e información sobre propiedades físicas y estructurales de fármacos.

A través de encabezados temáticos, el portal también pone a disposición del usuario, una variada selección de temas centrados en medicina e información de medicamentos.

Uso prudente de antibióticos

El 18 de noviembre 2008 se celebró en Madrid, España, la Jornada por el uso prudente de antibióticos. El contenido de las ponencias estuvo orientado hacia el uso de antibióticos en medicina y, a lo largo de las mismas, destacados profesionales de distintos ámbitos del sistema sanitario (atención primaria, especializada, salud pública y administración sanitaria) abordaron, entre otros aspectos, la situación en España y en Europa del consumo de

antimicrobianos y el seguimiento de las resistencias bacterianas.

Las ponencias se encuentran disponibles en:

http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/JornadasCongresos/jornada_antibioticos-nov08.htm

Anticonvulsants, Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors, and Tricyclic Antidepressants in Management of Neuropathic Pain: A Meta-Analysis and Economic Evaluation [Technology report number 116]

Iskedjian M et al. / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health

Año: diciembre de 2008; Idioma: Inglés; Página: 126

Informe completo disponible en: http://www.cadth.ca/media/pdf/H0458_Management_of_Neuropathic_Pain_tr_e.pdf

La Agencia Canadiense de Tecnologías Sanitarias (CADTH) publica este metanálisis y evaluación económica de los diferentes tratamientos farmacológicos utilizados en el dolor neuropático. El estudio recopila 28 ensayos clínicos: 13 con anticonvulsivantes (carbamacepina, gabapentina y pregabalina), 10 con antidepresivos tricíclicos (ADT), (amitriptilina, nortriptilina, imipramina,

clomipramina y maprotilina) y 4 con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina/norepinefrina (ISRS/N), (venlafaxina y duloxetina).

Las principales conclusiones:

- La tasa de remisión total y parcial ajustada a la del placebo, es mayor con los tricíclicos, seguido por anticonvulsivantes e ISRS/N.
- El número de pacientes a tratar para producir una respuesta completa osciló entre 3,0 (tricíclicos) a 6,0 (ISRS/N), aunque las diferencias no son estadísticamente significativas.
- El porcentaje de abandonos es similar en los tres grupos estudiados.
- En cuanto al análisis económico, los tricíclicos son la opción dominante en cuanto a efectividad y costes sanitarios derivados. Globalmente todos ellos tienen un efecto similar en el tratamiento del dolor neuropático, pero los ADT representan un uso óptimo de los recursos sanitarios como tratamiento de primera línea.

Comentario reproducido de Hemos Leído (“Tratamiento del dolor neuropático”).

Revista de revistas

La preferencia de los pacientes en los ensayos clínicos aleatorios: Revisión sistemática y metanálisis

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Preference Collaborative Review Group, Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis, *BMJ* 2008;337:a1864.

El *objetivo* del estudio fue hacer una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos aleatorizados en el que se conoce la preferencia de los pacientes (*fully randomised preference trial*) y explorar el impacto de la preferencia en la atrición y resultado del estudio a través de un metanálisis de los datos de los pacientes.

En este tipo de estudios, una vez el paciente ha dado su consentimiento y antes de asignarlo al grupo de tratamiento, se le pregunta al grupo al que le gustaría pertenecer y se toma nota. Posteriormente se toma en cuenta la preferencia del paciente al hacer el análisis de los resultados. Al menos en uno estudio en que se utilizó este tipo de diseño se observó interacción entre la preferencia de los pacientes y los resultados.

Bases de datos. Se realizó una búsqueda de citas a través de Science Citation Index y Google Scholar, y utilizando una combinación de palabras clave se indagaron las siguientes bases electrónicas: Medline, CINAHL, Embase, y AMED.

Selección de los estudios. Estudios aleatorizados para investigar cualquier tipo de tratamiento utilizando el diseño

de ensayo clínico aleatorizado en donde se conoce la preferencia de los pacientes. Todos los pacientes tenían que tener como mínimo 16 años, y los datos sobre los que informaron tenían que haber utilizado una escala numérica continua. Se identificaron 167 estudios y 17 de ellos eran ensayos clínicos aleatorizados en donde se conocía la preferencia del paciente.

Síntesis de la información. Once de los autores de los 17 estudios que se identificaron proporcionaron las bases de datos para hacer el metanálisis. Los datos que se recolectaron incluyeron: para la variable principal los datos basales y de seguimiento, la información sobre el grupo al que se había asignado al paciente, los datos sobre la preferencia del paciente, y la información sociodemográfica. Se estandarizó la información basal y los datos de seguimiento para las variables principales. Para mejorar la homogeneidad de la información se combinaron los datos de los tres ensayos para enfermedades musculoesqueléticas (n=1.594). Para estimar el efecto de la preferencia en el resultado y en la atrición se compararon tres grupos: pacientes que tenían una preferencia y que fueron asignados de forma aleatoria al grupo que querían; pacientes que tenían una preferencia y se asignaron al grupo que no querían; y pacientes que no tenían preferencia.

Resultados. Los pacientes que se asignaron aleatoriamente al grupo que ellos querían tuvieron un efecto de tratamiento superior a los que dijeron ser indiferentes al grupo en que iban a ser asignados (effect size =0,162, IC95%: 0,011-

0,314, $p=0,04$). Los pacientes que recibieron el tratamiento deseado obtuvieron mejores resultados que los que no lo recibieron, aunque la diferencia no fue significativa (effect size =0,152, IC95%: -0,035-0,339, $p=0,11$). Los pacientes que fueron asignados al grupo que no querían no se diferenciaban de los que eran indiferentes al grupo de tratamiento. Comparado con los pacientes indiferentes, los que se habían asignado al grupo que no deseaban tenían menos probabilidad de perderse al hacer el primer seguimiento (odds ratio=1,70, IC95%:1,076 a 2,693, $p=0,02$). No se detectaron diferencias en la atrición entre los pacientes asignados al grupo de su preferencia versus los que eran indiferentes.

Conclusiones. Las preferencias de los pacientes que participan en ensayos clínicos para problemas musculoesqueléticos tienen impacto sobre los resultados del tratamiento. En los ensayos clínicos aleatorios abiertos, se deberían indagar las preferencias antes de asignar a los pacientes al grupo de tratamiento.

Comparación entre antipsicóticos de primera y de segunda generación para la esquizofrenia: Un metanálisis

Resumido por Boletín Fármacos de: Leucht et al., Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis, *The Lancet* 2009;373(9657):31-41.

Los autores hicieron un metanálisis de los ensayos clínicos controlados que compararon el efecto de los antipsicóticos de primera generación con los de segunda generación en el tratamiento de la esquizofrenia. El objetivo fue esclarecer si unos son mejores que los otros. El Instituto Nacional de Salud Mental financió el estudio.

Método: Se compararon ambos tipos de antipsicóticos para determinar su eficacia global (impacto en la medida principal); síntomas positivos, negativos y de depresión; recaídas, calidad de vida, efectos secundarios de tipo extrapiramidal, aumento de peso, y nivel de sedación.

Resultados: Se incluyeron 150 estudios de doble ciego, la mayoría de corta duración, que incluyeron a un total de 21.533 participantes. Se excluyeron los estudios abiertos porque sistemáticamente ofrecen resultados favorables para los antipsicóticos de segunda generación. Cuatro de estos medicamentos dieron mejores resultados que los antipsicóticos de primera generación en lo que respecta a eficacia general, con medidas de impacto entre moderadas y discretas (amisulprida -0,31 [95% CI -0,44 a -0,19, $p<0,0001$], clozapina -0,52 [-0,75 a -0,29, $p<0,0001$], olanzapina -0,28 [-0,38 a -0,18, $p<0,0001$], y risperidona -0,13 [-0,22 a -0,05, $p=0,002$]). El resto de medicamentos de segunda generación no fueron más eficaces que los de primera, ni siquiera para los síntomas negativos. Es decir, que la eficacia en los síntomas negativos no puede considerarse uno de los componentes principales por las que se deben considerar “atípicos.”

Los antipsicóticos de segunda generación indujeron menos efectos extrapiramidales que el haloperidol (incluso en dosis bajas). Solo unos pocos han demostrado inducir menos efectos extrapiramidales que los antipsicóticos de primera generación de baja potencia. Excepto la aripiprazola y ziprasidona, el resto de antipsicóticos de segunda generación ocasionaron mayor aumento de peso que el haloperidol pero no que los antipsicóticos de primera generación de baja potencia. Los de segunda generación mostraron ser diferentes en su capacidad de sedación.

Los autores no pudieron identificar ninguna variable moderadora (que el estudio hubiera sido auspiciado por la industria, la dosis con la que se compraron, el uso profiláctico de tratamiento contra el Parkinson) que tuviera un efecto consistente.

Interpretación: Los antipsicóticos de segunda generación no son un grupo homogéneo, no hay nada que permita distinguir claramente a los productos de primera de los de segunda generación. Este metanálisis provee información sobre tratamientos individuales, basándose en su eficacia, efectos secundarios y costo.

Peter Tyrer y Tim Kendall publicaron un comentario en el mismo número de la revista en donde mencionan que los atípicos no son más que una invención fruto de la manipulación de la industria farmacéutica para aumentar las ventas.

En 95 de los 150 ensayos clínicos, los antipsicóticos de segunda generación se compararon con el haloperidol, un antipsicótico de elevada potencia de primera generación. La utilización de haloperidol significa que los diseños de los ensayos clínicos estaban sesgados a favor del producto de segunda generación. Este sesgo se expresaba de diferentes formas, por una parte los antipsicóticos potentes de primera generación tienden a producir más efectos extrapiramidales; otra forma era evitar compararlos con antipsicóticos moderados de primera generación porque estos medicamentos son tan eficaces como los de segunda generación pero tienen menor probabilidad de inducir Parkinson. La comparación con dosis elevadas de antipsicóticos de primera generación también favorecería a los de segunda porque no se observarían tantos efectos secundarios como con los antipsicóticos de primera generación. Además hay una tendencia a que se publiquen los ensayos clínicos que favorecen a los medicamentos que prefieren los investigadores.

Con la evidencia existente, es fácil concluir que los ensayos clínicos con antipsicóticos de segunda generación se hicieron con el objetivo de aumentar las ventas más que para esclarecer su nivel de efectividad.

¿Qué se debe hacer con la información disponible? Hay que dejar de hablar de antipsicóticos de primera y de segunda generación, no hay diferencia. El único antipsicótico de segunda generación que parece ser mejor que otros en el tratamiento de la esquizofrenia resistente es la clozapina. Los clínicos deben tener presente el balance riesgo-

beneficio de cada uno de los antipsicóticos, porque cada uno se asocia de diferente manera con efectos adversos severos, que deberían ser una medida de impacto importante. Finalmente es importante no perder de vista que mientras la ciencia predomina durante el desarrollo de medicamentos, el mercado usurpa el control una vez se comercializan.

Antipsicóticos y Riesgo cardiovascular

Editado por Boletín Fármacos

Un estudio de cohortes retrospectivo publicado el 15 de enero en el *New England Journal of Medicine* [1], concluye que tanto los antipsicóticos atípicos como los clásicos puede duplicar el riesgo de muerte súbita de causa cardiovascular.

Se sabe que los antipsicóticos clásicos aumentan el riesgo de arritmias ventriculares graves y de muerte súbita, pero se desconoce si los antipsicóticos atípicos tienen los mismos efectos secundarios.

Este estudio evaluó los registros de Medicaid de Tennessee, incluyó a 93.300 usuarios de antipsicóticos (44.218 de clásicos -haloperidol, tioridazina- y 46.089 de atípicos -olanzapina, clozapina, risperidona y quetiapina-) y 186.600 controles, con edades entre los 30 y los 74 años. Para eliminar otros factores de confusión residuales, se realizó un análisis secundario de los usuarios de antipsicóticos (67.824) que no eran esquizofrénicos ni psicóticos y en este análisis los controles (116.069 no usuarios) se escogieron de acuerdo con la probabilidad de que en el futuro pudieran convertirse en usuarios de antipsicóticos.

Los investigadores documentaron que el uso de antipsicóticos clásicos y atípicos dobla el riesgo de muerte súbita por causas cardíacas en adultos. La razón de las tasas de incidencia de muerte súbita de los tratados con antipsicóticos clásicos versus los controles fue 1,99 (IC95%: 1,68 – 2,34) y entre los tratados con antipsicóticos atípicos de 2,26 (IC95%: 1,88- 2,72), respectivamente. El aumento en el riesgo estuvo relacionado con la dosis y el tipo de antipsicótico; y desapareció en los que dejaron de consumirlos. Los resultados fueron muy parecidos al hacer el análisis secundario de los datos.

La conclusión de los autores es que tanto los antipsicóticos típicos como los atípicos elevan el riesgo de muerte súbita por problemas cardíacos.

En el mismo número de la revista se publicó una editorial [2], en la que se destaca que se trata de un estudio bien diseñado, que aporta información contundente. Al discutir si los resultados deben cambiar la práctica clínica, los autores concluyen que estos medicamentos deben seguir utilizándose cuando hay evidencia clara de su eficacia y los beneficios superan los riesgos. Sin embargo advierten del riesgo de su prescripción en poblaciones vulnerables como ancianos y niños, y para indicaciones off-label.

Referencias:

1. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein M. Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *N Engl J Med* 2009;360:225-3.
2. Schneeweiss S, Avorn J. Antipsychotic agents and sudden cardiac death - How should we manage the risk? *N Engl J Med* 2009;360:294-6.

El uso de medicamentos en pediatría

Editado por Boletín Fármacos de: Cox ER et al., Trends in the Prevalence of Chronic Medication Use in Children 2002–2005, *Pediatrics* 2008;122(5):e1053-e1061.

A pesar de que más del 50% de los medicamentos prescritos a los niños no han sido desarrollados específicamente para ellos o no se ha demostrado que sean eficaces y seguros en la población pediátrica, en EE.UU. el consumo de medicamentos en pediatría se ha acelerado en los últimos años.

El estudio tuvo como objetivo estimar la prevalencia trimestral del consumo pediátrico de medicamentos para problemas crónicos entre 2002 y 2005. Para ello utilizaron las recetas que se emitieron a una muestra de más de 3,5 millones de niños entre 5 y 19 años que contaban con seguro de salud, y se estimó la prevalencia trimestral de uso de antihipertensivos, hipolipemiantes, hipoglucemiantes, antidepresivos, medicamentos para el déficit de atención y para el déficit de atención por hiperactividad, y para el control del asma.

Excepto en el caso del asma, el consumo de medicamentos fue superior entre los adolescentes de 15 a 19 años.

Durante el periodo del estudio, el uso de antidiabéticos orales se dobló – creciendo mucho más entre las niñas que entre los niños (147% vs 39%). El uso de antiasmáticos creció en un 46,5%, el de los medicamentos para el déficit de atención en un 40,4%(también más en niñas que en niños: 63% vs 33%) y el de los hipolipemiantes en un 15%. La prescripción de antihipertensivos y antidepresivos creció menos (1,8%). El consumo de antidepresivos aumentó en las niñas (7%) pero disminuyó en los niños (-4%).

Hay que investigar las razones por las que ha aumentado la prescripción de estos productos. Hace unos años ni siquiera se hablaba de estas enfermedades en pediatría y ahora se inician tratamientos en la infancia que van a durar hasta la edad adulta – lo que además de ser caro puede tener repercusiones para la salud que hasta ahora son desconocidas.

Los autores piensan que el incremento en el consumo podría deberse a un aumento en la prevalencia / diagnóstico de estas enfermedades y/o a que los pediatras tienen mayor confianza en la seguridad de estos medicamentos para estos grupos de edad. Sin embargo, no hay que perder de vista que podríamos estar dando soluciones farmacológicas a problemas que responderían mejor a otras estrategias. Es

urgente monitorear y seguir estudiando este tema que puede tener repercusiones importantes para las próximas generaciones.

Gabapentina en el tratamiento de la enfermedad mental: La cámara de resonancia de una serie de casos

Traducido por boletín Fármacos de: Carey TS et al. Gabapentin in the treatment of mental illness: the echo chamber of the case series, *J Psychiatr Pract* 2008;4 Suppl 1:15-27.

El trastorno bipolar es una enfermedad psiquiátrica frecuente y debilitante. Se han aprobado varios antiepilépticos (AEDs) para el tratamiento del trastorno bipolar. La gabapentina acaparó una buena parte del mercado a finales de los noventa a pesar de que no había ensayos clínicos controlados y el etiquetado aprobado por la FDA no incluía la indicación para esta enfermedad psiquiátrica.

Este artículo describe los resultados de una revisión de la literatura cuyo objetivo fue examinar las características de los estudios realizados en humanos sobre la eficacia de la gabapentina en el trastorno bipolar.

Métodos. Se utilizó PubMed para identificar los artículos relacionados con este tema, también se examinaron las referencias de los artículos identificados y de una revisión sistemática de la literatura.

Resultados. La búsqueda identificó 29 estudios publicados entre 1997 y 2007, aunque la mayoría se publicaron entre 1998 y 1999. De las 29 publicaciones, 15 eran sobre una serie de casos para los que no había controles, y 6 eran publicaciones sobre un estudio de caso. La muestra de estos estudios solía ser pequeña y con frecuencia no mencionaban la fuente de financiamiento. A pesar de las debilidades en los diseños de estos estudios, los autores frecuentemente decían que la gabapentina prometía ser útil en el tratamiento del trastorno bipolar. Sin embargo, los cuatro ensayos clínicos controlados que se realizaron con muestras pequeñas en poblaciones heterogéneas no confirmaron su eficacia. Nueve cartas al editor decían lo mismo.

Conclusiones. Llama la atención que hayan tantas series de casos que involucren a la gabapentina. El número de informes y su distribución a través de diferentes revistas generó una cámara de resonancia, a través de la cual un elevado número de publicaciones y citas legitimaron el uso de la gabapentina para el trastorno bipolar. A pesar de que las series de casos eran de baja calidad, su publicación en revistas que cuentan con revisión por pares podría haber sido responsable de que se extendiera la utilización de un medicamento inefectivo para tratar este tipo de problemas.

Enfermeras y personal de apoyo en el reporte de errores en atención primaria

Kenedy A et al., Using nurses and office staff to report prescribing errors in primary care, *Int J Qual Health Care* 2008;20:238-45. Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria.

Objetivo: Implementar un sistema para registrar los errores de prescripción en siete clínicas de atención primaria, y analizar los informes realizados.

Tipo de estudio: Análisis descriptivo de un sistema de registro voluntario de errores en la prescripción.

Descripción de los participantes: Por un lado, como prescriptores: 31 médicos, 8 enfermeras especializadas y 2 médicos asistentes y, por otro, 6 gestores, 26 enfermeras no prescriptoras, 10 personal de apoyo.

Descripción de la intervención: Durante 6 meses se comunicaron y registraron los errores de prescripción detectados por los farmacéuticos comunitarios. Éstos se ponían en contacto con el centro o clínica correspondiente y enfermeras o administrativos se encargaban de realizar la declaración. Siempre se utilizó el sistema de recogida de información habitual de cada centro, que en ningún caso estaba informatizado. El investigador principal realizó una visita periódica en función de los datos declarados para compartir información o comunicar errores frecuentes, destacables o peligrosos. También elaboró un boletín con la información recogida y que interesaba compartir con todos los profesionales. Al finalizar el proyecto se envió un cuestionario a todos los participantes, con el fin de recoger información sobre la satisfacción relacionada con este sistema de declaración de errores. También se preguntó por su importancia, la carga de trabajo, incentivos, etc.

Resultados más importantes: El estudio analiza dos aspectos. Por un lado, el sistema utilizado de registro de errores y, por otro, los informes de las declaraciones recogidas. Se recogieron un total de 216 informes. En el 65% se identificaban fármacos por su nombre comercial y no por el genérico. Los fármacos declarados con mayor frecuencia fueron antidepresivos, narcóticos y antihipertensivos. Un 20% de los errores declarados corresponden a fármacos con alertas o con un alto riesgo potencial de causar daño. Un 92,1 % de los errores tenían su origen en los centros de atención primaria o clínicas y un 5,5 % en las farmacias; sólo un 0,5 % de errores se atribuyen al paciente.

El 84,5% de los participantes respondieron a un cuestionario final. El 90% consideró que el sistema de declaración es importante y puede mejorar la atención a los pacientes y el 60% coincidieron en que un sistema estandarizado podría mejorar las declaraciones. Un 90% estaban dispuestos a continuar participando en la declaración. A pesar de ello finalizado el estudio no se comunicaron nuevos errores.

Conclusión: Las enfermeras y personal administrativo de atención primaria pueden ser un buen recurso para la declaración de errores de prescripción pero no suficiente.

Financiación: Agency for Healthcare Research and Quality.

Conflicto de intereses: Ninguno.

Vacuna contra el virus del papiloma humano: Razones para el optimismo y razones para la prudencia

Martínez-González AM et al., *Med Clin (Barc)* 2008;131:256-63.

Objetivo: Reunir en un texto los diferentes argumentos manejados a favor y en contra de la generalización de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH).

Desarrollo: Artículo de opinión donde los autores sintetizan el amplio debate que desde hace varios años viene teniendo en círculos científicos sobre la cuestión. Los autores señalan que existen al menos 20 cuestiones no resueltas sobre la vacuna contra el VPH, las cuales agrupan en bloques temáticos: lagunas sobre el conocimiento de la efectividad de la vacuna (información sobre la duración del efecto protector y los posibles efectos adversos en el largo plazo; desconocimiento sobre la necesidad de una dosis de recuerdo; ...); utilización de criterios de valoración adecuados (la edad de las mujeres participantes en los ensayos clínicos difiere de la población sobre la que se iniciaría el programa de vacunación); especificidad de la vacuna (control de 2 de los tipos más prevalentes de VPH potencialmente oncogénicos, pero en los futuros estudios se debería estudiar la prevención del VPH provocadas por todos los tipos de virus), incógnitas sobre la inmunogenicidad, problemas metodológicos de los ensayos clínicos (ausencia de estratificación y análisis por subgrupos; exclusión de las mujeres que han tenido más de 4-5 parejas); grado de prioridad para la salud pública (frente a otros tipos de tumor, o frente a los accidentes de tráfico, suicidios, obesidad, ...); coste de oportunidad de financiar la vacuna del VPH en competencia con otras vacunas; riesgo de falsa seguridad (será necesario continuar con los programas de cribado y habrá que estudiar si la existencia de la vacuna ejerce algún tipo de influencia sobre la conducta sexual de los adolescentes); problemas de (des)información de la población y papel de las sociedades científicas y las agencias reguladoras; la epidemiología del VPH en España (menor incidencia que otros países); existencia de una segunda vacuna que se comercializará en un corto periodo de tiempo en España; y financiación de la investigación por la industria.

El trabajo se cierra con un conjunto de ventajas y limitaciones de la vacuna y se analizan similitudes y diferencias entre la vacuna contra el VPH y la vacuna contra el virus de la hepatitis B.

Conclusiones: No se niegan los potenciales beneficios que la vacuna pueda reportar, pero se apuntan los motivos para

adoptar una actitud más cautelosa y meditada que debiera abrir un debate científico y público antes de generalizar su uso en España y de que se financie con fondos públicos. Lecciones australianas: sobre la aprobación de la financiación pública de la vacuna contra el VPH y el papel de las agencias de evaluación de tecnologías.

Conflictos de intereses: no constan.

¿Cómo informan los periodistas sobre tratamientos, pruebas, productos y procedimientos? Una evaluación de 500 noticias

Schwitzer G, How do US journalists cover treatments, tests, products, and procedures? An evaluation of 500 stories, *PLoS Med* 2008;5:e95. Resumen traducido por Gestión y Clínica Sanitaria.

Artículo completo disponible en:

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0050095>

Contexto: Varios trabajos han evaluado diferentes aspectos de la calidad de la información sobre nuevas intervenciones sanitarias publicada en medios de comunicación de masas. El artículo describe los resultados procedentes de los dos primeros años de funcionamiento de HealthNewsReview.org, una iniciativa en marcha para contribuir a la muy necesaria mejora de aquella.

Ámbito de estudio: HealthNewsReview.org monitoriza la cobertura de noticias sobre intervenciones sanitarias en los 50 diarios con mayor circulación en EE.UU., tres grandes semanarios, las tres principales cadenas televisivas y Associated Press. La elegibilidad para la revisión exige que la noticia se refiera a la eficacia y seguridad de un producto o procedimiento sanitario.

Método: Revisión de las primeras 500 noticias evaluadas con un instrumento de calificación que considera 10 criterios recogidos en la "Declaración de principios" de la Association of Health Care Journalists. Cada revisión se realiza por tres revisores con formación en medicina, investigación en servicios sanitarios, salud pública o periodismo. El porcentaje promedio de acuerdo entre par de revisores para los 10 criterios es del 74%.

Resultados: De las 500 noticias evaluadas, entre el 62% y el 77% trataban inadecuadamente los aspectos relativos a daños, beneficios, costes, la calidad de las pruebas que avalaban las afirmaciones o la existencia de opciones alternativas. Sólo el 28% de las noticias trataban correctamente los beneficios de la intervención y el 33% sus potenciales daños. La metodología y calidad de la evidencia que respaldaba las noticias parecía haberse abordado adecuadamente en el 35% de los casos y hasta un 38% la planteaban en el contexto de las opciones alternativas existentes.

A juicio del autor, tan elevada tasa de información inadecuada despierta importantes cuestiones sobre la calidad

de la información que los medios de comunicación aportan a los consumidores estadounidenses.

Financiación: Beca de la Foundation for Informed Medical Decision Making.

Conflictos de intereses: Declara su inexistencia.

Indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos

Dago Martínez A et al., *Gaceta Sanitaria* 2007;21(1):29-36.

Objetivos: Seleccionar y estudiar la aceptabilidad, en términos de relevancia y pertinencia, de ciertas situaciones clínicas que puedan usarse como indicadores de riesgo de morbilidad prevenible causada por medicamentos y que sean utilizables en las farmacias comunitarias.

Método: Método Delphi, en 2 rondas, con un panel de 14 expertos médicos y farmacéuticos que valoraron la relevancia y pertinencia de 68 tipos de situaciones clínicas como indicadores de morbilidad potencial relacionada con medicamentos, detectable por el profesional en su medio, con evidencia científica de resultado adverso previsible, frecuentes en el medio ambulatorio y con causa y resultado controlables.

Resultados: Se consideraron utilizables y pertinentes 43 de los 68 indicadores estudiados, que se referían a 3 ámbitos: tipo de medicamento (medicamentos de estrecho margen terapéutico, con dosis individualizada y con reacciones adversas frecuentes y graves), problema de salud (problemas crónicos, especialmente asma, enfermedad cardíaca, tiroidea, prostática y dolor) y tipo de paciente (ancianos y/o polimedicados). Los farmacéuticos sobrevaloraron sistemáticamente ciertos indicadores en relación con los médicos, aunque las diferencias no fueron significativas.

Conclusiones: Se identificaron 43 indicadores de morbilidad potencial relacionada con los medicamentos e identificables por los profesionales en su entorno.

Tratamiento de la hipertensión en los adultos más mayores: menos es mejor

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Treatment of elevated blood pressure in the very elderly. Less is better, *Therapeutics Letter*, Septiembre-Octubre 2008. Disponible en: <http://www.ti.ubc.ca/PDF/71.pdf>

Resumimos solo la interpretación clínica de la información presentada que realiza *Therapeutics Letter*.

El riesgo de sufrir problemas cardiovasculares aumenta con la edad y con la hipertensión. Las caídas y la hipotensión postural también pueden aumentar con la edad y con el tratamiento antihipertensivo. Por eso es importante asegurar

que el tratamiento no solo mejora la función cardiovascular, sino la salud total, es decir que la combinación de los beneficios y los posibles problemas: mortalidad total por cualquier tipo de reacción adversa.

La información sobre la necesidad de disminuir la presión arterial de los mayores de 80 años que tienen una presión sistólica ≥ 160 mmHg se ha obtenido de ensayos clínicos en los que participan individuos que están relativamente sanos, y por lo tanto no es aplicable a ancianos enfermos o débiles. Al evaluar la información disponible se concluye que el control de la presión sistólica disminuye los accidentes cerebrovasculares pero no tiene un impacto en la mortalidad general. Esto significa que está justificado el tratamiento de las personas hipertensas mayores y relativamente sanas, quienes en esas circunstancias quieren evitar un accidente cerebrovascular.

Según el ensayo clínico más grande (HYVET), la mejor opción de tratamiento para estos pacientes es empezar con una tiazida a dosis bajas y luego un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) también en dosis bajas. Si es necesario, se puede doblar la dosis de IECA para obtener una presión $<150/80$ mmHg. Si se sigue este plan, la mitad de los pacientes llegarán a tener una presión $<150/80$ mmHg. Esto está de acuerdo con el estudio reciente de los suecos en donde se llegó a la conclusión de que en pacientes ≥ 85 años la presión sistólica ideal es entre 140 y 160 mmHg.

Utilización de medicamentos en el anciano

Comité Editorial de las Áreas 1, 2, 3 y 7 de Atención Primaria. Servicio Madrileño de Salud, *Notas Farmacoter* 2008;15(8):29-36.

Artículo completo disponible en: <http://tinyurl.com/7dy973>

Aproximadamente el 16% de la población en España tiene 65 o más años y la previsión es que el porcentaje se incremente en los próximos años. Con el envejecimiento se producen cambios en el organismo que pueden generar modificaciones en la respuesta a los fármacos. Los principales son fisiológicos (farmacocinéticos y farmacodinámicos), debidos al aumento de comorbilidad o al deterioro funcional y cognitivo. Los factores anteriores determinan una mayor susceptibilidad a sufrir consecuencias negativas en la salud relacionadas con la medicación, principalmente reacciones adversas, falta de adherencia al tratamiento, interacciones, caídas y fracturas.

Las medidas fundamentales para minimizar las consecuencias negativas relacionadas con la medicación en la salud de los ancianos son:

- Revisión del tratamiento farmacológico.
- Evitar la prescripción en cascada.
- Evitar la utilización de medicamentos potencialmente inapropiados en ancianos.
- Evitar la infraprescripción.
- Fomentar la adherencia al tratamiento.

En este boletín se revisan los factores específicos de los ancianos que pueden alterar las acciones de los fármacos, las consecuencias negativas que pueden provocar en su salud y las medidas a tomar para minimizarlas.

Consideraciones a los resultados de tratamiento en pacientes con tuberculosis resistente a múltiples fármacos (TB MDR). Una revisión de la literatura

Martínez Mendoza D et al., *Neumol Cir Torax* 2008;67(1):34-43.

Artículo completo disponible en:

<http://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2008/nt081f.pdf>

La tuberculosis multifarmacorresistente (MDR), definida como aquella en que la cepa es resistente al menos a isoniazida y rifampicina, es el resultado de un mal manejo en el pasado, y un fenómeno creado por el hombre. Existen evidencias y controversias en el tratamiento y curación de los pacientes con TB MDR. Los trabajos revisados en este estudio demuestran tasas de curación que van del 33 al 77%, las definiciones de curación varían entre los trabajos publicados. Aunque la factibilidad y costo-efectividad de tratar pacientes con TB MDR en países de medianos-bajos recursos está bien establecido, el éxito de tratamiento permanece subóptimo, principalmente debido a la duración del mismo y a los efectos adversos.

Evaluación de la eficacia de los tratamientos

Butlletí Groc 2008;21(3):9-11

Artículo completo disponible en:

<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg213.08e.pdf>

Cuando ante un problema clínico hay varias opciones terapéuticas, las decisiones se deben tomar a partir de la valoración de los efectos beneficiosos y los riesgos comparativos. En el número anterior nos centramos en la evaluación de los efectos adversos de los medicamentos y los nuevos retos que se plantean en farmacovigilancia (véase *Butlletí Groc* 2008;21:5-8). En este número revisamos

algunos conceptos sobre evaluación de la eficacia. Se presentan aspectos importantes para la interpretación de los resultados de los ensayos clínicos y para su aplicación a la práctica clínica.

Úlceras Cutáneas

INFAC (Boletín de Información de Medicamentos del País Vasco) acaba de publicar dos números consecutivos donde discute el tratamiento de las úlceras cutáneas. Se pueden encontrar en:

Parte I: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/Infac%20vol_16_n_8.pdf

Parte II: http://www.osanet.euskadi.net/r85-20361/es/contenidos/informacion/infac/es_1223/adjuntos/Infac_vol_16_n_9.pdf

Bases para un adecuado tratamiento antibiótico empírico de las infecciones respiratorias en atención primaria. Aportación de amoxicilina/clavulánico 2000/125

Ripoll Lozano MA et al., *Medicina General* 2004;69:626-636.

Artículo completo disponible en:

http://www.medicinageneral.org/revista_69/pdf/626-636.pdf

Farmacéuticos e industria: Guía para interacciones éticas

Traducido y editado por RedSAF.org de: American College of Clinical Pharmacy, Pharmacists and Industry: Guidelines for Ethical Interactions, *Pharmacotherapy* 28(3):410-420.

Disponible en: http://www.accp.com/docs/positions/positionStatements/Guidelines_for_Ethical_Interactions.pdf

Nota de los editores: El resumen en castellano de esta guía se puede ver en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES DE ARTÍCULOS

Boletín Fármacos publicará artículos originales y artículos publicados en revistas profesionales con permiso de reproducción. El autor principal debe indicar si el artículo es original y en caso de que esté publicado enviar por correo o fax la copia del permiso de reproducción. Todos los artículos originales se someten a revisión por pares. Fármacos permite la reproducción de los artículos publicados en el boletín.

Los manuscritos deben seguir las normas de redacción (bibliografías, referencias, notas, títulos de cuadros y gráficos etc.) de la Revista Panamericana de Salud Pública; y deben enviarse en formato electrónico.

Los trabajos deben acompañarse, después del título y autor/es, de un resumen que no tenga más de 100 palabras, seguido de tres palabras claves que lo identifiquen.

Los gráficos y tablas deben enviarse en formato que se pueda reproducir fácilmente y sean 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.