

Fármacos

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

<http://www.boletinfarmacos.org>

Editado por
Salud y Fármacos



Volumen 11, número 3, junio de 2008



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



Co-editores

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

Productor Técnico

Stephen Brown, EE.UU.

Directora de Producción

Jimena Orchueta, Argentina

Asistente de Producción

Virginia H. Sampietro, Argentina

Asesor en Farmacología

Martín Cañas, Argentina

Asesora en Farmacia

Susy Olave, Perú

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE.UU.
Antonio Ugalde, EE.UU.
Martín Cañas, Argentina
Enrique Muñoz, España
Aldo Alvarez, Perú
Alejandro Goyret, Uruguay

Editores Asociados

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

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

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

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

Índice

Volumen 11, número 3, junio de 2008

| | |
|--|-----------|
| VENTANA ABIERTA | 10 |
| - Ética y ensayos clínicos Antonio Ugalde y Núria Homedes | 10 |
| ADVIERTEN | 12 |
| Reportes Breves | |
| - La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano Juan Gérvas, <i>Rev Port Clín Geral</i> 2007;23:547-55 | 12 |
| - ¿Cómo podemos asegurar la seguridad de la prescripción en los niños? Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Sammons H y Conroy S, How do we ensure safe prescribing for children? <i>Archives of Disease in Childhood</i> 2008;93:98-99. | 14 |
| - Productos Herbalife®: Publican series de casos de hepatitis tóxica y se evalúan los riesgos en España Martín Cañas para Boletín Fármacos | 16 |
| - Solicitud a la FDA para la prohibición de Ortho-Evra Traducido por Boletín Fármacos de: Public Citizen, Petition to the FDA to Ban Ortho-Evra, 8 de mayo de 2008. | 19 |
| Retiros del mercado | |
| - Chlorproguanil-dapsone (Lapdap), para la malaria: GlaxoSmithKline lo retira por riesgo de anemia | 29 |
| - Colchicina inyectable: Se refuerzan medidas para suspender su comercialización. EE.UU. | 29 |
| - Lumiracoxib (Prexige): Retiro del mercado por daño hepático. Chile | 30 |
| - Lumiracoxib (Prexige): Retiro del mercado por daño hepático. Nicaragua | 30 |
| Cambios en el etiquetado | |
| - Clorfeniramina e hidrocodona (Tussionex): Advierten sobre efectos adversos graves por sobredosis. EE.UU. | 31 |
| - Etanercept (Enbrel): Se agrega como advertencia en el prospecto el riesgo de infecciones, incluyendo tuberculosis. EE.UU. | 31 |
| - Vacuna antirrotavírica (Rotateq): FDA modifica prospecto | 31 |
| - Vareniclina (Champix, Chantix): Cambios en el etiquetado para advertir de síntomas depresivos | 32 |
| Reacciones Adversas e Interacciones | |
| - Antiepilépticos: Riesgo de ideaciones y comportamientos suicidas | 32 |
| - Micofenolato mofetil: Advierten sobre defectos de nacimiento y abortos en pacientes que lo utilizaban. EE.UU. | 33 |
| - Rimonabant (Acomplia): Lo relacionan con muertes y reacciones adversas. Reino Unido | 33 |
| - Medicamentos para la tos y el resfriado: Reacciones adversas graves y recomendaciones de uso. EE.UU. | 34 |
| - Tiazolidindionas: Riesgo de fractura | 35 |
| - Vacuna combinada SPRV: Comité de expertos expresa no conveniencia de su uso en niños entre 12 y 23 meses por incremento del riesgo de convulsiones febriles. EE.UU. | 36 |
| Precauciones | |
| - Becaplermin (Regranex): Advierten sobre posible aumento de riesgo de cáncer. EE.UU. | 36 |
| - Beta-agonistas de acción prolongada pueden empeorar el broncoespasmo | 37 |
| - Etoricoxib (Exinef): Fármaco no aprobado por FDA, aprobado por la EMEA y a la venta en muchos países | 37 |
| - Fenilpropranolamina: Nota de AEMPS por informaciones equívocas que circulan en Internet | 38 |
| - Insulina Inhalada (Exubera): Nueva información de seguridad | 39 |
| - Medicamentos antipsicóticos: Riesgo de neumonía en adultos mayores | 39 |
| - Natalizumab (Tysabri): Advertencia sobre lesiones hepáticas en el etiquetado. Unión Europea y EE.UU. | 40 |
| - Oseltamivir (Tamiflu): Resistencia en EE.UU. y Canadá. OMS | 41 |
| Denegación de comercialización y de ampliación del prospecto | |
| - Niacin + laropiprant (Cordaptive): FDA no aprueba su comercialización | 42 |
| - Vacuna para prevención de HPV (Gardasil): FDA no aprueba la ampliación del prospecto para mujeres de entre 27 a 45 años | 42 |

| | |
|---|-----------|
| Generales | |
| - Colombia: Polémica por límite del INVIMA para recetar antidepresivos | 42 |
| - Chile: Preocupan los crecientes índices de intoxicación por paracetamol en los hogares | 43 |
| - España: La mezcla de fármacos supone el 25% de las reacciones adversas | 44 |
| - EE.UU.: Public Citizen advierte sobre el riesgo de tromboembolismo por uso de parches anticonceptivos Ortho-Evra y pide a la FDA que suspenda su comercialización | 44 |
| - China: Medicamentos contaminados habrían producido problemas a pacientes con leucemia | 45 |
| - EMEA somete a revisión el etiquetado de tres antihipertensivos | 46 |
| - Nature anunció que brindará acceso libre a revistas biomédicas | 46 |
| - Reino Unido: Las reacciones adversas le cuestan al NHS 2.000 millones de libras (Ver en la Sección Economía y Acceso, pág. 110) | |
| | |
| Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos | 46 |
| | |
| Revista de Revistas | |
| - Riesgo cardiovascular de celecoxib en seis ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo: Análisis de seguridad entre ensayos Editado por Boletín Fármacos de: Solomon SD, Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis, <i>Circulation</i> 2008;117(16):2104-13. | 48 |
| - La exposición prenatal a paracetamol podría aumentar el riesgo de episodios de sibilancias y asma en niños Rebordosa C et al., Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: A birth cohort study, <i>Int J Epidemiol</i> 2008;37(3):583-90. Resumen traducido por <i>Evidencias en Pediatría</i> (AEPap). | 48 |
| - Probióticos sin beneficios en la profilaxis de la pancreatitis aguda grave Traducido por Boletín Fármacos de: Besselink MGH et al., Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, <i>The Lancet - Early Online Publication</i> , 14 February 2008. | 49 |
| - Los antibióticos y esteroides nasales tópicos en el tratamiento de sinusitis maxilar aguda. Un ensayo controlado aleatorizado Traducido por Boletín Fármacos de: Williamson IG et al., Antibiotics and Topical Nasal Steroid for Treatment of Acute Maxillary Sinusitis. A Randomized Controlled Trial, <i>JAMA</i> 2007;298(21):2487-96. | 49 |
| - Severidad inicial y beneficios de los antidepresivos: Un metanálisis de los datos remitidos a la FDA Traducido por Boletín Fármacos de: Kirsch I et al., Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, <i>PLoS Medicine</i> 2008;5(2):e45. | 50 |
| - Sucedáneos de sangre a base de hemoglobina sin células (HBBS) y riesgo de muerte e infarto de miocardio Traducido por Boletín Fármacos de: Natanson C et al., Cell-Free Hemoglobin-Based Blood Substitutes and Risk of Myocardial Infarction and Death, <i>JAMA</i> 2008;299 (19):2304-2312. | 50 |
| - Emergencia de neumococo 19A como cepa virulenta y multiresistente, luego de la inmunización universal de niños con la vacuna antineumocócica conjugada en Massachusetts Editado por Boletín Fármacos de: Pelton SI et al., Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant <i>Pneumococcus</i> in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine, <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2007;26(6):468-472, en base a lo publicado en C@P (publicación electrónica oficial de la semFYC, España) | 51 |
| - Aspirina, clopidogrel y warfarina: ¿Es una combinación apropiada y efectiva, o es inadecuada y demasiado peligrosa? Traducido por Boletín Fármacos de: Hermosillo AJ, Spinler SA, Aspirin, Clopidogrel, and Warfarin: Is the Combination Appropriate and Effective or Inappropriate and Too Dangerous? <i>Ann Pharmacother</i> 2008;42(6):790-805. | 52 |
| - Riesgos y beneficios para la salud a los tres años de haber parado el tratamiento aleatorio con estrógeno y progestágeno Traducido por Boletín Fármacos de: Heiss G et al. en nombre de los investigadores de WHI, Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment With Estrogen and Progestin, <i>JAMA</i> 2008;299(9):1036-1045. | 52 |
| ÉTICA Y DERECHO | 54 |

| | |
|--|-----------|
| Investigaciones | |
| - Relación entre los profesionales sanitarios y la industria: Un equilibrio delicado (Relationships between health professionals and industry: maintaining a delicate balance) Traducido por Boletín Fármacos de: Paul A Komesaroffa, <i>Aust Prescr</i> 2007;30:150-3. | 54 |
| Reportes Breves | |
| - La necesidad de un instituto de formación continuada Traducido por Boletín Fármacos de: Hébert PC, The need for an institute of continuing health education, <i>Canadian Medical Association Journal</i> 2008;178 (7) 805-6. | 57 |
| - Heparina contaminada vuelve a demostrar deficiencias en las agencias reguladoras. EE.UU., Europa y China Martín Cañas, Jimena Orchuela y Virginia Sampietro para Boletín Fármacos | 59 |
| Comunicaciones | |
| - Declaración de Buenos Aires sobre Ensayos Clínicos y Ética | 65 |
| América Latina | |
| - Colombia: Campañas “educativas” que promocionan medicamentos | 67 |
| - México: Publicidad de medicamentos en medios masivos de comunicación | 68 |
| - Paraguay: Preocupación por publicidad indiscriminada de medicamentos | 69 |
| Europa | |
| - España: Bayer no tuvo que pagar compensaciones por Lipobay (cerivastatina) | 69 |
| - España: Los miembros de “No Gracias” avivan el debate sobre la relación con la industria | 70 |
| - España: Un juez declara ilegales los incentivos a los médicos por recetar medicamentos genéricos | 72 |
| - Francia: Investigación sobre promoción irresponsable de medicamentos | 73 |
| - Unión Europea - Francia: Denuncian que Sanofi-Aventis obstruye investigación sobre prácticas monopólicas | 74 |
| - Unión Europea: Resultados de la consulta sobre Información Dirigida al Consumidor (DTC) | 74 |
| Estados Unidos | |
| - La FDA descarta la Declaración de Helsinki como estándar ético en investigación con seres humanos | 75 |
| - GlaxoSmithKline recibe una fuerte advertencia de la FDA sobre el informe del ensayo de Avandia | 76 |
| - La batalla de la ley de patentes beneficia a los cabilderos | 77 |
| - Merck y Pfizer logran acuerdos en demandas por sus COX-2 | 79 |
| - Revisión por pares en la balanza | 79 |
| - La FDA afirma que la promoción del fármaco para epilepsia de Novartis es “engañosa” | 80 |
| - El senado investiga pagos de la industria a psiquiatras de Harvard | 80 |
| - Glaxo acusado de monopolizar el mercado de Wellbutrin (bupropion) | 81 |
| - El gobierno prueba medicamentos con graves efectos secundarios en veteranos de guerra | 81 |
| Asia y Australia | |
| - China: Encarcelan a cinco personas tras escándalo de fármaco contaminado con diglycol | 83 |
| - Australia: La industria farmacéutica revela los gastos en seducir a los médicos | 83 |
| Generales | |
| - Cobayos (conejiillos de indias) humanos se profesionalizan por dinero | 84 |
| - Ensayos clínicos no éticos con sucedáneos de la sangre | 85 |
| - Damnificados por talidomida buscan reconocimiento y compensaciones adecuadas | 85 |
| - El Tribunal Permanente de los Pueblos (TPP) condenó a empresas transnacionales | 86 |
| Revista de Revistas | |
| - Actitud de los médicos frente a las prácticas de promoción de la industria farmacéutica Castresana L et al., <i>Medicina</i> 2005; 65(3):247-251. | 87 |
| - Interrumpir un ensayo clínico de oncológicos: ¿Bueno para los pacientes o para la industria? Traducido por Boletín Fármacos de: Trotta F et al., Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? <i>Ann Onc Advance</i> April 9, 2008. | 88 |
| ECONOMÍA Y ACCESO | 89 |
| Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes | |

| | |
|--|-----|
| Comunicaciones | |
| - Comentario de Essential Action en referencia a las negociaciones del Grupo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual al cierre de la 61ava Asamblea Mundial de la Salud | 89 |
| - Comentario de Knowledge Ecology International en referencia a las negociaciones del Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual al cierre de la 61ava Asamblea Mundial de la Salud | 89 |
| - Reflexiones sobre la Estrategia Mundial sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual del único representante de las ONG de la salud de América Latina que asintió a la 61ª Asamblea Mundial de la Salud Germán Holguín Zamorano, Director de Misión Salud, 17 de junio de 2008. | 90 |
| | |
| América Latina | |
| - Brasil: Boehringer no lanzaría tipranavir en el país por falta de garantías en la protección de patentes | 95 |
| - Perú: Conflictos con la Comunidad Andina por el TLC con EE.UU. | 95 |
| | |
| Europa | |
| - España: La OCU denuncia que el actual sistema de patentes de fármacos beneficia a los laboratorios | 96 |
| | |
| Estados Unidos | |
| - Realiza modificaciones a su lista roja por falta de respeto a los derechos de propiedad intelectual | 97 |
| - Gilead obtiene un dictamen positivo en la oficina de patentes por una de las patentes de tenofovir | 97 |
| - Glaxo acusado de monopolizar el mercado de Wellbutrin (bupropion) (Ver en Sección Ética y Derecho, pág. 81) | |
| | |
| Generales | |
| - Acceder a medicamentos más baratos es tan importante como tener mejor infraestructura | 98 |
| | |
| <i>Otros temas de Economía y Acceso</i> | |
| | |
| Reportes Breves | |
| - América Latina: En varios países denuncian desabastecimientos de medicamentos en centros de salud Editado por Boletín Fármacos | 99 |
| | |
| América Latina | |
| - Argentina: Avances y retrocesos para la producción pública de medicamentos | 101 |
| - Brasil: Farmanguinhos / Fiocruz y DNDi desarrollan medicamento antimalárico | 104 |
| - Brasil: Pacientes con sida se radican en Brasil para recibir antirretrovirales de manera gratuita | 105 |
| - Brasil: Acuerdos con Cuba y Mozambique para producir medicamentos y negociaciones para crear una mega empresa farmacéutica | 105 |
| - Brasil: Aumenta la comercialización de medicamentos genéricos | 107 |
| - Colombia: Un banco de medicamentos que ayuda a los más pobres | 107 |
| - México: El gobierno compra planta de producción de vacunas para enfrentar eventual pandemia de influenza | 108 |
| - Panamá: Aumentos de precios de los medicamentos | 108 |
| | |
| Europa | |
| - España: Análisis de cinco años de gasto | 109 |
| - Francia: Los fabricantes de fármacos basados en investigación piden una liberalización del precio genérico | 109 |
| - Reino Unido: Las reacciones adversas le cuestan al NHS 2.000 millones de libras | 110 |
| - Unión Europea: Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI) | 110 |
| | |
| Estados Unidos y Canadá | |
| - EE.UU.: Wal-Mart amplía los descuentos en fármacos | 111 |
| - EE.UU.: Caen las acciones y beneficios de las empresas farmacéuticas | 111 |
| - EE.UU.: Los ensayos clínicos patrocinados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) son una buena inversión porque ofrecen buenos beneficios clínicos | 112 |
| - Canadá: Gasto de medicamentos, 1985-2007 | 114 |
| | |
| Asia | |
| - India: Es un lugar preferido para hacer ensayos clínicos y alcanza a China | 114 |
| - Rusia: Investigación sobre el “mercado” de los ensayos clínicos | 115 |
| | |
| Generales | |

| | |
|---|------------|
| - El mercado farmacéutico mundial creció un 6,1% en 2007, el menor índice de crecimiento de la década | 116 |
| - El rápido crecimiento de los países en desarrollo lleva a las farmacéuticas a la reflexión | 117 |
| - Informe de ONUSIDA, OMS y UNICEF evalúa la situación del VIH | 118 |
| | |
| Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos | 119 |
| | |
| Revista de Revistas | |
| - Características de los pacientes que reciben muestras gratuitas de medicamentos y asociación entre muestra recibida y gasto de bolsillo Editado por Boletín Fármacos: Alexander GC et al., Characteristics of Patients Receiving Pharmaceutical Samples and Association Between Sample Receipt and Out-of-Pocket Prescription Costs, <i>Medical Care</i> 2008;46(4):394-402. | 121 |
| - Gasto farmacéutico en España y en Europa (1995-2002): El “despilfarro” español, un mito sin fundamento Editado por Boletín Fármacos de: Juan Simó Miñana y Juan Gervas Camachob, <i>Rev Adm Sanit</i> 2007;5(1):1-15. | 122 |
| | |
| REGULACIÓN Y POLÍTICAS | 123 |
| | |
| Reportes Breves | |
| - Acciones reguladoras en materia de seguridad de los medicamentos en la Unión Europea Mariano Madurga | 123 |
| - La evidencia observacional para determinar la seguridad del medicamento no puede sustituir la evidencia de los ensayos clínicos aleatorios y controlados Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Freemantle N, Irs A, Editorial. Observational evidence for determining drug safety is no substitute for evidence from randomised controlled trials, <i>BMJ</i> 2008;336:627-628 | 126 |
| - Medicamentos de venta sin receta: Hay que ser precavidos Traducido por Boletín Fármacos de: Ferner RE, Beard K, Over the counter medicines: Proceed with caution, <i>BMJ</i> 2008;336:694-696. | 127 |
| - Heparina contaminada vuelve a demostrar deficiencias en las agencias reguladoras. EE.UU., Europa y China Martín Cañas y Jimena Orchueta para Boletín Fármacos (Ver en la Sección Ética y Derecho, pág. 59) | |
| | |
| América Latina | |
| - Argentina: El defensor del pueblo denuncia irregularidades en la comercialización de medicamentos | 132 |
| - Bolivia: Gobierno anuncia creación de farmacias comunitarias e inaugura central de almacenamiento | 133 |
| - Brasil: Gobierno propone reglas para rastrear a los medicamentos | 134 |
| - Chile: Ministerio de Salud publica información sobre plantas medicinales | 134 |
| - Chile: Se modifica norma que impedía la venta de medicamentos fuera de las farmacias y se busca regular la venta por Internet (Ver en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización, pág. 144) | |
| - Perú: Nuevo Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales | 135 |
| - Uruguay: Líder de las Américas en sistemas de vacunación y conservación de vacunas | 135 |
| | |
| Europa | |
| - España: El excipiente cobra importancia en el prospecto para reducir riesgos | 135 |
| - España: AEMPS pone en marcha la solicitud electrónica de ensayos clínicos | 136 |
| - España: La AEMPS insta un sistema electrónico para que los laboratorios informen de los efectos adversos de medicamentos | 137 |
| | |
| Estados Unidos | |
| - Fechas límites para la revisión de medicamentos y problemas de seguridad | 137 |
| - Algunos cambios en las políticas sobre VIH/Sida | 138 |
| - Nuevo informe de la FDA sobre vigilancia post-comercialización | 139 |
| - La FDA solicita a Merck que corrija su producción de vacunas | 139 |
| | |
| Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos | 140 |
| | |
| Revista de Revistas | |
| - Los efectos de las políticas públicas de medicamentos basadas en evidencias en la I&D farmacéutica: Estudio de caso en la Columbia Británica Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Steve Morgan y Colleen Cunningham, The Effect of Evidence-Based Drug Coverage Policies on Pharmaceutical R&D: A Case Study from British Columbia, <i>Healthcare</i> | 141 |

| | |
|---|------------|
| <i>Policy</i> 2008;13(3). | |
| - Reducción sostenida del uso de antibióticos y poca resistencia bacteriana: Seguimiento a los 10 años del Programa sueco Strama Traducido por Boletín Fármacos de: Mölsted S et al., Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme, <i>The Lancet Infectious Diseases</i> 2008;8:125-132. | 141 |
| PRESCRIPCIÓN, FARMACIA Y UTILIZACIÓN | 142 |
| Reportes Breves | |
| - Dudas respecto a DOTS. Es demasiado pronto para decir que la estrategia DOTS no funciona en el tratamiento de la tuberculosis Traducido por Boletín Fármacos de: Davies GR, Squire SB, Doubts about DOTS. It's too soon to say that direct observation of short courses of tuberculosis treatment is failing, <i>BMJ</i> 2008;336:457-458. | 142 |
| Comunicaciones | |
| - La resistencia a los antibióticos ReAct (Acción en Resistencia Microbiana a los Antibióticos) | 143 |
| América Latina | |
| - Argentina: Las farmacias implementarán sistema en línea de información sobre interacciones de medicamentos | 144 |
| - Chile: Se modifica norma que impedía la venta de medicamentos fuera de las farmacias y se busca regular la venta por internet | 144 |
| Europa | |
| - España: Encuesta Nacional de Salud 2006 | 145 |
| - España: Sólo el 10% de las farmacias ofrece asesoramiento al paciente | 145 |
| - España: Estudio sobre la comprensión de los prospectos de los medicamentos | 146 |
| - España: Documento de consenso sobre síntomas y tratamiento de la patología digestiva | 147 |
| - España: Sefac crea un comité asesor de farmacias | 147 |
| - El público europeo tiene más expectativas de la farmacia | 147 |
| - Hay que definir un rol más amplio para los farmacéuticos | 148 |
| Estados Unidos | |
| - Aumenta el consumo de medicamentos | 149 |
| - Estudio revela fracaso de Vytorin y Zetia para colesterol | 151 |
| - Diabetes: Detienen un estudio por muertes | 151 |
| Generales | |
| - Está de acuerdo, ¿no? | 152 |
| - Misoprostol en países de escasos recursos: Es barato y efectivo, pero su disponibilidad está restringida | 152 |
| - Persiste riesgo de cáncer tras terapia hormonal | 153 |
| - Nature anunció que brindará acceso libre a revistas biomédicas (Ver en la Sección Advierten, pág. 46) | |
| Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos | 154 |
| Revista de revistas | |
| - Un lenguaje a base de iconos para representar conceptos médicos en forma gráfica Traducido por Boletín Fármacos de: Lamy JB et al., An iconic language for the graphical representation of medical concepts, <i>BMC Medical Informatics and Decision Making</i> 2008;8:16. | 158 |
| - Características comerciales del placebo y eficacia terapéutica Editado por Boletín Fármacos de: Waber RL et al., Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy (Research Letters), <i>JAMA</i> 2008;299:1016-1017. | 159 |
| - Simvastatina con o sin ezetimibe en hipercolesterolemia familiar Resumido por Boletín Fármacos de: Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia, Kastelein JJP et al., <i>NEJM</i> 2008;358(14):1431-1443. | 159 |
| - Betabloqueantes en terapéutica cardiovascular: Insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial <i>Boletín Terapéutico Andaluz</i> 2008;24(2). | 159 |

| | |
|--|------------|
| - Tendencias en la prescripción de opiodes según raza/ethnicidad para pacientes que buscan atención en los departamentos de emergencia de EE.UU. Traducido por Boletín Fármacos de: Pletcher MJ et al., Trends in Opioid Prescribing by Race/Ethnicity for Patients Seeking Care in US Emergency Departments, <i>JAMA</i> 2008;299(1):70-78. | 160 |
| - Los “nuevos antihipertensivos” no presentan ventajas en el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico Traducido por Boletín Fármacos de: No benefit from “newer” antihypertensives in metabolic syndrome patients, <i>Arch Intern Med</i> 2008;168:207-217. | 160 |
| - Efecto del rimonabant en la progresión de la aterosclerosis en pacientes con obesidad abdominal y enfermedad coronaria. El ensayo clínico controlado STRADIVARIUS Traducido por Boletín Fármacos de: Nissen SE et al. en nombre de los investigadores en STRADIVARIUS, Effect of Rimonabant on Progression of Atherosclerosis in Patients With Abdominal Obesity and Coronary Artery Disease. The STRADIVARIUS Randomized Controlled Trial, <i>JAMA</i> 2008;299(13):1547-1560. | 161 |
| - Características epidemiológicas de la prescripción de antipsicóticos a niños y adolescentes en el Reino Unido Traducido por Boletín Fármacos de: Rani F et al., Epidemiologic Features of Antipsychotic Prescribing to Children and Adolescents in Primary Care in the United Kingdom, <i>Pediatrics</i> 2008;121:1002-1009. | 162 |
| - La interpretación de los datos de un ensayo clínico aleatorizado Gaminde I, Erviti J <i>Boletín de información terapéutica de Navarra</i> 2008;16(1)1-11. | 162 |
| - ¿Cómo interpretar los gráficos en los informes de ensayos clínicos? Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Pocock S et l., How to interpret figures in reports of clinical trials, <i>BMJ</i> 2008;336:1166-1169. | 162 |
| - Aspirina, clopidogrel y warfarina: ¿Es una combinación apropiada y efectiva, o es inadecuada y demasiado peligrosa? Traducido por Boletín Fármacos de: Hermosillo AJ, Spinler SA, Aspirin, Clopidogrel, and Warfarin: Is the Combination Appropriate and Effective or Inappropriate and Too Dangerous? <i>Ann Pharmacother</i> 2008;42(6):790-805. (Ver el resumen en la Sección Advierten, pág. 52) | |
| - Vacunas frente al Virus del Papiloma Humano Notas Farmacoterapéuticas - <i>Salud Madrid</i> 2008;15(5) | 162 |
| - Tratamiento del glaucoma Notas Farmacoterapéuticas - <i>Salud Madrid</i> 2008;15(3) | 163 |
| INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES | 164 |

Ventana Abierta

Ética y ensayos clínicos

Antonio Ugalde¹ y Núria Homedes²

¹Presidente, Salud y Fármacos, ²Coordinadora RELEM

La Red Latinoamericana de Ética y Medicamentos (RELEM) con el patrocinio de la fundación holandesa WEMOS, el Health Science Center de la Universidad de Texas-Houston y la ONG Salud y Fármacos responsable del Boletín Fármacos organizó el Primer Taller Latinoamericano de Ensayos Clínicos y Ética que tuvo lugar en la ciudad de Buenos Aires el 12 y 13 de mayo del presente año.

Información proveniente de los países de la región confirma que el número de ensayos clínicos está aumentando exponencialmente y que el incremento se debe a una política de la industria farmacéutica de abaratar los costos de la investigación, a reducir el tiempo necesario para completar un ensayo clínico, y a la facilidad de reclutar pacientes sobre todo entre los grupos más vulnerables de la región, es decir entre los pobres. Lo mismo está ocurriendo en otros países en vías de desarrollo. Conocedores de esta realidad parlamentarios de la Unión Europea han empezado a cuestionar la validez de los ensayos clínicos que se llevan a cabo en países desarrollo y de la aprobación de nuevos medicamentos que se apoyan en sus resultados.

Respondiendo a estas inquietudes, la Fundación Wemos convocó en noviembre de 2007 a parlamentarios de la Unión Europea a reunirse con expertos de América Latina e India en Bruselas para hacerles conocedores de la información existente sobre los problemas relacionados con deficiencias técnicas y violaciones de principios éticos que están ocurriendo en los ensayos clínicos. WEMOS contactó con RELEM para la presentación de datos sobre América Latina y de este intercambio surgió la idea de organizar un taller para que en él se identificaran aquellos aspectos de los ensayos clínicos que por violar principios de bioética requerían una intervención urgente de las autoridades sanitarias de la región.

RELEM identificó a través sus publicaciones o por su actuación en defensa de los derechos humanos y principios éticos en los ensayos clínicos a 24 personas. Los participantes provenían de Argentina, Brasil, Costa Rica, México y Perú y tres de ellos trabajaban en las agencias reguladoras de sus países. El taller se propuso identificar proyectos que se pudieran ejecutar en un máximo de dos años a un bajo costo con el objeto de que se mejore el cumplimiento de principios éticos y disminuyan las violaciones de derechos humanos en el transcurso de los ensayos clínicos.

Los proyectos escogidos incluyen la creación de un Observatorio Latinoamericano de Ética en Ensayos

Clínicos que entre otras cosas documente violaciones ocurridas en los países de la región, construya un directorio de ensayos clínicos no aprobados o suspendidos, que identifique los motivos por los cuales no se han aprobado o han sido suspendidos, y disemine la información a través de artículos científicos, el Internet y otros medios de comunicación de masas.

Un segundo proyecto es la elaboración de guías de ética específicas para ensayos clínicos que se realizan en América Latina. Las guías se elaborarán una vez identificados los problemas éticos y legales de los ensayos clínicos, y después de analizar la situación normativa (ético-legal) de los países de América Latina, y de una revisión comparativa de las normas éticas internacionales.

La identificación de las principales dificultades en la obtención del consentimiento informado es un tercer proyecto que ha identificado el taller. Ello requiere hacer un diagnóstico de la aplicación del consentimiento informado en los diferentes países por medio de una encuesta a las agencias reguladoras y otras instituciones y personas involucradas en ensayos clínicos. Entre otros aspectos este proyecto tiene interés en documentar la legislación nacional que existe para regular la colección, intercambio y exportación de tejidos, revisar las cláusulas de confidencialidad y la información que se incluye en la forma de consentimiento informado.

Un cuarto proyecto es conseguir que los registros completos de los ensayos clínicos estén disponibles al público y para ello se promoverá la creación un registro único para la región de ensayos clínicos farmacológicos.

Finalmente se ha considerado importante desarrollar mecanismos de comunicación rápida entre los países de la región para que se conozcan y se den a conocer de inmediato al público y a las autoridades de la región las intervenciones que mejoran el cumplimiento de los principios de ética así como las violaciones incurridas. Igualmente, se desea fortalecer los lazos entre RELEM y otras redes e instituciones internacionales que están interesadas en mejorar los ensayos clínicos.

Otro resultado del taller ha sido la aprobación por parte de los participantes de la Declaración de Buenos Aires. La Declaración incluye 19 apartados que se han formulado con el conocimiento que existe sobre las violaciones que se han dado de principios éticos y de derechos humanos durante la realización de ensayos clínicos. Más de una decena de organizaciones latinoamericanas ya se han adherido a la Declaración de

Buenos Aires que puede leerse en la Sección de Ética y Derecho, apartado Comunicaciones, de este número del Boletín Fármacos. Instamos a los lectores a divulgarla a

través de publicaciones científicas y de medios de comunicación de masas en sus países.

Adverten...

Reportes breves

La incierta prevención del cáncer de cuello de útero con la vacuna contra el virus del papiloma humano

Juan Gervas [a]

Rev Port Clín Geral 2007;23:547-55

Resumen

En 2007 se ha comercializado de la vacuna contra el virus del papiloma humano, con la que se propone vacunar a niñas de 11 y 12 años para la prevención primaria del cáncer de cuello de útero, dada la fuerte asociación entre el cáncer y algunos tipos oncogénicos del virus. La vacuna ha sido rápidamente incluida en los calendarios vacunales de la mayoría de los países desarrollados. En este texto se revisa el fundamento científico de dicha decisión. Son puntos claves: la ausencia de cambios en la epidemiología de la infección, la estabilidad o disminución de la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello de útero, la falta de correlación entre respuesta inmunitaria serológica y la inmunidad natural, el impacto de la vacuna en la ecología del virus, las evaluaciones coste-efectividad que dependen de la duración desconocida de la inmunización, la dependencia excesiva de la investigación financiada por la industria farmacéutica, y la necesidad de mantener la citología de cribado. Se precisaría más tiempo e información antes de introducir la vacunación en el calendario vacunal.

Palabras clave: Vacunas, Virus del papiloma humano, Evaluación.

Once preguntas básicas (sin respuesta concluyente)

Con un ímpetu frenético, sin parangón en el campo vacunal, la vacuna contra el virus del papiloma humano se ha incluido en los calendarios vacunales de casi todos los países europeos, Alemania, Austria, Bélgica, Dinamarca, España, Grecia, Holanda, Italia, Luxemburgo, Reino Unido, Suecia y Suiza [1] y en otros desarrollados como Australia, Canadá y EE.UU.

¿La unanimidad en la decisión indica lógica y certeza científica? No. La prevención es campo aparte, como se deduce de otros casos; por ejemplo, respecto al cribado de la displasia del desarrollo de caderas en el recién nacido [2-4].

En el caso de la vacuna contra el virus del papiloma humano existen dudas razonables acerca de la racionalidad de la decisión de su inclusión en el calendario vacunal. Al menos hay once preguntas básicas sin respuesta concluyente, que hacen dudar de la oportunidad de la aprobación del nuevo calendario:

1. ¿Hay cambios recientes en lo que respecta a la infección por virus del papiloma humano? No. De hecho, desconocemos su historia natural. Es la enfermedad de transmisión sexual más frecuente y la más benigna (el 90% de las infecciones se curan espontáneamente) [5]. Seguimos sin saber por qué algunas infecciones son persistentes y cancerígenas (al cabo de 20-30 años provocan cáncer de cuello de útero).
2. ¿Hay cambios en los países desarrollados de la epidemiología del cáncer de cuello de útero que lo justifiquen? Por ejemplo, en España la incidencia se mantiene estable y baja, así como la mortalidad (respectivamente, de 7,11 y de 2,4 casos por 100.000 mujeres y año) [6]. En EE.UU. disminuye, y cada año hay unos 11.100 nuevos casos y unas 3.700 muertes por cáncer de cuello de útero [5].
3. La inmunidad natural ¿conlleva la presencia de anticuerpos en sangre? No. La cifra de anticuerpos en sangre es muy baja o inexistente (en la mitad de los casos) en las mujeres inmunes naturalmente. La infección no conlleva viremia (la replicación vírica se produce en la superficie epitelial, muy lejos de la células presentadoras de antígeno y de los macrófagos) [7]. Desconocemos en detalle la respuesta inmunológica normal, pero es muy efectiva. Además, no se ve afectada por la re-exposición debida a la actividad sexual continuada.
4. La vacuna, y re-vacuna, provoca la presencia en sangre de anticuerpos, en dosis de hasta veinte veces las máximas normales, pero ¿existe relación demostrada entre el nivel de anticuerpos y la eficacia de la vacuna? No. No hay correlación inmunológica demostrada. Ignoramos el mecanismo de acción de la vacuna. Se supone que los anticuerpos en sangre ayudan a eliminar los virus en la superficie epitelial, pero no sabemos cómo [5,8]. La inmunidad natural es celular, no serológica.
5. Si la vacuna elimina los virus, ¿puede tener un doble efecto, uno beneficioso y otro perjudicial? Si. Por ejemplo, la vacuna disminuye las infecciones persistentes y las lesiones pre-malignas causadas por los virus contra los que se vacuna (beneficioso). Pero si eliminase otros virus del papiloma humano no sabríamos cómo valorarlo. Por ejemplo, la co-infección con los tipos 6 y 11 (bajo riesgo oncológico) disminuye naturalmente la posibilidad de ser infectado por el tipo 16 (alto riesgo oncológico) [9]. En general se acepta que la vacuna evita la presencia o actividad de los virus contra los que vacuna. Por ello cambia la “ecología” del cuello uterino y alrededores, y hay datos [10] que sugieren un efecto de “nicho vacío”, que permite la

proliferación de otros virus de alto riesgo oncológico, o la transformación de los de bajo riesgo.

6. ¿Se ha demostrado su efectividad? No. No se tienen datos sobre su resultado en la práctica clínica diaria, ni siquiera ensayos clínicos con resultados en salud en las niñas en que se propone la vacunación. Se tienen datos de eficacia de casi el 100% (resultados de ensayos clínicos para los que cumplen todas las condiciones ideales, muy diferentes de la clínica diaria) para lesiones asociadas a los virus contra los que se vacuna, en mujeres de 16 a 26 años, generalmente blancas, sanas, de países desarrollados y educadas [10-14]. Cuando se tiene en cuenta “la intención de tratar” (se incluyen todos los pacientes participantes en los ensayos, aunque no hayan cumplido las condiciones ideales) la eficacia baja al 50% [10-14], y si se incluyen las lesiones no asociadas a los virus contra los que se vacuna, la eficacia baja hasta el 17% [11].
7. ¿Se sabe cuánto dura la inmunidad? No, no se sabe. Lo máximo demostrado son cinco años. Si la inmunidad decae, se podría precisar de una re-vacunación cada cierto tiempo. Además del gasto y complicaciones que ello implica, no sabemos si al ceder la inmunidad artificial se debilitaría la inmunidad natural y habría infecciones oncogénicas más graves y agresivas (algo parecido sucede con la vacunación contra la varicela) [7,12].
8. ¿Se ha determinado el coste-efectividad de la vacuna? Sí. Pero se asumen condiciones no demostradas. Especialmente respecto a la efectividad y respecto a la duración de la vacuna. De hecho, en condiciones muy probables, si la inmunidad provocada por la vacuna dura menos de treinta años, y si la efectividad es del 70%, en Canadá, el coste-efectividad es nulo. Es decir, habría que vacunar a infinitas niñas para evitar un caso de cáncer de cuello de útero [15].
9. ¿Sirve en mujeres que ya han iniciado la actividad sexual? No. Las mujeres se contagian al comienzo de la actividad sexual. La eficacia (ensayos clínicos, condiciones ideales) es muy baja en mujeres que ya han iniciado la actividad sexual, de alrededor del 17% [10,16]. Es una vacuna profiláctica (que evita el contagio), no terapéutica (que elimine el virus de las células epiteliales) [5,10].
10. ¿Hay ensayos clínicos y estudios independientes, no financiados o promovidos por la industria farmacéutica? No, o son irrelevantes. El grueso de la investigación sobre la vacuna contra el virus del papiloma humano ha dependido, depende y dependerá de la industria que fabrica dichas vacunas [10]. Se ignora porqué los gobiernos de los países desarrollados han renunciado a tener un papel activo en el conjunto de la salud sexual, y se reservan sólo el papel pasivo de “pagador” de la vacuna.

11. ¿Se precisa mantener el programa actual de detección precoz del cáncer de cuello de útero? Sí. Los actuales programas de cribaje con la citología (Papanicolau) tienen graves problemas de cobertura y fundamento científico, pero la vacuna no los evita, pues combate sólo dos de los quince virus oncogénicos. No sabemos en qué forma se modificará la sensibilidad y especificidad del cribaje [5,7].

Nota:

- a. Juan Gervas es Médico de Canencia de la Sierra, Garganta de los Montes y El Cuadrón (Madrid) España - Equipo CESCA, Madrid, España.
Contacto: jgervasc@meditex.es

Bibliografía:

1. Vacuna.org. Calendario de vacunación. Europa. http://www.vacunas.org/index.php?option=com_content&task=view&id=2472&Itemid=336. Consultado el 13 de octubre de 2007.
2. Gervas J, Pérez Fernández M, González de Dios J. Problemas prácticos y éticos de la prevención secundaria. A propósito de dos ejemplos en pediatría. *Rev Esp Salud Pública* 2007;81:345-52.
3. Starfield B, Hyde J, Gervas J, Heath I. The concept of prevention: a good idea gone astray? *J Epidemiol Community Health* 2008 [in press].
4. Gervas J, Starfield B, Heath I. Caution in clinical prevention. *Lancet* 2008 [in press].
5. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chessm H, Unger E for the ACIP. Quadrivalent human papilloma virus vaccine. *MMWR* 2007;56(RR02): 1-24.
6. Galceran J, Marcos R, Izquierdo A, Borrás J. Carcinoma invasor y lesiones premalignas del cuello uterino en los registros poblacionales: utilidad y limitaciones. En: Sanjosé S, García A (coordinadoras). Madrid: Sociedad Española de Epidemiología (4ª Monografía); 2006. p. 15-29.
7. Navarro JA, Bernal PJ, Pérez JJ. Interrogantes en la introducción de la vacuna frente al virus del papiloma humano en los calendarios sistemáticos. *Med Clín (Barc)* 2007;129:55-60.
8. EMEA. EPARS for authorised medicinal products. Gardasil. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>. Consultado el 13 de octubre de 2007.
9. Hughes JP, Garnett GP, Koutsky L. The theoretical population-level impact of a prophylactic human papilloma virus vaccine. *Epidemiol* 2002;13: 361-9.
10. Sawaya GF, Smith K. HPV vaccination. More answers, more questions. *N Engl J Med* 2007;356:1991-3.
11. Kahn JA, Burk RD. Papillomavirus vaccines in perspective. *Lancet* 2007;369:2135-7.
12. Lippman A, Melnychuk R, Shimmin C, Boscope M. Human papillovirus, vaccines and women's health: questions and cautions. *CMAJ* 2007;177:484-7.
13. Joura EA, Leodoter S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, Pérez G, Loutsky LA et al. Efficacy or quadrivalent prophylactic human papillomavirus

- (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulvar, and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;369:1693-702.
14. Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Fergusson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007;177:469-79.
 15. Brisson M, Velde N, Wals P, Boily MC. Estimating the number needed to vaccinate to prevent diseases and death related to human papillomavirus infection. *CMAJ* 2007;175:464-8.
 16. Future II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007;356:1915-27.

¿Cómo podemos asegurar la seguridad de la prescripción en los niños?

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Sammons H y Conroy S, How do we ensure safe prescribing for children? *Archives of Disease in Childhood* 2008;93:98-99.

Entre enero 2005 y junio 2006 se reportaron a la UK National Patient Safety Agency casi 10.000 incidentes de seguridad de medicamentos relacionados a la prescripción y más del 80% ocurrieron en los hospitales [1].

Más del 10% de todos los incidentes en donde se pudo establecer la edad involucraron a niños de hasta 4 años de edad, lo que representa un porcentaje superior a los días-cama de hospitalización de este grupo de edad. Es probable que estas cifras estén subestimadas porque provienen de reportes voluntarios; sin embargo, la renuencia a reportar errores en el sistema nacional de salud esta gradualmente cambiando ya que se reconoce cada vez más que los culpables no son los individuos sino los sistemas.

La competencia de los profesionales médicos para prescribir ha sido objeto de reciente debate en la prensa médica. Aronson et al. [2] resaltaron el hecho de que los estudiantes de medicina y los médicos jóvenes podrían estar poco preparados para prescribir medicamentos cuando se gradúan. La discusión subsiguiente llevó a que el comité de educación del General Medical Council (GMC) del Reino Unido hiciera una evaluación de la enseñanza y de la prescripción. Esto ha promovido planes para investigar la prevalencia y las causas de los errores de prescripción y para identificar recomendaciones de intervenciones educativas o éticas que contribuyan a reducirlos (ver http://www.gmc-uk.org/education/documents/pap_prescribingITT_v1.0.pdf)

Se ha descrito un currículum que será el mismo para todas las escuelas de medicina del Reino Unido y que servirá para capacitar sobre la prescripción segura y

efectiva [3]. Este currículum menciona a los niños en dos secciones:

- a) La prescripción en pacientes con requisitos especiales debe ser uno de los ejes centrales del conocimiento y de la comprensión porque estos grupos tienen una fisiología alterada, y el manejo farmacocinético y la respuesta farmacodinámica pueden ser diferentes.
- b) El núcleo de habilidades deben incluir prescripción de medicamentos a grupos especiales.

Sin embargo, las secciones no incluyen información más detallada.

Los niños no son adultos pequeños en lo que respecta al desarrollo o prescripción de medicamentos. La disponibilidad de información para respaldar la prescripción pediátrica ha mejorado en los últimos años, se ha pasado de utilizar una plétora de formularios pediátricos y guías de dosis basadas en la práctica local a tener un Formulario Nacional Británico para Niños (BNF-C por sus siglas en inglés) que contiene una base de datos nacionales basados en la evidencia y revisados por pares. Sin embargo, los errores en prescripción continúan tanto en niños como en adultos. Además, hemos incrementado el número de prescriptores no-médicos, como enfermeras y farmacéuticos, que están prescribiendo a niños.

¿Por qué son los niños diferentes?

Los niños requieren dosis de medicamentos calculadas en forma individual, teniendo en cuenta la edad gestacional y postnatal, y el peso o superficie corporal. Comparado a la situación en adultos, las dosis “estándar” raramente existen. Para seleccionar el medicamento y la dosis se debe tener en cuenta los cambios dinámicos que experimentan los niños en la farmacocinética y la madurez farmacodinámica, y la posible toxicidad medicamentosa, la cual puede ser muy diferente a la de los pacientes adultos. La necesidad de utilizar medicamentos no aprobados o llamados “off label” para muchos niños tanto cuando están hospitalizados como cuando se trata de pacientes ambulatorios señala que no se han comercializado los productos adecuados y que la información para la prescripción no siempre está disponible. Los niños están en mayor riesgo de ser víctimas de errores de prescripción que los adultos y tienen menores reservas internas para contrarrestar estos efectos cuando ocurren [4].

Facultad de Medicina: Enseñando prescripción y terapéutica

Se tiene la percepción de que se ha reducido la enseñanza de terapéutica clínica y prescripción en las facultades de medicina. Tradicionalmente las facultades de medicina enseñaban “ciencias básicas” como base fundamental para la clínica pero ahora muchos usan un sistema curricular de aprendizaje basado en problemas. El GMC ha dado los lineamientos sobre los objetivos claves de aprendizaje que tienen que ver con el uso de

medicamentos en el manejo de enfermedades (http://www.gmcuk.org/education/undergraduate/undergraduate_policy/tomorrows_doctors.asp). Esto requiere que los estudiantes sean capaces de calcular las dosis y registrar los resultados de modo muy preciso; y de escribir prescripciones seguras para los distintos tipos de medicamentos. Los estudiantes de medicina, sin embargo, parecen sentirse menos confiados en sus habilidades para prescribir al momento de graduarse de la universidad.

En una encuesta a médicos F1 (médicos que rotan por distintas áreas como medicina interna, cirugía), el 68% no estuvo de acuerdo con la afirmación: “Fui entrenado adecuadamente para prescribir en el momento de mi graduación” [5]. Aunque se tiene la percepción de que los errores de prescripción podrían reflejar la falta de capacitación adecuada durante la formación de los médicos, hay poca investigación al respecto [3].

Enseñando a los médicos jóvenes

Muchos departamentos de pediatría en el Reino Unido desarrollan sus propias sesiones de enseñanza para la prescripción a niños. Se ha dado poca difusión a los formatos o contenidos, y la mayoría de los centros trabaja independientemente sin compartir recursos ni experiencias. No hay recomendaciones sobre la enseñanza de los nuevos médicos o para el entrenamiento de los pediatras. En nuestra organización, desarrollamos una sesión de enseñanza de una hora para los *senior house officers* (SHO, por sus siglas en inglés. Son médicos que están en capacitación a nivel de especialidad médica) durante su primer mes de rotación en pediatría y una sesión de dos horas para todos los médicos F2. Estas sesiones incluyeron una presentación sobre las diferencias entre la prescripción a pacientes pediátricos y a adultos, mencionaron la importancia de hacer investigación en medicamentos, resaltaron la importancia de los riesgos de errores de medicación en pacientes pediátricos y se presentaron ejemplos de errores comunes.

Se presentaron diferentes escenarios y se solicitó a los médicos que prescribieran, y luego hubo una discusión. No hay una evaluación formal de la prescripción individual de los médicos. En el nivel de hospitalización, los farmacéuticos y enfermeras juegan un rol importante en la detección y rectificación de errores, y proveen recomendaciones y respaldo al staff médico en lo que hace referencia a la prescripción. Un estudio de seis semanas de duración que se realizó en nuestra institución identificó 139 intervenciones clínicas hechas por farmacéuticos y enfermeras para corregir o clarificar prescripciones [6].

Evaluación de la competencia: Más trabajo

Mientras el proyecto de investigación de GMC dirigido a establecer la prevalencia y las causas de los errores de prescripción entre los nuevos médicos fue bien recibido, los retos para los pediatras son específicamente distintos a los que ocurren en la prescripción a adultos. Sería

prudente investigar las medidas que se están tomando para capacitar en la prescripción en pediatría en el Reino Unido y las evaluaciones de competencia que se estén haciendo. Es esencial que nuestras organizaciones nacionales como Royal College of Paediatrics and Child Health (RCPCH) y Neonatal and Paediatric Pharmacists Group se involucren en el desarrollo de estándares nacionales.

Algunos esperan que la prescripción electrónica sea la respuesta a estos problemas y se ha sugerido que reduce las tasas de errores de prescripción; sin embargo, su introducción en el Reino Unido será todo un reto y más aun para los sistemas de prescripción en pacientes pediátricos, que requieren un sistema de apoyo más complejo que el de los adultos, y es improbable que en los próximos años esté ampliamente disponible para los neonatos y niños.

Conclusión

La seguridad y bienestar del paciente necesita ser la primera preocupación de cualquier profesional de la salud, sin importar la edad del paciente.

La prescripción en pediatría, sin embargo, tiene sus propios retos específicos. Los médicos que trabajen en pediatría y aquellos en capacitación necesitan por tanto tener acceso a formación y supervisión continuada. En el Reino Unido, no tenemos entrenamiento formal para la prescripción, ni una herramienta validada para evaluar la competencia en la prescripción para cualquier grupo etáreo. Estas herramientas son esenciales para evitar los errores que ocurren regularmente. Si vamos a llevar a cabo la evaluación de la competencia, necesitamos tener mecanismos para solucionar los problemas de prescripción que se identifiquen y para capacitar a los prescriptores. Además, se necesitarán mecanismos para hacer nuevas evaluaciones en el futuro y los recursos para solucionar los problemas que se descubran. Estos serán los retos para los pediatras, farmacéuticos y otros profesionales no-médicos que prescriben.

Ejemplos de medicamentos con posible consecuencias serias si se prescriben incorrectamente:

- Aminoglucósidos
- Anticoagulantes
- Drogas citotóxicas
- Digoxina
- Insulina
- Opioides
- Fenitoína
- Cloruro de potasio

Referencias:

1. National Patient Safety Agency. Safety in doses: improving the use of medicines in the NHS. London: NPSA, 2007.
2. Aronson JK, Henderson G, Webb DJ, et al. A prescription for better prescribing. *BMJ* 2006;333:459-60.
3. Maxwell S, Walley T. Teaching safe and effective prescribing in UK medical schools: a core

- curriculum for tomorrow's doctors. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:496–53.
4. Kaushal R, Bates DW, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001;285:2114–20.
 5. Han WH, Maxwell SR. Are medical students adequately trained to prescribe at the point of graduation? Views of first year foundation doctors. *Scot Med J* 2006;51:27–32.
 6. Conroy S, Appleby K, Bostock D, et al. Medication errors in a children's hospital. *Paediatr Perinat Drug Ther* 2007;8:18–25.

Productos Herbalife®: Publican series de casos de hepatitis tóxica y se evalúan los riesgos en España
Martín Cañas para Boletín Fármacos

Los suplementos dietarios son productos destinados a incrementar la ingesta dietaria habitual. Suplementan la incorporación de nutrientes en la dieta de las personas sanas que, no encontrándose en condiciones patológicas, presenten necesidades básicas dietarias no satisfechas o mayores a las habituales. Como todos los alimentos, se venden libremente. Pueden contener en su composición, en forma simple o combinada, los siguientes ingredientes: péptidos, proteínas, lípidos, lípidos de origen marino, aminoácidos, glúcidos o carbohidratos, vitaminas, minerales, fibras dietarios y hierbas. Debe quedar claro que, en condiciones normales, la dieta debe proveer todos los nutrientes necesarios para el mantenimiento de las funciones del organismo. Por lo tanto, un suplemento dietario sólo debería consumirse cuando, por un estado fisiológico particular, el individuo necesite un suministro extra de un nutriente determinado, previa consulta al médico [1].

Los productos Herbalife están calificados legalmente en España y toda la Unión Europea y en casi todos los países, como alimentos (bien Alimentos Destinados a Regímenes Especiales o bien Complementos de la Dieta, dependiendo de su composición), alegando generalmente su utilidad para perder peso o mejorar el bienestar de las personas que los utilizan [2]. Se comercializan fundamentalmente a través de venta directa mediante los propios distribuidores de la compañía Herbalife y a través de Internet. Se encuentran disponibles diversos productos bajo diferentes denominaciones, cuya composición es variable, pero esencialmente a base de plantas, asociadas en algunos casos a vitaminas, minerales u otros nutrientes [2].

A fines de julio de 2007 se difundieron en forma anticipada por la revista *Journal of Hepatology*, la publicación de dos series de casos que informaron sobre una posible relación entre lesiones hepáticas y los productos Herbalife®. Ambos trabajos señalan que los productos herbolarios son muy populares y que se los considera seguros porque son supuestamente “naturales”. Sin embargo, en sus series presentan un total de 22 casos de hepatitis tóxica asociada al consumo de productos Herbalife [3,4].

Según relata el trabajo de Elinav y cols., cuatro casos iniciales de hepatitis aguda asociada al consumo de productos Herbalife motivaron una investigación del Ministerio de Salud de Israel en todos los hospitales de ese país. Como parte del estudio se investigaron 12 pacientes con injuria hepática aguda idiopática, asociada al consumo de Herbalife. Once pacientes eran mujeres, de 49 años promedio (+/- 13). Una paciente tenía cirrosis biliar primaria y otra antecedentes de hepatitis B. El tiempo de consumo promedio, antes de padecer la injuria hepática fue de 11,9 meses (+/- 11,1). Las biopsias hepáticas mostraron hepatitis activa, inflamación portal con eosinófilos, reacción ductular e inflamación parenquimatosa con actuación pericentral. Un paciente desarrolló hepatitis subfulminante y dos episodios fulminantes de insuficiencia hepática. La hepatitis se resolvió favorablemente en 11 pacientes, mientras que el restante falleció debido a complicaciones del trasplante hepático. Luego de la normalización enzimática, tres pacientes volvieron a consumir los productos presentando un segundo episodio de hepatitis, que en dos casos se resolvió suspendiendo nuevamente el consumo de Herbalife y el otro estaba aun en tratamiento al momento de la publicación del estudio. De los 12 pacientes, nueve consumían productos para reducir de peso y tres para “sentirse bien”. Dos de ellos aumentaron el consumo de productos Herbalife al consultar a su distribuidor por los síntomas que presentaban.

Los autores concluyen que se identificó la asociación entre la ingesta de productos Herbalife y hepatitis aguda. Hacen un llamamiento para que se efectúe un análisis de estos productos y poder evaluar su posible hepatotoxicidad. Hasta entonces, recomiendan que los consumidores tengan precaución, especialmente aquellos que padecen enfermedad hepática subyacente [3].

En el segundo trabajo, Schoepfer y cols. presentan 10 casos de hepatitis tóxica asociados al consumo de productos Herbalife. El estudio se llevó a cabo en Suiza para determinar la prevalencia y la evolución de la hepatotoxicidad asociada al consumo de Herbalife, para lo cual se envió un cuestionario a todos los hospitales públicos suizos. Los casos notificados fueron sometidos a la evaluación de la causalidad utilizando los criterios de CIOMS. Como resultado se recuperaron doce casos de hepatitis tóxica en los cuales estaban implicados los preparados Herbalife (1998-2004), 10 de ellos suficientemente documentados como para permitir el análisis de la causalidad. La mediana de edad de los pacientes fue de 51 años (rango 30-69) y la latencia de inicio fue de 5 meses (desde 0,5 hasta 144). La biopsia hepática (7/10) mostró necrosis hepática, infiltración linfocítica / eosinofílica y coléctasis marcadas en cinco pacientes. Un paciente con insuficiencia hepática fulminante fue exitosamente trasplantado; el explante mostró hepatitis con células gigantes. En un caso se observó síndrome de obstrucción sinusoidal. Tres pacientes sin biopsia hepática presentaron lesión hepática con patrón hepatocelular (2) o mixto (1). La evaluación de la causalidad de las RAMs, fue clasificada como de certeza en dos casos, probable en siete y posible en un caso. Los autores concluyen que la hepatitis tóxica

asociada al consumo de productos Herbalife puede ser grave. Asimismo afirman que sería deseable [conocer los componentes de la fórmula y que los organismos reguladores tengan un papel proactivo en el uso y autorización de estos productos [4].

Las advertencias en España

En abril de 2008, el Ministerio de Sanidad y Consumo difundió un comunicado en el que informaba el comienzo de una investigación para conocer la causa de nueve casos de toxicidad hepática aparecidos entre 2003 y 2007, y su posible relación con la ingesta de productos dietéticos de la empresa Herbalife [2].

La comunicación conjunta de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), informa que el Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV) recibió nueve casos de alteraciones hepáticas (cinco por tarjeta amarilla y cuatro procedentes del Registro de Hepatopatías de la Universidad de Málaga), producidos entre 2003 y 2007, y en los que diversos productos Herbalife se consideraron sospechosos de producir alteraciones de las enzimas hepáticas y lesiones hepáticas graves [2].

A través de la consulta con los responsables de farmacovigilancia de los demás Estados Miembros de la Unión Europea (UE), se obtuvo información sobre nueve casos más de hepatotoxicidad en la UE, producidos entre 1992 y 2006, y de otros 6 en Islandia. La AEMPS también informa de las series de casos de Suiza y de Israel mencionadas arriba. La AEMPS señala que la mayoría de los pacientes se recuperaron y normalizaron su función hepática tras dejar de utilizar el producto.

El informe de la AEMPS señala la dificultad de establecer la relación de causalidad en estos casos, y que la fortaleza de esta asociación fue variable entre unos casos y otros. Esto en parte se debió a que en algunos de ellos existían medicamentos concomitantes sospechosos de poder producir alteraciones hepáticas y también a que se detectaron conductas de abuso con ingestión de grandes cantidades, ingestión de diversos productos simultáneamente o mantenimiento del tratamiento durante largo tiempo.

Sin embargo, la posible asociación de estas alteraciones con el consumo de productos Herbalife, estaría apoyada por la reaparición de la alteración hepática observada en algunos casos cuando se produjo una reexposición, después de la suspensión del tratamiento [2,5].

La Agencia señala que en base a la información disponible actualmente no es posible concluir si la aparición de alteraciones hepáticas se asocia a productos concretos, a un componente determinado o a otras causas presentes en estos productos, dado que los pacientes utilizaron distintos y variados productos de Herbalife.

El Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS concluyó que la

información disponible sugiere una relación causal entre el consumo de productos Herbalife y las alteraciones hepáticas registradas. Además, el CSMH indicó que, aunque la frecuencia se desconoce por disponer únicamente de información basada en notificaciones espontáneas, esta asociación puede constituir un problema de salud pública [2].

Repercusiones del informe de la AEMPS, la voz de la empresa y de los consumidores

En respuesta a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, la empresa Herbalife difundió un comunicado el 22 de abril. La empresa señala que Herbalife planea someter la sección final de su detallado dossier de productos al Ministerio de Sanidad español, que incluirá información adicional relacionada con la seguridad de sus productos. Según indica la empresa, esto es parte del diálogo que vienen teniendo desde hace tiempo ambas partes y Herbalife continuará cooperando totalmente con las autoridades españolas [6].

Un asesor externo de Herbalife en Argentina, sostuvo que los consumidores de los productos “tenden a ser personas que padecen sobrepeso u obesidad, lo que ya de por sí aumenta las probabilidades de sufrir problemas hepáticos” [7].

Este asesor señaló que no hay estudios científicos que demuestren la toxicidad de los “alimentos” de Herbalife, aunque tampoco hay estudios integrales que demuestren que no representan riesgos para la salud. También explicó que, por no tratarse de un medicamento, “ningún país del mundo” requiere análisis de este tipo para lanzar los productos al mercado, aunque la empresa lleva a cabo estudios clínicos “en Alemania y Brasil”. Claus Donath, director general de Herbalife Argentina, afirmó al periodismo que “este es un tema que viene desde hace años y nunca se pudo probar” y atribuyó las denuncias a los competidores de la empresa [7].

Por su parte, la Confederación de Consumidores y Usuarios (CECU) de España pidió a Sanidad que se pronunciasse claramente sobre los posibles efectos sobre la salud de los productos Herbalife. En un comunicado, ha asegurado que la administración debe decir si se puede o no seguir consumiendo estos complementos alimentarios hasta que se confirmen o rechacen los resultados de los análisis y pruebas que se están realizando [8].

Consideraciones generales sobre los productos dietarios y medicina alternativa y complementaria

En un editorial acompañante a los trabajos de Suiza e Israel, Sitckel [5] reflexiona sobre cómo las medicinas complementarias y alternativas (CAM, por sus siglas en inglés) están experimentando un auge sorprendente debido al creciente interés de la opinión pública en la profilaxis de enfermedades, nutrición y en las mejoras para la salud y el bienestar. Remarca que una contribución a este proceso incluye a los suplementos nutricionales como vitaminas, antioxidantes y hierbas,

fórmulas dietéticas para disminuir de peso, y preparados -mal definidos- como para mantener el cuerpo en “forma”.

La mayoría de los individuos que utilizan estos productos deberían considerarse “clientes” en lugar de “pacientes”, ya que no pretenden específicamente tratar ninguna enfermedad, sino mejorar su salud en general. La mayor parte de la utilización de hierbas y suplementos alimenticios ocurre como automedicación, a expensas de un gasto personal considerable y sin consulta previa y conocimiento de sus médicos. Menciona los datos de una encuesta nacional de EE.UU. que mostró una prevalencia entre el 37,5% y el 67%, y un aumento constante, en el uso de hierbas medicinales y suplementos nutricionales.

Aunque para Stickel se podría dar la bienvenida a este creciente desarrollo, ya que refleja en el público una mayor conciencia acerca de la prevención de las enfermedades y la salud, aun si los reales beneficios de estas sustancias son pequeños para los consumidores, reconoce que existen varios problemas, entre ellos:

a- Se han acumulado informes sobre reacciones adversas, en particular de lesiones hepáticas, por lo que debería considerarse que este tipo de productos no siempre son tan inofensivos como se piensa.

b- En la mayor parte de los países occidentales, incluidos la UE y EE.UU., los suplementos nutricionales y preparados a base de hierbas, están exentos de las estrictas regulaciones para conceder la autorización de comercialización, que es obligatoria para los medicamentos o fármacos sintéticos antes de su ingreso al mercado. Los preparados de CAM son tratados como alimentos, para los cuales no se necesita una preautorización para su comercialización. La responsabilidad sigue siendo totalmente de la empresa y no tienen que aportarse pruebas de seguridad, y mucho menos de eficacia.

c- La composición de la mayoría de los productos no está suficientemente clara, frecuentemente no incluida en el etiquetado, altamente variable y no existen claros efectos beneficiosos para los consumidores.

d- Las empresas afirman que las supuestas ventajas para la salud sólo se perciben a través de su uso regular y a largo plazo, aunque estas afirmaciones no están respaldadas por pruebas clínicas. Por lo tanto, los frecuentemente elevados costos de estos productos contrastan con la ausencia de pruebas sobre sus beneficios.

e- En general los profesionales de la salud conocen poco acerca de los suplementos dietarios y productos herbarios, y pocos los perciben como fuente probable de riesgos para la salud

Por otra parte, Stickel recuerda lo que sugieren los autores de la serie suiza: la amenaza a la salud pública de los productos Herbalife no debe exagerarse, sobre todo

cuando se compara con las tasas de incidencia de reacciones adversas hepáticas de otros productos farmacéuticos de venta libre como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) [5].

¿Exceso de plomo?

Un mes después de la comunicación española, el Fraud Discovery Institute (Instituto de Hallazgo de Fraude) colocó una carta en su portal de internet atribuida a Christopher Grell, abogado de Oakland, California, especializado en responsabilidad por fabricación de productos, donde señalaba que las dosis diarias recomendadas de seis productos de Herbalife contenían niveles de plomo peligrosos y que superan la legislación californiana al respecto [9].

La legislación obliga a los empresarios a advertir a los consumidores sobre si sus productos contienen químicos que causan cáncer o toxicidad reproductiva.

La carta colgada en la web del Instituto [10] instaba a California a ordenar a Herbalife colocar “advertencias claras y razonables sobre estos productos”, para que el consumidor esté informado de que contienen químicos que se sabe que causan daños para el desarrollo.

Los seis productos mencionados en la misiva son ShapeWorks Protein Drink Mix, Healthy Meal Nutritional Shake Mix, las tabletas Tang Kuei Plus, el té instantáneo Thermojetics Nature's Raw Guarana, ShapeWorks Cell Activator y Multivitamin Complex.

La web tiene también un supuesto recibo de un laboratorio de la empresa Anaheim, con sede en Brea, California, que habría analizado los seis productos. Analytical Laboratories no contestó a las llamadas ni a un correo electrónico para comentar las pruebas.

Herbalife cuestionó esta afirmación, diciendo que sus productos cumplen con los requisitos reguladores de todos los mercados en los que están presentes.

“La FDA (Administración de Alimentos y Fármacos de Estados Unidos) no ha establecido un límite general sobre el plomo en los alimentos, pero nosotros estamos dentro de sus directrices recomendadas”, dijo el portavoz de Herbalife, George Fischer, en una entrevista telefónica [9].

En un comunicado de prensa Herbalife señalaba también que “Es una irresponsabilidad vincular la Proposición 65, la cual tiene que ver con cuestiones de divulgación, con la seguridad de nuestros productos. La Proposición 65 es una ley de divulgación y etiquetado que requiere, bajo ciertas circunstancias, la divulgación de la presencia de cualquiera de aproximadamente 800 químicos señalados (incluyendo el plomo).” Y continúa diciendo que “Nuestros productos incluyen ingredientes naturales y la existencia natural de niveles de residuo de plomo está presente en prácticamente todos los ingredientes naturales. Esta no es una cuestión sobre la contaminación como resultado del proceso de fabricación o como

resultado del tratamiento inseguro.” “Nosotros cumplimos con todos los procesos escritos de control de seguridad y calidad. Respalamos la seguridad de nuestros ingredientes y productos”, concluye [11].

Recomendaciones a los profesionales sanitarios de la AESAN y la AEMPS [2]

- Realizar una anamnesis detallada en aquellos pacientes con alteraciones hepáticas al objeto de obtener información sobre el uso de productos Herbalife o cualquier otro producto no medicamentoso que el paciente haya utilizado, bien como complemento alimenticio o como producto a base de plantas medicinales con cualquier otro fin. Considerar la posibilidad de interacción con alimento o medicamento.
- Notificar al Sistema de Farmacovigilancia correspondiente cuando se sospeche una reacción adversa.
- Pedir el envase del producto al paciente para su identificación y posterior análisis, si procede, el cual debe remitirse a las autoridades sanitarias [2].

En síntesis, como se señaló anteriormente, muchas veces la información sobre este tipo de productos es presentada de forma tal que alienta expectativas poco realistas sobre los efectos beneficiosos, en algunos pocos caso no están exentos de riesgos y los profesionales de salud en general tienen nociones vagas sobre toda esta gama de productos [5].

Es necesario recordar a los pacientes que están por empezar -o ya comenzaron- dietas para adelgazar, que es importante que consulten con profesionales de salud para establecer una planificación para garantizar una nutrición adecuada y comidas bien balanceadas, y que los suplementos nunca deben ser tomados como la única fuente de alimentación. Si bien la mayoría de los suplementos dietarios son de venta libre, es importante consultar siempre al médico o farmacéutico ya que lo “natural” no siempre está exento de riesgos.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver: “Productos para adelgazar: Se prohíbe la comercialización de Herbalife en Paraguay” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2005;8(2).

Referencias:

1. ANMAT, Verdades y mentiras de los suplementos dietarios. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/consumidores/alimentos/Suplementos_Dietarios_Verdades_Mentiras.pdf
2. AEMPS / AESAN, Posibles alteraciones hepáticas asociadas al consumo de productos HERBALIFE® Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios, Ref: 2008/07, 21 de abril de 2008. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI-HERBALIFE-abril08.pdf>

3. Elinav E et al., Association between consumption of Herbalife ((R)) nutritional supplements and acute hepatotoxicity, *J Hepatol* 2007;47(4):514-20.
4. Schoepfer AM et al., Herbal does not mean innocuous: Ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife((R)) products, *J Hepatol* 2007;47(4):521-6.
5. Stickel F, Slimming at all costs: Herbalife® - induced liver injury, *J Hepatol* 2007;47:444-46.
6. Herbalife, Comunicado de Herbalife en respuesta a las recomendaciones del Ministerio de Sanidad, 22 de abril de 2008. Disponible en: http://www.herbalifeww.com/es/pdf/News_More_Info_Items/Comunicado_Herbalife.pdf
7. Investigan si son tóxicos los productos de Herbalife, *Diario Perfil*, 21 de abril de 2008.
8. Sanidad investiga varios casos de toxicidad y su posible relación con productos Herbalife. *El Mundo* (España), 21 de abril de 2008.
9. Geller M, Grupo de EE.UU. dice productos de Herbalife contienen mucho plomo, *Reuters*, 20 de mayo de 2008.
10. Grell C, Lead findings Attorneys At Law specializing in ephedra litigation, asbestos, dietary supplements, and PPA, 16 de mayo de 2008. Disponible en: http://www.frauddiscovery.net/herbalife2/Lead_findings.pdf
11. Declaración de Herbalife, *PRNewswire-HISPANIC PR WIRE*, 19 de mayo de 2008. Disponible en: <http://www.hispanicprwire.com/generarnews.php?l=es&id=11539&cha=0>

Solicitud a la FDA para la prohibición de Ortho-Evra

Traducido por Boletín Fármacos de: Public Citizen, Petition to the FDA to Ban Ortho-Evra, 8 de mayo de 2008.

Andrew von Eschenbach, M.D.
Comisario de la Agencia de Alimentos y Fármacos de EE.UU.
Food and Drug Administration
5600 Fishers Lane
Rockville, Maryland 20857 EE. UU.

Estimado Dr. von Eschenbach:

Por la presente, Public Citizen, que representa a más de 80.000 consumidores de todo el país, solicita a la Agencia de Alimentos y Fármacos (FDA), de acuerdo con la Ley Federal de Alimentos, Fármacos y Cosméticos 21 U.S.C. Sección 355(e)(3) y 21 C.F.R. 10.30, la prohibición del parche transdérmico anticonceptivo Ortho-Evra (etinil estradiol/norelgestromin, Jonson & Johnson) y la retirada comercial del dispositivo en un plazo de seis meses.

En comparación con anticonceptivos orales estándar de estrógenos y progestina de 35 microgramos (mcg), Ortho-Evra presenta:

- Una exposición media a los estrógenos el 60% más elevada;
- Una mayor variabilidad en los niveles de estrógenos;
- Posiblemente el doble de riesgo de trombosis venosa (coágulos de sangre dolorosos de las extremidades inferiores que pueden desplazarse hasta los pulmones por el torrente sanguíneo y causar la muerte);
- Un aumento del riesgo de efectos secundarios, como molestias en las mamas, dolor menstrual severo, náuseas y vómitos;
- Un incremento del 50% de probabilidades de interrupción del tratamiento;
- Sin mejoría significativa en la efectividad como contraceptivo.

En los últimos años, millones de mujeres y sus facultativos han descubierto que Ortho-Evra es un producto menos atractivo que lo anunciado. La demanda de los parches ha experimentado un drástico descenso, desde más 9,9 millones de recetas en el año 2004 a 2,7 millones de recetas en 2007 (disminución del 73%). Sin embargo, en el año 2007 Ortho-Evra permanecía entre los 200 de fármacos de marca comercial de mayores prescripciones y ventas en EE.UU. [1].

Los litigios en curso en nombre de las mujeres afectadas o fallecidas por el uso de Ortho-Evra han permitido que se hagan públicos los resultados de dos estudios no publicados previamente que muestran que Johnson & Johnson conocía los niveles potencialmente altos de estrógenos del parche, así como la mayor variabilidad de la administración de estrógenos antes de su aprobación por FDA en noviembre de 2001 [2]. El prospecto del producto nunca ha mencionado el aumento de probabilidades de efectos secundarios con el parche. Las mujeres merecen un nivel de riesgo similar al obtenido con los anticonceptivos orales combinados habituales (la “píldora”), especialmente cuando la eficacia contraceptiva del parche transdérmico no es superior.

Introducción

Ortho-Evra es un parche que contiene 0,75mg de etinil estradiol (EE, un estrógeno) y 6mg de norelgestromin (NGMN, una progestina). Cada parche está diseñado para aplicarse en la piel durante siete días consecutivos antes de su retirada. Cada ciclo consta de tres parches para un total de tres semanas de tratamiento más una semana de descanso. Según el prospecto, el parche puede colocarse en el abdomen, las nalgas, la parte superior externa de los brazos o la parte superior del torso. Johnson & Johnson consideraba que su parche presentaba dos ventajas principales en comparación con los anticonceptivos orales: (1) nivel estable de hormonas en sangre debido a la dosis semanal y a que se evitaba la eliminación inicial de las hormonas a través de su metabolismo normal por el tracto gastrointestinal y/o el hígado, y (2) mejoras del cumplimiento debido a la aplicación cutánea y al régimen semanal en sustitución del régimen de dosificación diario.

El análisis de esta petición se centra en la seguridad y la eficacia de la elevada biodisponibilidad de estrógenos en el caso de Ortho-Evra en comparación con la píldora de EE de 35mcg. Sin embargo, la comparación con el tratamiento oral resulta complicado debido a diferencias en los perfiles farmacocinéticos (FC). Por ejemplo, la ingesta de un anticonceptivo oral produce un pico pronunciado de estrógenos en la sangre antes de su metabolización durante 24 horas y la ingesta de la siguiente dosis. Por el contrario, la aplicación del parche resulta en un incremento gradual del nivel de estrógenos que alcanza la meseta a los tres días y que permanece relativamente constante durante la aplicación de los parches. Además, el estado estacionario, o el estado en el que los niveles en sangre de la hormona son estables, porque la tasa de excreción coincide con la tasa de ingesta, se alcanza en diferentes momentos; alrededor del tercer día después de haber comenzado la terapia oral y en la segunda semana de la aplicación del parche.

La biodisponibilidad describe la cantidad de fármaco administrado que se absorbe en el torrente sanguíneo y que, por tanto, se encuentra disponible en el sitio de acción. Normalmente se determina con una combinación con parámetros farmacocinéticos (FC), incluido el máximo nivel de concentración química en la sangre (Cmax), la concentración en el estado estacionario del producto químico en la sangre (Css), y, lo más importante, el área bajo la curva de concentración-tiempo del fármaco (AUC). AUC expresa una medición válida de la exposición a EE porque mide la cantidad total de EE que alcanza la circulación sanguínea durante un periodo de tiempo (a diferencia de Cmax o Css que únicamente aportan la concentración de estrógenos en la sangre en un instante determinado) [3]. De este modo, AUC ayuda a explicar las diferencias entre los parches y las píldoras en la administración de estrógenos diaria. Así, esta petición se restringe a estudios que comparan los niveles de AUC durante el tiempo (AUC0-t) en la fase estacionaria de los parches y los comprimidos, a menos que se indique lo contrario.

El prospecto original de Ortho-Evra aprobado en 2001 citaba un estudio FC de dosis única que afirmaba que Ortho-Evra aportaba sólo el equivalente de 20mcg de EE al día [4], a pesar de que la compañía ya tenía conocimiento por otro estudio previo a la aprobación de que el parche suministraba más estrógeno que los comprimidos de 30 mcg [5]. En el año 2005, Johnson & Johnson modificó el prospecto de Ortho-Evra para citar un estudio FC posterior a la comercialización del fármaco que halló que la exposición general a EE con los parches, según las mediciones de AUV y Css, era un 55-60% superior que con las píldoras de 35mcg de EE [6].

Lamentablemente, altos niveles de exposición a EE pueden tener consecuencias devastadoras para la salud, particularmente tasas superiores de tromboembolismo venoso (TEV). Un comité asesor de la FDA había llegado a la conclusión en 1988 de que “la eficacia para la prevención del embarazo es la misma para todos los anticonceptivos orales con una dosis igual o superior a 30mcg de estrógeno”, y que los anticonceptivos de altas

dosis no “representan un valor único suficiente para la práctica clínica que merezca garantizar su continua disponibilidad como anticonceptivo” [7]. Como consecuencia de esta recomendación, los fabricantes de anticonceptivos orales retiraron voluntariamente del mercado todos los productos de altas dosis (más de 50mcg de estrógeno) [8].

En la actualidad, entre los más de 60 tipos de píldoras en el mercado, sólo dos fármacos genéricos contienen dosis de 50mcg de EE; el resto tienen 35mcg de EE o menos. De hecho, según un libro de texto de farmacología estándar, la anticoncepción hormonal debería consistir en la “dosis mínima de esteroides que proporcionen una cobertura anticonceptiva efectiva. A menudo esto se consigue con una píldora de 30-35mcg de estrógeno, pero los preparados con 20mcg pueden resultar adecuados” [9].

Dado el riesgo innecesario de niveles elevados de estrógenos en la anticoncepción, no es sorprendente que el prospecto de Ortho-Evra tuviera que modificarse de nuevo en 2006 y 2008 para incluir hallazgos procedentes de estudios epidemiológicos que informaban de hasta un doble incremento del riesgo de VTE en mujeres que usaban el parche en comparación con la terapia oral habitual.

Tres estudios documentan que Ortho-Evra aporta una dosis alta de etinil estradiol

PHI-017, el primer estudio del estado estacionario que comparó de forma directa la farmacocinética de Ortho-Evra con la terapia oral, se completó dos años antes de que la FDA aprobase el producto [10]. PHI-017 comparó el parche con un comprimido trifásico (30mcg de EE en los días 1 a 6, 40mcg de EE en los días 7 a 11, y 30mcg de EE en los días 12 a 21/levonorgestrel) e identificó que con los parches había el doble de exposición a EE, lo que equipara los parches a una píldora de EE de 47mcg (ver Apéndice A y B). Finalmente, estos resultados se hicieron públicos como parte de un litigio en curso, estos resultados nunca se han publicado, ni se han mencionado en el prospecto, ni se han puesto en conocimiento del público en general.

Tras la aprobación de la FDA, se efectuaron dos estudios FC comparativos adicionales. El primer estudio, conocido como NED-1, se llevó a cabo en 2003 como requisito post-comercialización de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA) [11,12]. Este estudio mostró una exposición superior al 60% a EE con el parche en comparación con una píldora estándar de EE de 35mcg, y constituyó la base del cambio del prospecto en 2005. El prospecto no mencionó que la exposición a EE (en AUC) con el parche equivalía a una dosis diaria de 56mcg con la píldora (IC 95% =18,9-94,8mcg) (ver Apéndice B). Esto supera la cantidad necesaria para la

anticoncepción que el comité asesor de la FDA determinó en 1988, por lo que aumenta el riesgo de efectos adversos sin ningún incremento de la eficacia.

El estudio FC final fue dirigido por van den Heuvel et al., investigadores no afiliados con Johnson & Johnson [13] determinó que había un incremento del 60% del nivel de AUC en Ortho-Evra en comparación con la píldora de EE de 30mcg.

Los lugares de aplicación del parche aportan diferentes cantidades de estrógenos

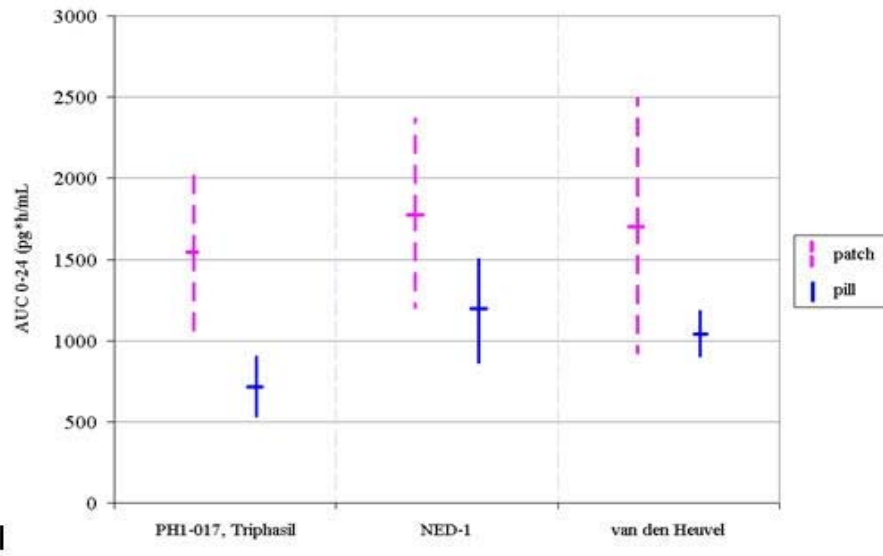
El único estudio que comparó los niveles de exposición hormonal al administrarse en parche en diferentes partes del cuerpo (abdomen, nalgas, brazo y torso), identificó que el parche en la zona abdominal aportaba aproximadamente un 20% menos de EE que en los otros tres lugares de aplicación [14]. Suponemos que la FDA consideró que esta diferencia resultaba aceptable después de que Johnson & Johnson argumentara que el abdomen aún aportaba una dosis de hormonas “terapéuticamente equivalente” o al menos tan eficaz [15]. Por supuesto, una dosis de igual eficacia de estrógeno es incluso inferior que la dosis del sitio abdominal. Es de destacar que tanto el estudio PHI-017 como el estudio de van den Heuvel et al. sólo midieron el nivel de exposición de estrógeno en la aplicación abdominal. Es posible que los niveles de estrógenos en estos estudios pudieran haber sido incluso superiores si se hubieran incluido los demás lugares de administración.

Ortho-Evra aporta una mayor variabilidad en la exposición a etinil estradiol que las píldoras

Teóricamente una de las ventajas principales de Ortho-Evra sobre las píldoras anticonceptivas era que Ortho-Evra suministraría una cantidad constante de hormonas mediante la absorción transdérmica sin picos y valles como en la dosis diaria oral con EE. De hecho, las evidencias extraídas de los estudios comparativos de dos anticonceptivos muestran que la variabilidad general de la exposición a estrógenos en los parches es en realidad mayor que la exposición de EE con píldoras (ver Figura 1). Por ejemplo, el intervalo de confianza del 68% (1 desviación estándar) [16] para la exposición de estrógenos del anticonceptivo oral Triphasil en el estudio PHI-017 fue de 534-902 picogramos-hr/ml, mientras que el mismo intervalo para la exposición de estrógenos con Ortho-Evra era de 1.025-2.050 picogramos-hr/ml.

Una comparación de las desviaciones estándar en los tres estudios obtiene como conclusión que, ajustado por el hecho de que las mediciones con mayores medias tienden a tener mayores desviaciones estándar, Ortho-Evra tiene 1,2-3,5 veces más variabilidad en la exposición de estrógenos que las píldoras [17].

**Figura 1: Exposición a etinil estradiol en estudios comparativos de dosis múltiples, IC 68% [18]
(aplicación del parche únicamente en el abdomen)**



La variabilidad en las concentraciones de EE en la fase estacionaria (Css) registrada de los estudios FC de Ortho-Evra también resulta alarmante. Durante el desarrollo de Ortho-Evra, se determinó un rango objetivo de Css para el parche para asegurar la administración de niveles eficaces de hormonas. Este rango objetivo se basó en las concentraciones medias del estado estacionario de estrógenos en mujeres bajo tratamiento con píldoras de 35mcg, o entre 35 y 75 pg/ml [19]. En un estudio controlado de 10 mujeres sanas tratadas con Ortho-Evra, White et al. identificaron niveles medios de Css de 111 ± 63 y 114 ± 59 pg/ml mediante dos tipos diferentes de métodos de ensayo de sangre [20]. El prospecto actual señala que la Css media identificada en los usuarios con parches se encuentra en un rango entre 11,2 y 137 pg/ml [21].

Aumento del riesgo de trombos sanguíneos

Dada la mayor dosis media de EE resultante con Ortho-Evra y la evidencia conocida de que el aumento de la exposición a estrógenos incrementa el riesgo de TEV [22], no resulta sorprendente que los estudios farmacodinámicos (FD) y epidemiológicos sugieran un aumento del riesgo de TEV en mujeres que han recibido tratamiento con el parche en comparación con las píldoras de EE de 20-35mcg.

Estudios farmacodinámicos: Marcadores para el aumento del riesgo de trombos sanguíneos. Los estudios FD miden los cambios químicos que un fármaco provoca en el organismo de un sujeto. Estos estudios son útiles para los marcadores secundarios de seguimiento de potenciales eventos adversos, sobre todo cuando estos eventos son poco comunes o difíciles de estudiar de forma concluyente. El mejor marcador secundario para la evaluación del riesgo de trombosis en usuarios de anticonceptivos hormonales es la globulina de unión a testosterona-estrógeno (Sex Hormone-Binding Globulin o SHGB), porque combina el efecto de los componentes

de los estrógenos y la progestina del anticonceptivo para medir el efecto estrogénico total de la píldora, que se relaciona con un aumento del riesgo de trombosis [23,24].

Los tres estudios farmacodinámicos conocidos de Ortho-Evra se efectuaron como ensayos aleatorizados controlados que comparaban, entre otras respuestas bioquímicas, la SHGB de las mujeres que empleaban los parches en comparación con las píldoras. Se extrajeron muestras de sangre al inicio y a la conclusión del último ciclo (es decir, en el estado estacionario) para su análisis. Se empleó una tasa del incremento desde el inicio para comparar las diferencias en los niveles de SHGB.

El primer estudio se llevó a cabo como un componente del estudio NED-1, mencionado anteriormente. La tasa de cambio de SHGB desde el inicio en los sujetos con Ortho-Evra en comparación con los sujetos tratados con EE 35mcg/norgestimato fue del 41% una vez alcanzado el estado estacionario ($p=0,0001$) [25].

White et al. analizaron los niveles de SHGB en mujeres tratadas con Ortho-Evra en comparación con nueve mujeres del grupo control que tomaron una píldora de EE 35mcg/norgestimato durante tres ciclos. Los sujetos con Ortho-Evra experimentaron un cambio en los niveles de SHGB superior al 73% comparado con el nivel basal ($p<0,05$) [26].

El estudio publicado más recientemente identificó una diferencia del 33% al comparar los niveles al inicio y a los seis ciclos del uso de anticonceptivos en 32 mujeres tratadas con Ortho-Evra y 33 mujeres que recibieron tratamiento con píldoras de EE de 20mcg/desogestrel ($p=0,005$) [27]. De este modo, los tres estudios documentaron aumentos estadísticamente significativos del riesgo asociado a SHGB en mujeres tratadas con Ortho-Evra comparado con las tratadas con píldoras anticonceptivas.

Estudios epidemiológicos. En respuesta a las inquietudes surgidas por el aumento de TEV experimentado por mujeres bajo tratamiento con Ortho-Evra, Johnson & Johnson también patrocinó tres estudios de caso-control que comparaban el riesgo de TEV en las que utilizaban Ortho-Evra versus las que utilizaban las píldoras. Los estudios de caso-control tienen como fin detectar la asociación entre un evento adverso poco común (como TEV de etiología idiopática o desconocida en mujeres jóvenes y sanas) y una intervención específica (como el uso de Ortho-Evra). Este método retrospectivo compara los “casos” de mujeres que han experimentado un evento adverso con las mujeres del grupo “control” sin eventos adversos y, en este caso, se determina si el uso de Ortho-Evra es más común entre los casos que entre los controles. Para mitigar las dificultades de los estudios de diseño no aleatorizado, los tres estudios emparejaron casos y controles según características relevantes como la edad y los factores de riesgo de TEV, y analizaron los datos utilizando regresiones logísticas condicionales para controlar otros posibles factores de confusión.

Cole et al. fueron los primeros investigadores que publicaron íntegramente su estudio caso-control sobre Ortho-Evra. Los investigadores emplearon la base de datos de recibos médicos y de farmacia de una compañía aseguradora de salud para identificar los casos de TEV idiopática en mujeres a las que se les había recetado recientemente Ortho-Evra o píldoras de EE de 35mcg/norgestimato. Los casos de TEV se confirmaron con los resúmenes del historial médico. A continuación se seleccionaron al azar cuatro controles sin TEV de la misma base de datos y emparejaron cada caso por año de nacimiento, factores de riesgo de TEV y los antecedentes particulares de exposición al anticonceptivo relevante. Este estudio reveló que, en comparación con las mujeres sin TEV idiopática, las mujeres con TEV idiopática tuvieron una probabilidad 2,4 superior de haber recibido tratamiento con Ortho-Evra que con la píldora de EE/norgestimato de 35mcg (IC 95%=1,1-5,5).[28]

El segundo estudio, por Jick et al., empleó una metodología ligeramente diferente y no identificó un incremento de la asociación entre Ortho-Evra y TEV idiopático no fatal en comparación con la píldora de EE de 35mcg/norgestimato (Odds ratio=1,0; IC 95%=0,7-1,5) [29]. Este estudio extrajo su población de una base de datos de una compañía aseguradora diferente, y a diferencia del estudio Cole, sólo incluyó mujeres que recibieron tratamiento por primera vez con uno de los fármacos del estudio, excluyeron los casos de TEV fatal y no confirmaron los casos de TEV con los registros médicos. La FDA utilizó estos dos estudios de caso-control como base para la revisión del prospecto del 2006.

Parte de la información procedente de un tercer estudio de caso-control, aún sin publicar, se hizo pública para incluirla en la revisión del prospecto de Ortho-Evra en 2008 [30]. Este estudio también fue dirigido por el grupo de Jick y empleó una metodología similar al estudio previo. En esta ocasión los investigadores compararon Ortho-Evra con la píldora de EE de 30mcg /

levonorgestrel e identificaron un aumento del riesgo, pero no lo suficiente para que fuese estadísticamente significativo, de TEV idiopático no fatal para los sujetos tratados con Ortho-Evra (OR=2,0; IC 95%= 0,9-4,1).

El prospecto de 2008 concluyó que, “se desconoce si hay cambios en el riesgo de eventos adversos graves a partir de las diferencias en los perfiles farmacocinéticos de EE en mujeres tratadas con ORTHO EVRA® en comparación con mujeres tratadas con anticonceptivos orales con 35mcg de EE”. Aunque estos estudios epidemiológicos no son concluyentes por sí solos, unidos a los datos FC y FD, sugieren un riesgo de TEV mayor que el admitido en el prospecto.

Más efectos adversos y mayor tasa de interrupción

Además de los casos de TEV, en dos ensayos clínicos de gran tamaño sobre la eficacia de Ortho-Evra en comparación con las píldoras se ha observado un aumento de las tasas de otros efectos adversos. Audet et al. aleatorizaron 1.495 mujeres para la recibir los parches o una píldora trifásica (EE 30mcg en los días 1 a 6, EE 40mcg en los días 7 a 11, y EE 30mcg en los días 12 a 21/levonorgestrel). Un tercio de los participantes se inscribieron para la recepción de 13 ciclos y el resto se inscribió en seis ciclos [31]. Urdl et al. aleatorizaron de forma similar a 1.517 mujeres para recibir el parche o una píldora monofásica (EE 20mcg/desogestrel durante 21 días) durante 6 ó 13 ciclos de tratamiento [32]. Ambos ensayos hallaron que la probabilidad de efectos secundarios dolorosos era estadísticamente más significativa en sujetos tratados con Ortho-Evra que con píldoras anticonceptivas. Por ejemplo, Audet y Urdl identificaron que entre el 19% y 25% de las mujeres tratadas con Ortho-Evra en ambos ensayos experimentaron molestias en las mamas, tres veces más que los sujetos tratados con píldoras (OR=3,09; IC 95%=2,26-4,22], OR=2,98; IC 95%=2,29-3,90], respectivamente). Audet et al. identificaron que el 13% de las tratadas con Ortho-Evra experimentaron dolores menstruales severos (OR=1,43; IC 95%=1,03-1,99). Urdl et al. también identificaron un aumento de casos de náuseas (OR=2,08; IC 95%=1,46-2,95) y vómitos (OR=1,88; IC 95%=1,12-3,16) (Ver Apéndice C. En los casos donde no se notificaron los efectos secundarios, no se obtuvieron resultados o bien estos no eran significativos).

Los efectos secundarios influyeron para que las mujeres interrumpieran el tratamiento con un producto particular. La probabilidad de que las mujeres aleatorizadas a recibir el parche abandonaran los ensayos de eficacia anteriormente mencionados fue consistentemente mayor que en aquellas asignadas al tratamiento con píldoras. Por ejemplo, Audet et al. hallaron que el 12% de todas las mujeres aleatorizadas a Ortho-Evra abandonaron el estudio debido a los eventos adversos, en comparación con el 5% de mujeres que tomaron la píldora trifásica (OR=2,27; IC 95%=1,59-3,25). Urdl et al. hallaron tasas similares de interrupción debido a los eventos adversos (OR=2,01; IC 95%=1,38-2,95). En estos estudios, la interrupción del tratamiento con Ortho-Evra por

cualquier motivo (incluidos los efectos adversos) fue de 1,45 a 1,58 ($p < 0,05$) veces más probable en comparación con la píldora. Otros estudios no aleatorizados o controlados efectuados para observar el uso típico de los anticonceptivos en poblaciones de alto riesgo sugieren una menor aceptabilidad por parte del usuario y una tasa mayor de embarazos con el parche en comparación con la píldora [33,34]. Los estudios sobre las píldoras han demostrado que cualquier interrupción del tratamiento conduce a un periodo sin uso de anticonceptivos y un aumento consecuente del riesgo de embarazo [35].

Misma eficacia que píldoras a pesar de la mayor adherencia

Audet et al. y Urdl et al. también midieron la adherencia al tratamiento, definido para las píldoras como la proporción de ciclos completados con 21 días consecutivos de ingesta del fármaco y para el parche como que no se llevase el mismo parche durante más de 7 u 8 días, respectivamente. Los resultados de la adherencia no incluyeron los ciclos potenciales de mujeres que decidieron abandonar el estudio. Ambos estudios hallaron que la adherencia al tratamiento fue mayor en los sujetos tratados con parches que en los sujetos tratados con píldoras (OR=2,05; IC 95%=1,83-2,29] y OR=2,76; IC 95%=2,35-3,24]. Sin embargo, esta ventaja no se tradujo en un descenso estadísticamente significativo de embarazos (OR=0,57; IC 95%=0,18-1,77] y OR=1,49; IC 95%=0,30-7,53) en estudios de muestras insuficientes para poder detectar diferencias estadísticamente significativas. Aunque el aumento de la adherencia de las mujeres tratadas con Ortho-Evra en comparación con las píldoras constituye uno de los reclamos de Johnson & Johnson, los resultados similares de embarazos entre las usuarias que continuaron en el ensayo ponen en duda la relevancia del resultado.

Fundamento para la retirada paulatina del mercado

Sin una eficacia adicional y con un considerable riesgo extra que supera los niveles aceptados para las píldoras anticonceptivas, Ortho-Evra constituye una mala elección para las mujeres. En cualquier caso, el uso de los parches es claramente más eficaz que no usar un método de anticoncepción. La retirada de cualquier anticonceptivo del mercado conlleva el riesgo de que alguna proporción de los usuarios no sustituya de forma inmediata su anticoncepción con un método que sea al menos tan efectivo como el producto prohibido.

Lo ideal sería que Johnson & Johnson comercializara inmediatamente una reformulación más segura del parche que suministrara niveles inferiores y menos variables de estrógenos, aunque esto no ha sucedido en los siete años de comercialización de Ortho-Evra. Por lo tanto, Public Citizen solicita un periodo de transición de seis meses en el que Ortho-Evra estará disponible comercialmente para continuar el tratamiento hasta que las mujeres puedan concertar una cita con su facultativo y buscar un método anticonceptivo alternativo.

Conclusión

Los beneficios teóricos de Ortho-Evra sobre otras opciones anticonceptivas incluían una menor variabilidad en la administración de estrógenos y una mejor adherencia al tratamiento. Por desgracia, Ortho-Evra supone algo más que riesgos teóricos. Los sujetos que reciben tratamiento con Ortho-Evra están expuestos a niveles de estrógenos que, como media, podrían compararse a una píldora de EE de 56mcg, pero podría oscilar ampliamente entre las mujeres expuestas, de 18mcg a 95mcg de EE. Los eventos adversos documentados incluyen un incremento del 200% de casos de tromboembolismo venoso y una mayor variedad de efectos secundarios dolorosos. Por último, a pesar de la mejor adherencia, no existen diferencias en el número de embarazos en comparación con las píldoras. Si Ortho-Evra hubiera sido diseñado como una píldora, es poco probable que hubiera sido aprobada debido a su mayor contenido de estrógenos. La lógica preocupación sobre seguridad relativa de la exposición a dosis variables y elevadas de estrógenos inclina la balanza de riesgos y beneficios contra la disponibilidad de Ortho-Evra como anticonceptivo.

Impacto medioambiental

La retirada de Ortho-Evra del mercado será beneficioso para el medio ambiente, ya que los parches usados aún contienen considerables cantidades de estrógenos (80% de la dosis original de estrógeno) que representa un riesgo mayor de fuga y contaminación que los comprimidos [36].

Atentamente

Eunice Yu, Investigadora

Sidney M. Wolfe, Director Ejecutivo

Grupo de Investigación en Salud de Public Citizen

Apéndice A: Resumen de estudios farmacocinéticos de Ortho-Evra de dosis múltiples

Estudios precomercialización

PHI-005 [37]

Este estudio abierto de Ortho-Evra se llevó a cabo en 12 mujeres para determinar el perfil FC de dos parches consecutivos. El primer parche se aplicó durante 7 días y el segundo parche se aplicó durante 10 días para evaluar el efecto FC de portar de forma inadecuada el parche durante 3 días más que el intervalo de dosis prescrito de 7 días. Todos los parches se colocaron en el abdomen y se extrajeron muestras de sangre a lo largo del estudio. Se registraron los resultados AUC en el 7º día del segundo parche, lo que proporciona mediciones de AUC de dosis múltiples que son comparables a otros estudios (ver Tabla A1).

PHI-013 [38]

El estudio PHI-013 realizó seguimiento a 24 mujeres durante tres ciclos de aplicación del parche y constituye el estudio FC de mayor duración realizado sobre Ortho-

Evra. Las mujeres fueron aleatorizadas para portar el parche de acuerdo con las instrucciones del producto en las nalgas o el abdomen durante los periodos de medición (semana 1 del ciclo 1 y semanas 1,2 y 3 del

ciclo 3), pero eran libres de portar el parche en cualquiera de las cuatro zonas anatómicas durante las semanas sin medición (ver Tabla A1).

Tabla A1: Exposición de etinil estradiol procedente de estudios FC de dosis múltiples de Ortho-Evra

| Estudio | Lugar de aplicación | Duración de la aplicación del parche | Tamaño muestral | AUC0-168h media (pg*h/ml) | DE |
|-----------------------|---------------------|--------------------------------------|-----------------|---------------------------|------|
| PHI-005 | Abdomen | 7+10 días | 12 | 8353 | 3098 |
| PHI-013 | Abdomen | 3 x 21 días | 12 | 12139 | 3241 |
| PHI-013 | Nalgas | 3 x 21 días | 12 | 8840 | 5176 |
| PHI-017* | Abdomen | 21 días | 12 | 10761 | 3589 |
| NED-1 | Abdomen y nalgas | 2 x 21 días | 31 | 12974 | 4295 |
| Van den Heuvel et al. | Abdomen | 21 días | 8 | 11933 | 1833 |

*Triphasil sólo en brazo

PHI-017 [39]

El estudio PHI-017 comparó el parche Ortho-Evra en abdomen con tres anticonceptivos orales: Triphasil (un régimen trifásico de levonorgestrel y 30mcg de EE durante seis días, 40mcg de EE durante cinco días, y 30mcg de EE durante 10 días), Alesse (levonorgestrel y 20mcg de EE), y Mercilon (desogestrel y 20mcg de EE). Treinta y seis mujeres fueron aleatorizadas para recibir una de las tres píldoras en un estudio cruzado efectuado en mujeres que recibieron tratamiento por primera vez, o bien con la píldora asignada o con el parche, seguido por un periodo sin tratamiento durante un mínimo de 28 días y un tratamiento alternativo. El grupo Evra-Triphasil recibió el ciclo completo de 21 días de píldoras y Ortho-Evra durante 21 días, mientras que los grupos Evra-Alesse y Evra-Mercilon recibieron tratamiento solamente siete días (una píldora al día o un parche semanal) de cada tratamiento. Sólo se extrajeron muestras de sangre durante la última semana del grupo Evra-Triphasil y durante la semana para los grupos Evra-Alesse y Evra-Mercilon (Figura 1).

Los resultados mostraron que las mujeres tenían niveles de AUC en el estado estacionario de EE que eran el doble de altos con Ortho-Evra en comparación 30-40mcg de Triphasil. La exposición a EE fue tres veces superior en las tratadas con Ortho-Evra en comparación con 20mcg de EE de Alesse y Mercilon. La conclusión del estudio sugirió que estas comparaciones no eran válidas debido a que la exposición a EE procedente de las píldoras en este estudio era inusualmente baja en comparación con sus valores de referencia. Al mismo tiempo, los resultados de Ortho-Evra de este estudio son similares a estudios previos. Así, “la exposición por debajo de los esperado de etinil estradiol tras la administración del anticonceptivo oral condujo a una mayor exposición relativa a etinil estradiol tras la dosificación con EVRA”. Según este razonamiento, las conclusiones enviadas a la FDA dicen, “los datos procedentes de este y otros estudios indican que EVRA es comparable en exposición y niveles alcanzados de estrógenos a anticonceptivos orales de 35mcg”.

Esta afirmación intenta realizar una comparación falsa entre los resultados de AUC del parche en este estudio con estudios anteriores de píldoras llevados a cabo en diferentes poblaciones, mientras que ignora los resultados de un grupo comparador aleatorizado concurrente que se incluyó en el diseño del estudio. De hecho, el diseño del estudio cruzado exige que la compañía demuestre por qué las mismas mujeres obtienen resultados sustancialmente diferentes con los parches en comparación con las píldoras. Aunque este estudio sugirió un nivel más alto de exposición de EE con los parches en comparación con las píldoras antes de su aprobación (el estudio se completó en junio de 1999, casi dos años antes de su aprobación por la FDA), el prospecto aprobado por la FDA para Ortho-Evra nunca ha mencionado el estudio PHI-017 o sus resultados. Además, la FDA no menciona este estudio en sus revisiones farmacológicas clínicas ni ha sido reconocido por Johnson & Johnson en sus últimas comunicaciones con la FDA. No resulta sorprendente que tampoco se haya publicado.

Estudios post-comercialización

NED-1 [40,41]

En el primer estudio FC post-comercialización, 36 mujeres fueron aleatorizadas en un estudio abierto y cruzado que comparó Ortho-Evra con Cilest (norgestimato y 35mcg de EE). Las mujeres recibieron tratamiento con los parches o las píldoras durante dos ciclos seguidos con un periodo de reposo farmacológico de 28 días y luego recibieron el tratamiento alternativo durante dos ciclos. Cada ciclo constó de 21 días consecutivos de tratamiento seguidos de siete días sin tratamiento. Asimismo se aleatorizó la colocación del parche en las nalgas o el abdomen. Se extrajeron las muestras de sangre durante la semana uno del ciclo uno y en la semana tres del ciclo dos.

Como se mencionó anteriormente, este estudio demostró que la exposición media de EE en la fase estacionaria del parche fue un 60% superior que la AUC media de las

píldoras de 35mcg de EE, la dosis anticonceptiva típica más alta en el mercado (ver Figura 1).

Van den Heuvel et al. [42]

En este estudio post-comercialización independiente, 24 mujeres tomaron en primer lugar una píldora, Microgynon (levonorgestrel y 30mcg de EE) durante dos a ocho semanas antes de un periodo de siete días sin tratamiento y se aleatorizaron para continuar con 21 días de tratamiento con el parche NuvaRing o bien Microgynon. Todas las mujeres tratadas con el parche lo portaron en el abdomen. Se extrajeron muestras de sangre a lo largo de todo el tratamiento (Figura 1).

Apéndice B: Relación lineal AUC-dosis

La afirmación de que Ortho-Evra contiene 56mcg de etinil estradiol procede del estudio NED-1, en el cual los niveles de sangre de EE en mujeres tratadas con el parche se compararon con sus niveles de EE cuando fueron tratadas con píldoras de 35mcg. El estudio concluyó que Ortho.-Evra exponía a las mujeres a un 60% más de EE, así un 60% más de 35mcg equivalen a una dosis de estrógenos de 56mcg. Los expertos de Johnson & Johnson y sus propios estudios han confirmado la relación lineal entre la AUC de estrógenos y la dosis de la píldora equivalente [43]. El estudio PHI-017 explica que “la dosis estimada de EE (en comparación con OC) para Evra en un periodo de 24 horas puede calcularse mediante una ecuación de regresión” [44], derivada del trazado de las AUC de

varias dosis de píldoras (Ver Figura 1B). El estudio NED-1 utiliza de nuevo esta ecuación de regresión lineal para calcular la dosis de EE equivalente para todos los estudios FC realizados sobre Ortho-Evra [45]. La Tabla 1B muestra que la dosis equivalente de EE suministrada de los lotes comerciales de parches Ortho-Evra en el estado estacionario tienen una media de 56mcg de EE (IC 95%: 18,9-94,8) mediante esta ecuación de regresión lineal.

No está claro por qué el cambio del prospecto de Ortho-Evra en el que se indicaba el nivel verdadero de exposición a un ingrediente activo en un producto se produjo en el año 2005, casi cuatro años después de su aprobación inicial. Es posible que los lotes más pequeños de parches que se desarrollaron inicialmente para los ensayos clínicos aportaran en realidad menos EE de media que aquellos que se fabricaron con posterioridad en una mayor escala para su comercialización. Una comparación de los resultados de AUC procedentes de estudios de dosis múltiples de Ortho-Evra muestran que los parches comerciales exponían a las mujeres a una media de 12mcg más de EE al día que los parches de los ensayos clínicos (no significativo, p>0,05). Existen evidencias limitadas disponibles al público de que Johnson & Johnson ha tenido otros problemas con la fabricación de Ortho-Evra. Por ejemplo, las versiones europeas y canadienses de los parches sólo contienen 0,6mg de EE, sin embargo, afirman su bioequivalencia con el parche de 0,75mg comercializado en EE.UU. [47,48].

Figura 1B: Dosis de EE vs. AUC0-24 para seis píldoras anticonceptivas orales [46]

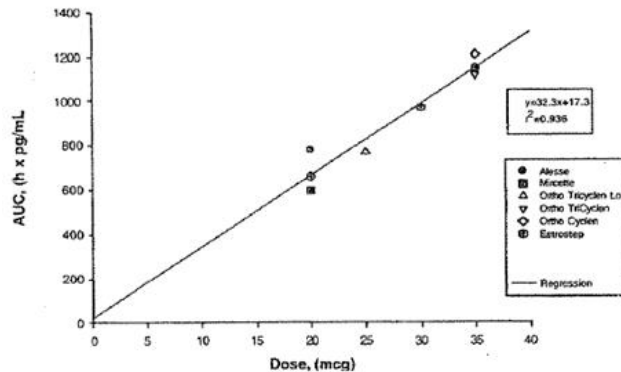


Tabla 1B: Dosis de etinil estradiol equivalente procedente de estudios FC de dosis múltiples de Ortho-Evra

| Estudio [49] | Lote de fabricación | Lugar de aplicación | Dosis de EE [50] (mcg/día) | IC 95% | | Dosis de EE media [51] (mcg/día) |
|-----------------------|---------------------|---------------------|----------------------------|----------|----------|----------------------------------|
| | | | | Inferior | Superior | |
| PHI-005 | Clinica Fase 2 | Abdomen | 36,4 | 9,0 | 63,8 | |
| PHI-013 | Clinica Fase 3 | Abdomen | 53,2 | 24,5 | 81,8 | |
| PHI-013 | Clinica Fase 3 | Nalgas | 38,6 | 0,0 | 84,3 | |
| PHI-017* | ? | Abdomen | 47,1 | 15,3 | 78,8 | 43,8 |
| NED-1 | Comercial | Abdomen y nalgas | 56,8 | 18,9 | 94,8 | |
| Van den Heuvel et al. | Comercial | Abdomen | 52,2 | 36,0 | 68,5 | 55,9 |

*Triphasil sólo en brazo

Apéndice C: Tasas de interrupción y eventos adversos con el parche en comparación con un anticonceptivo oral [52]

| | Estudio | Audet 2001 | Urld 2005 |
|---|--|--|------------------------------|
| | Píldora de referencia | EE 30/40/30mcg / LNG 50/75/125mcg | EE 20mcg / DSG 150mcg |
| | Tamaño muestral (Ortho Evra/ Píldora) | 856 / 639 | 846 / 643 |
| Interrupción - General | % O-E | 30% | 20% |
| | % Píldora | 21% | 14% |
| | Odds Ratio | 1,58 [1,25, 1,99] | 1,45 [1,11, 1,90] |
| Interrupción – Debido a eventos adversos | % O-E | 12% | 10% |
| | % Píldora | 5% | 5% |
| | Odds Ratio | 2,27 [1,59, 3,25] | 2,01 [1,38, 2,95] |
| Molestias en mamas | % O-E | 19% | 25% |
| | % Píldora | 6% | 9% |
| | Odds Ratio | 3,09 [2,26, 4,22] | 2,98 [2,29, 3,90] |
| Dolor menstrual severo | % O-E | 13% | 5% |
| | % Píldora | 10% | 5% |
| | Odds Ratio | 1,43 [1,03, 1,99] | 1,15 [0,72, 1,83] |
| Náuseas | % O-E | 20% | 12% |
| | % Píldora | 18% | 6% |
| | Odds Ratio | 1,14 [0,88, 1,49] | 2,08 [1,46, 2,95] |
| Vómitos | % O-E | No notificado | 5% |
| | % Píldora | | 3% |
| | Odds Ratio | | 1,88 [1,12, 3,16] |

Referencias:

- Drug Topics “Top 200 brand drugs by retail dollars in 2007” Accessed March 20, 2008. http://drugtopics.modernmedicine.com/drugtopics/article/articleList.jsp?sort=null&pageNo=1&start=0&categoryId=7604&articleType=%20&numberOfDay_s=%20&contentType=
- Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. “Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-014; Phase 1.” May 4, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.583 and Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. “Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1” June 11, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.591.
- Shargel L and Yu A. Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics. 1985, Appleton-Century-Crofts/Prentice-Hall. East Norwalk, Connecticut. P.132.
- Ortho-Evra label. November 20, 2001. Available at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/21180lbl.pdf>
- Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. “Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1.” June 11, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.591.
- Ortho-Evra label. November 10, 2005. Available at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2005/021180s019bl.pdf>.
- Food and Drug Administration, Transcript of the Fertility and Maternal Health Drugs Advisory Committee. Volume II. January 15, 1988, P.166.
- Ortho Pharmaceutical Corporation., “Dear Doctor letter.” March 30, 1988. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No., 1:06-40000, Deposition Ex. 674.
- Goodman and Gilman’s The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th Ed. 2001. McGraw Hill.
- Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. “Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1.” June 11, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.591.
- Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC. “Clinical Study Report Protocol PRI/EDN-NED-1; Phase 1.” March 10, 2003. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.629.
- Devineni D, Skee D, Vaccaro N, Massarella J, Janssens L, LaGuardia KD, Leung AT. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:497-509.
- van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. *Contraception* 2005;72:168-174.
- Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Anderson GD. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:141-146.
- Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Anderson GD. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:141-146.
- A 68% confidence interval means there is a 68% chance of the true parameter (in this case the mean) falling within the interval. A wider interval gives greater confidence but in this case is used to indicate the large range of AUC levels in Ortho-Evra compared to pill users.

17. Calculated as a ratio of the percent coefficient of variation (%CV) of Ortho-Evra over the pill. %CV is the standard deviation divided by the mean, expressed as a percentage.
18. Dotted lines show variation in AUC data from the patch worn on the abdomen only (other sites are approximately equivalent, or higher). Solid lines show variation in AUC from the same study of the pill. Sample sizes in each group are approximately equal.
19. Ortho-Evra label. November 20, 2001. Available at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/21180lbl.pdf>.
20. White T, Ozel B, Jain JK, Stanczyk FZ. *Contraception* 2006;74:293-296.
21. Ortho-Evra label. January 18, 2008. Available at <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2008/021180s026bl.pdf>
22. van Vliet HAAM, Frolich M, Christella M, Thomassen LGD, Doggen CJM, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. *Hum Reprod* 2005;20:563-568.
23. van Vliet HAAM, Frolich M, Christella M, Thomassen LGD, Doggen CJM, Rosendaal FR, Rosing J, Helmerhorst FM. *Hum Reprod* 2005;20:563-568.
24. Van Rooijen M, Silveira A, Hamsten A, Bremme K. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:332-337.
25. From study NED-1, p-values not published in Devenini et al. (2007)
26. White T, Ozel B, Jain JK, Stanczyk FZ. *Contraception* 2006;74:293-296.
27. Klufft C, Meijer P, LaGuardia KD, Fisher AC. *Contraception* 2008;77:77-83.
28. Cole JA, Norman H, Doherty M, Walker AM. *Obstet Gynecol.* 2007; 109: 339-346.
29. Jick S, Kaye J, Li L, Jick H. *Contraception* 2007; 76:4-7.
30. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, L.L.C. ClinicalTrials.gov ID: NCT00511784. Accessed on March 11, 2008 <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00511784?term=ortho+evra&rank=10>
31. Audet M, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher A, Creasy GW. *JAMA* 2001;285:2347-2354
32. Urdl W, Apter D, Alperstein, Koll P, Schonian S, Bringer J, Fisher A, Preik M. *Obstet Gynecol* 2005;121: 202-210.
33. Thurman AR, Hammond N, Brown HE, Roddy ME. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:61-65.
34. Bakhru A, Stanwood N. *Obstet Gynecol* 2006;108:378-86.
35. Rosenberg MJ, Waugh MS, Long S. *J Reprod Med* 1995; 40:355-60.
36. Prescriber Editorial Staff. "Do Evra contraceptive patches represent an advance?" *Prescribe Int* 2004;13:123-135.
37. Abrams LS, Skee DM, Wong FA, Anderson NJ, Leese PT. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1232-1237.
38. Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Lasseter KC. *Contraception* 2001;64:287-294.
39. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. "Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1" June 11, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.591.
40. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC. "Clinical Study Report Protocol PRI/EDN-NED-1; Phase 1" March 10, 2003. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.629.
41. Devenini D, Skee D, Vaccaro N, Massarella J, Janssens L, LaGuardia KD, Leung AT. *J Clin Pharmacol* 2007;47:497-509.
42. van den Heuvel MW, van Bragt AJM, Alnabawy AKM, Kaptein MCJ. *Contraception* 2005; 72:168-174.
43. Deposition of Frank Z. Stanczyk PhD. in re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex. H.
44. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. "Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1" June 11, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.591. pp 32.
45. See study NED-1 Table 24. But this table uses only single-dose data, even when multiple-dose data are available
46. Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. "Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1" June 11, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.591.
47. Prescribe Editorial Staff "Evra dose change: an air of secrecy" *Prescribe Int* 2007;16(89):107.
48. Health Canada "New Safety Information about Evra Transdermal System" November 21, 2006. Accessed on March 31, 2008 http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/2006/evra_hpc-cps_e.html
49. Data on manufacturing lots comes from study NED-1 Table 24 pp.87. Data used to calculate EE dose and CI taken from the following published and unpublished sources.
PHI-005: Abrams LS, Skee DM, Wong FA, Anderson NJ, Leese PT. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:1232-1237.
PHI-013: Abrams LS, Skee DM, Natarajan J, Wong FA, Lasseter KC. *Contraception* 2001;64:287-294.
PHI-017: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research Institute. "Clinical Study Report Protocol NRGEEP-PHI-017; Phase 1" June 11, 1999. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.591.
NED-1: Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development LLC. "Clinical Study Report Protocol PRI/EDN-NED-1; Phase 1" March 10, 2003. In re: Ortho Evra Products Liability Litigation, MDL 1742, N.D. Ohio, Case No. 1:06-cv-40000, Ex.629.
50. Equivalent EE OC Dose = (AUC24h-17.3)/32.3; equation from PHI-017 and NED-1 submissions to the FDA

51. La media es ponderada según el tamaño de la muestra de los estudios.
52. Data from: Audet M, Moreau M, Koltun WD, Waldbaum AS, Shangold G, Fisher A, Creasy GW. *JAMA* 2001;285:2347-2354 and Urdl W, Apter D,

Alperstein, Koll P, Schonian S, Bringer J, Fisher A, Preik M. *Obstet Gynecol* 2005;121:202-210. Odds ratio data from: Lopez LM, Grimes DA, Gallo MF, Schulz KF. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003552.

Retiros del mercado

Chlorproguanil-dapsone (Lapdap), para la malaria: GlaxoSmithKline lo retira por riesgo de anemia

Resumido por Boletín Fármacos de: Ben Hirschler, Glaxo retira medicamentos para malaria por riesgo de anemia, *Reuters*, 29 de febrero de 2008.

GlaxoSmithKline Plc está retirando del mercado dos medicamentos para la malaria que podrían causar anemia, asestando un golpe a la lucha global contra la mortal enfermedad.

Glaxo está retirando el medicamento Lapdap (chlorproguanil / dapsone) del mercado en Kenia, el único lugar en donde se lo vendió recientemente, y deteniendo el desarrollo de un segundo compuesto experimental llamado Dacart (chlorproguanil / dapsone / artesunato).

Ambos medicamentos fueron vinculados a reducciones en los niveles de hemoglobina en pacientes con un desorden de enzimas hereditario que afecta a entre el 10 y el 25% de los africanos. La hemoglobina baja puede conducir a una anemia que, en casos severos, requiere de una transfusión sanguínea.

Glaxo trabajó sobre Dacart con la organización sin fines de lucro Medicines for Malaria Venture y hubiera vendido el producto a precios reducidos si hubiera sido exitoso.

Es un golpe para los investigadores sobre malaria, que esperaban que Dacart probara ser una nueva opción efectiva en el tratamiento de la malaria, enfermedad que mata a más de un millón de personas por año, en su mayoría niños pequeños y mujeres embarazadas.

Dacart es una terapia combinada basada en artemisina similar al Coartem, de Novartis AG, que es actualmente el patrón de referencia en el tratamiento de la malaria. Dacart consiste en el fármaco Lapdap más un artesunato, como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS), para detener la difusión de la resistencia al compuesto entre los parásitos de la malaria.

El Dr. Arata Kochi, director del programa global contra la malaria de la OMS, aseguró que hay una necesidad crítica de nuevos medicamentos, pero que Glaxo había actuado responsablemente al retirar el Lapdap y discontinuar cualquier desarrollo futuro de medicamentos en base al compuesto.

Dacart estaba en la Fase III, final de las pruebas clínicas, y parecía tan efectiva como Coartem, por lo que el problema secundario fue particularmente decepcionante.

Lapdap nunca fue un gran éxito porque carecía del ingrediente del artesunato que los expertos consideran hoy vital.

La portavoz de Medicines for Malaria Venture, Anna Wang, dijo que es importante tener disponibles múltiples medicamentos contra la malaria, para asegurar la innovación y garantizar la competencia en el mercado, lo cual debería reducir los precios.

“Nunca estaríamos satisfechos teniendo sólo un medicamento para la diabetes o el cáncer, así que no deberíamos estar satisfechos con un único medicamento contra la malaria”, aseveró.

Hay otros productos en desarrollo en diversas investigaciones conjuntas con la organización sin fines de lucro, incluyendo una nueva terapia de artemisina combinada de la italiana Sigma-Tau y la surcoreana Shin Poong Pharmaceutical, agregó Wang.

Colchicina inyectable: Se refuerzan medidas para suspender su comercialización. EE.UU.

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA Takes Action to Stop the Marketing of Unapproved Injectable Drugs Containing Colchicine. February 6, 2008. Disponible en:

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01791.html>

En junio de 2006 la FDA comenzó a tomar medidas contra la comercialización de medicamentos no autorizados. Ese esfuerzo tiene por objeto garantizar que todos los medicamentos comercializados en los EE.UU. demuestren, a través del proceso de aprobación de fármacos, ser seguros y eficaces, y asegurar que cumplen con las normas de fabricación y etiquetado.

En febrero de 2008 la FDA anunció su intención de reforzar medidas contra las compañías que comercializan formulaciones inyectables no aprobadas de colchicina, un fármaco utilizado para tratar la gota. El compuesto es altamente tóxico y es muy fácil administrar dosis excesivas, especialmente cuando se utiliza la vía intravenosa. El margen entre una dosis eficaz y una dosis tóxica del fármaco es estrecho, lo que puede acarrear graves riesgos a la salud, incluso la muerte.

La agencia afirma que ha recibido 50 informes de reacciones adversas asociadas con el uso intravenoso de colchicina, incluyendo 23 muertes. Los efectos potencialmente fatales incluyen una disminución del

recuento de células sanguíneas, eventos cardiacos e insuficiencia orgánica. Estas acciones no involucran a la colchicina en tabletas.

La FDA declaró que los fabricantes deben dejar de comercializar la colchicina inyectable en un plazo de 180 días o se enfrentarán a una acción reguladora que podría incluir el embargo, una orden judicial o cualquier otra acción legal que la agencia considere apropiada. Pasada esa fecha, todo producto de colchicina inyectable deberá tener la aprobación de la agencia.

Lumiracoxib (Prexige): Retiro del mercado por daño hepático. Chile

Editado por Boletín Fármacos de: Olivares R, El Instituto de Salud Pública suspende venta de antiinflamatorio que puede causar severo daño hepático, *El Mercurio* (Chile), 10 de febrero de 2008.

En 2007 se comunicaba que en Australia habían fallecido dos personas y seis habían sufrido severo daño hepático asociado al uso de lumiracoxib. La alerta sanitaria generada en todo el planeta a partir de estos casos hizo que el medicamento -uno de los antiinflamatorios de gran venta en Chile- fuese prohibido en gran parte del mundo. Así, se suspendió el permiso de comercialización del producto en una serie de países, entre ellos Canadá e Inglaterra.

El 22 de noviembre de 2007, el laboratorio productor del medicamento informó al Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile de que a nivel mundial se habían reportado nueve casos de eventos hepáticos severos en pacientes que consumieron Prexige en dosis de 100 mg y tres casos en pacientes que tomaron la dosis de 400 mg. Tras el análisis de esta información, el ISP resolvió suspender la distribución de los medicamentos que tienen como principio activo el "lumiracoxib", es decir, el Prexige en sus dos presentaciones, de 100 y 400 mg el 21 de enero pasado. Junto con la suspensión, se le entregó a Novartis un plazo de cinco días para dejar de distribuir el producto.

Lumiracoxib (Prexige): Retiro del mercado por daño hepático. Nicaragua

Editado por Boletín Fármacos de: Melvin Martíne, El Prexige provoca grave daño hepático, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 7 de marzo de 2008.

Las autoridades del Ministerio de Salud, Minsa, ordenaron el retiro de las farmacias del país del analgésico Prexige (lumiracoxib) -fabricado por laboratorio suizo Novartis-, porque se comprobó que causa daño hepático a partir del primer mes de su consumo, según les informó la Agencia Europea de Medicamentos.

La directora de Farmacia del Minsa, Martha Rosales, informó a *El Nuevo Diario* que la medida se tomó a raíz de una recomendación de representantes de asuntos reguladores del laboratorio en Centroamérica, por lo que procedieron a cancelar el registro del producto.

Rosales explicó que el Prexige se recomienda como un analgésico anti inflamatorio para tratar la artritis reumatoidea y artritis, pero se conoció que produce daño hepático.

Investigan otros productos

La funcionaria mencionó que el Minsa investiga en sus laboratorios si otros medicamentos que se comercializan en el país representan también un riesgo para la salud de la población.

“Cuando un producto sale malo se le suspende el registro, se le hacen pruebas de calidad, y si no las supera se les suspende el registro. Así tenemos varios productos con esas condiciones, el objetivo es verificar la eficacia y calidad de los medicamentos”, indicó.

Entre los fármacos investigados se encuentran: diclofenac en ampolla; divenclima en tabletas; y tegaserod.

Dijo que por tratarse de un producto de alto costo para el Minsa, no es distribuido en las unidades de salud pública del país, por lo que sólo lo han retirado de las farmacias privadas.

El Prexige también ha sido retirado en las últimas semanas por otros países como Honduras, Panamá y El Salvador, en acatamiento a una recomendación que hizo la OPS [a].

Los laboratorios Dicegsa y Cefa de Nicaragua son los distribuidores del producto en nuestro país. La funcionaria dijo desconocer la cantidad del fármaco decomisado, pero lo seguro es que ya no se está distribuyendo entre los consumidores.

Nota de los editores:

- a. Para más información sobre el retiro de lumiracoxib en otros países se pueden consultar números anteriores del Boletín Fármacos (BF): “Lumiracoxib: Retiro en Australia, y restricciones en Nueva Zelanda, Argentina y Gran Bretaña” en la Sección Advierten del BF 2007;10(4); “Lumiracoxib: Rechazo de la solicitud de comercialización en EE.UU., y suspensión de comercialización en Canadá, Reino Unido y Alemania” en la Sección Advierten del BF 2007;10(5); y “Lumiracoxib: Suspensión de la comercialización. Unión Europea, Argentina, Guatemala, Costa Rica, Chile y El Salvador” en la Sección Advierten del BF 2008;11(1).

Cambios en el etiquetado

Clorfeniramina e hidrocodona (Tussionex): Adverten sobre efectos adversos graves por sobredosis. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: Lisa Richwine, Sobredosis de fármaco para la tos puede matar, *Reuters* (América Latina), 11 de marzo de 2008, editada en castellano por Ana Laura Mitidieri.

La FDA emitió una alerta tras recibir informes de efectos adversos graves y muertes relacionados con el mal uso del medicamento para la tos Tussionex de UCB SA.

Los reportes indican que los médicos a veces prescriben y los pacientes en ocasiones consumen dosis mayores a las recomendadas del fármaco de venta bajo receta Tussionex Pennkinetic Extended-Release Suspension, informó la agencia. Se trata de una suspensión de alivio prolongado para la tos.

Asimismo, las personas están tomando el fármaco con menos de 12 horas de distancia entre una y otra dosis, que es el intervalo aconsejado, o se está dando la medicación a niños menores de 6 años, dijo la FDA.

Aunque Tussionex no está aprobado para chicos menores de 6 años, entre los damnificados se encuentran niños de esa franja etaria.

La FDA dijo que recibió “numerosos” informes sobre problemas de salud y muertes en niños y adultos que tomaban Tussionex, que contiene el narcótico hidrocodona. Demasiada cantidad de ese analgésico puede producir inconvenientes respiratorios graves e incluso puede resultar letal.

La FDA instó a los médicos y a los pacientes a seguir las instrucciones del prospecto y a emplear el fármaco sólo con jeringas o alguna otra clase de medidor, dado que las cucharas cambian de tamaño y no serían recomendables.

“Existe un riesgo serio y real de sobredosis si la medicación no se usa de acuerdo a lo que indica la etiqueta”, manifestó en un comunicado el Dr. Curtis Rosebraugh, actual director de la oficina que regula los medicamentos para la tos de venta bajo receta de la FDA.

UCB, con sede en Bélgica, actualizará el prospecto de Tussionex para atender estas preocupaciones, agregó el comunicado de la FDA.

Etanercept (Enbrel): Se agrega como advertencia en el prospecto el riesgo de infecciones, incluyendo tuberculosis. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: Advertencias para Enbrel de Amgen/Wyeth, *PM Farma*, 26 de marzo de 2008.

La biotecnológica americana Amgen y la farmacéutica Wyeth han comunicado que la información de prescripción aprobada por la FDA para Enbrel (etanercept) ahora contiene una advertencia relacionada con el riesgo de infecciones, incluyendo tuberculosis. La información de prescripción incluía previamente una advertencia en negrita referente al riesgo de infecciones y tuberculosis. Esta información ahora está en las advertencias del prospecto e incluye información sobre exploración y monitoreo de pacientes para tuberculosis, incluyendo aquellos cuyo examen dio negativo para una infección latente.

Además, la advertencia establece que la tuberculosis fue observada en pacientes que recibieron agentes bloqueadores de este tipo, incluyendo Enbrel, y que la enfermedad puede ser debida a la reactivación de una infección latente o una nueva. La advertencia observa que los datos de ensayos clínicos y preclínicos sugieren que el riesgo de reactivación de infección tuberculosa latente es menor con Enbrel que con anticuerpos monoclonales bloqueadores TNF, observaron las firmas, a pesar que los casos de reactivación de tuberculosis tras la comercialización son consistentes con aquellos casos de tuberculosis e infecciones que fueron incluidas en las versiones anteriores del prospecto americano.

El fármaco, que se utiliza para tratar artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilósica y psoriasis plaquetaria, tuvo unas ventas de US\$856 millones en el cuarto trimestre de 2007.

Nota de los editores:

- En el Boletín Fármacos ya hemos hecho mención a este tema: “Inhibidores del Factor de Crecimiento Tumoral alfa (anti-TNF alfa): Nuevas medidas para prevenir la activación de tuberculosis latente. Francia” en el BF 2005; 8(5); e “Infliximab y etanercept: Infecciones graves y tuberculosis” en BF 2004;7(5).

Vacuna antirrotavírica (Rotateq): FDA modifica prospecto

Netwok Médica, 5 de mayo de 2008.

La FDA modificó el prospecto de la vacuna de Merck & Co., Rotateq, debido a que se había detectado el fallecimiento de un paciente por intususcepción, patología que derivó en que una vacuna de Wyeth similar a fines de los 90 sea retirada del mercado.

La información de la FDA sobre la vacuna se puede ver en: <http://www.fda.gov/CbER/products/rotateq.htm>

Asimismo se acaba de publicar en el último número de *The Lancet* un artículo sobre los efectos después de 2 años de la vacunación de rotavirus, con la vacuna RIX4414, en poblaciones infantiles de 6 a 24 meses en Argentina, Brasil, Chile, Colombia, Honduras, México,

Nicaragua, Panamá, República Dominicana, Venezuela. El trabajo ha sido financiado por GSK, y su abstract se puede consultar en:

<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673608605243/abstract>

Vareniclina (Champix, Chantix): Cambios en el etiquetado para advertir de síntomas depresivos

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA Issues Public Health Advisory on Chantix. Agency requests that manufacturer add new safety warnings for smoking cessation drug. February 1, 2008. Disponible en:

<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01788.html>

El 20 de noviembre de 2007 la FDA anunció que estaba evaluando los informes postcomercialización de eventos adversos de tipo neuropsiquiátrico asociados al uso de vareniclina (Chantix), un medicamento de venta bajo prescripción médica que se utiliza en el tratamiento de adultos que quieren dejar de fumar. A medida que se avanza en la revisión de los informes de eventos adversos, la asociación entre el fármaco y estos efectos secundarios parece cada vez más probable.

A comienzos de febrero, la FDA difundió un comunicado para advertir a los profesionales de la salud y a los pacientes sobre la aparición de síntomas neuropsiquiátricos asociados con el uso de vareniclina, y anunció que esta información de seguridad se agregaría a la sección de advertencias y precauciones del etiquetado de Chantix. Entre los síntomas se incluyen: cambios en

el comportamiento, agitación, ánimo depresivo, ideación y comportamiento suicida.

Mientras que algunos pacientes experimentaron estos síntomas y eventos como resultado del retiro de la nicotina, algunos pacientes que experimentaron estos síntomas y otros eventos neuropsiquiátricos tomaban vareniclina y aún no habían dejado de fumar.

En la mayoría de los casos los síntomas neuropsiquiátricos se produjeron durante el tratamiento con vareniclina, pero en otros se produjeron tras la suspensión del tratamiento con vareniclina.

La FDA recomienda que:

- Antes de comenzar el tratamiento con vareniclina los pacientes informen a sus médicos acerca de cualquier antecedente de enfermedad psiquiátrica.
- Médicos, pacientes y sus familias deben estar atentos a cambios en el comportamiento y en el estado de ánimo durante y después del tratamiento con vareniclina.
- Los pacientes deben informar inmediatamente a su médico si experimentan cambios en el estado de ánimo o en el comportamiento.
- Los pacientes tratados con vareniclina pueden experimentar sueños vívidos, inusuales o extraños.
- Los pacientes en tratamiento con vareniclina pueden experimentar disminución de la capacidad de conducir o manejar maquinaria pesada.

Nota de los editores:

- Ver “Vareniclina (Champix): Cambios en el etiquetado para advertir de ideación y comportamiento suicida. Europa y España” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2008;11(1).

Reacciones adversas e interacciones

Antiepilépticos: Riesgo de ideaciones y comportamientos suicidas

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: FDA Information for Healthcare Professionals Suicidality and Antiepileptic Drugs, *FDA Alert*, 1/31/2008. Disponible en:

<http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antiepilepticsHCP.htm>

La FDA informó a los profesionales de la salud que ha analizado los informes de suicidabilidad (ideación o comportamiento suicida), trastornos psiquiátricos y otros trastornos, provenientes de ensayos clínicos controlados con placebo de once medicamentos utilizados en el tratamiento de la epilepsia.

Se evaluaron datos de 199 ensayos clínicos de 11 antiepilépticos. Los ensayos evaluaron la eficacia de estos medicamentos en la epilepsia, los trastornos psiquiátricos (ej. trastorno bipolar, depresión y ansiedad) y otros trastornos (ej. migraña y dolor neuropático). El análisis incluyó a un total de 43.892 pacientes de cinco

años o mayores (27.863 en el grupo con fármacos y 16.029 en el grupo placebo).

Según este análisis, cuatro pacientes en el grupo tratado con el antiepiléptico cometieron suicidio mientras que no hubo ningún suicidio en el grupo placebo, por lo cual los pacientes que recibieron antiepilépticos tuvieron aproximadamente el doble de riesgo de ideación o comportamiento suicida (0,43%) comparados con los pacientes que recibieron placebo (0,22%). El aumento en el riesgo de comportamiento suicida y la ideación suicida se observó dentro de la primera semana después de comenzar el tratamiento con el antiepiléptico y se mantuvo durante 24 semanas. Los resultados fueron en general consistentes entre los once medicamentos.

El riesgo relativo de la tendencia suicida fue mayor en pacientes con epilepsia, comparado con los pacientes que recibieron un antiepiléptico por trastornos psiquiátricos o de otra índole.

Riesgo relativo y diferencia de riesgo de suicidabilidad de acuerdo a la indicación

| Indicación | Número de eventos por 1.000 pacientes tratados con placebo | Número de eventos por 1.000 pacientes tratados con un antiepiléptico | Riesgo Relativo: Incidencia de eventos en pacientes en el grupo tratado /Incidencia en pacientes en grupo placebo | Diferencia de riesgo: Eventos adicionales en pacientes tratados con antiepilépticos por 1.000 pacientes |
|-------------------|---|---|---|---|
| Epilepsia | 1,0 | 3,5 | 3,6 | 2,5 |
| Psiquiatría | 5,2 | 8,3 | 1,6 | 3,1 |
| Otras | 0,8 | 2,0 | 2,3 | 1,1 |
| Total | 2,2 | 4,3 | 2,0 | 2,1 |

La agencia recomendó a los profesionales de la salud que vigilen estrechamente a todos los pacientes que estén tomando algún fármaco antiepiléptico para identificar cambios evidentes en el comportamiento que sean indicativos de la aparición o el empeoramiento de pensamiento o comportamiento suicidas o de depresión.

Los fármacos analizados incluyen (algunos también disponibles como genérico):

- carbamazepina (Carbatrol, Equetro, Tegretol, Tegretol XR)
- felbamato (Felbatol)
- gabapentina (Neurontin)
- lamotrigina (Lamictal)
- levetiracetam (Keppra)
- oxcarbazepina (Trileptal)
- pregabalina (Lyrica)
- tiagabina (Gabitril)
- topiramato (Topamax)
- valproato (Depakote, Depakote ER, Depakene, Depacon)
- zonisamida (Zonegran)

Aunque solo se incluyeron estos 11 medicamentos en el análisis, la FDA supone que el aumento de todos los fármacos antiepilépticos comparten el riesgo de tendencias suicidas y que los cambios en el etiquetado se aplicarán a toda esta clase de fármacos.

La FDA señala que los pacientes que actualmente estén tomando antiepilépticos no deben cambiar su tratamiento sin consultar a su médico.

Micofenolato mofetil: Adverten sobre defectos de nacimiento y abortos en pacientes que lo utilizaban. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: La FDA vuelve a advertir sobre fármacos de micofeno, *PM Farma*, 22 de mayo de 2008.

La FDA ha renovado las advertencias sobre los fármacos para inmunosupresión fabricados por las farmacéuticas Roche y Novartis tras las incidencias de defectos de nacimiento y abortos en pacientes que lo estaban tomando.

La agencia emitió una advertencia similar a finales del año pasado después de recibir informes de niños nacidos

con serias anomalías congénitas, incluyendo microtia y labio y paladar partidos, tras la exposición a micofenolato mofetil (MMF), la sustancia activa en CellCept de Roche que es un éster del metabolito activo de Myfortic (ácido micofenólico) de Novartis.

En la mayoría de los casos, las madres estuvieron tomando MMF después de un transplante de órgano para evitar el rechazo a dicho órgano, observó. Sin embargo, algunas madres que tomaban MMF estaban siendo tratadas para condiciones inmunomediadas tales como lupus eritematoso sistémico y eritema multiforme. El tratamiento comenzó antes de sus embarazos y continuó durante el primer trimestre o hasta que el embarazo fue detectado. Mientras que la Administración no recibió informes de efectos secundarios, volvió a emitir advertencias sobre los peligros que algunos doctores pueden no haber tenido en cuenta en la primera advertencia.

Rimonabant (Acomplia): Lo relacionan con muertes y reacciones adversas. Reino Unido

Editado por Boletín Fármacos de: Reino Unido relaciona cinco muertes con el uso de rimonabant, *Reuters / El Mundo*, 3 de junio de 2008.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios británica (MHRA) ha publicado un informe en el que recoge los eventos adversos relacionados con la ingesta de rimonabant (Acomplia) desde su comercialización en Reino Unido en 2006 hasta el pasado mes de mayo. Según este organismo, la píldora antiobesidad de Sanofi ha sido asociada con cinco muertes y más de 700 casos de reacciones adversas en este país.

El fármaco, considerado un posible líder en ventas multimillonarias por la farmacéutica francesa, ha tenido un camino complicado desde su aprobación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Tras el rechazo a su aprobación de un grupo de expertos de la FDA hace un año y la aparición de problemas mentales en algunos pacientes con depresión, ahora se hace público este informe.

La MHRA muestra en su página web todos los episodios registrados en personas que consumían el fármaco. Según este documento, hubo un caso de suicidio desde

su comercialización hace dos años hasta el 9 de mayo de 2008, además de dos intentos de quitarse la vida.

Dos muertes por infarto fatal de miocardio, una muerte súbita y un fallecido por enfermedad infecciosa completan las cuatro muertes restantes. La compañía ha subrayado que estos ocurrieron en personas que tenían factores de riesgo cardiovascular, además de la obesidad que les llevó a consumir Acomplia.

Cuando un fármaco se distribuye en el mercado, deben comunicarse todas las reacciones adversas o muertes de personas que estén consumiendo dicho producto. El informe de la agencia británica es un procedimiento rutinario.

Fuentes de Sanofi-Aventis han confirmado a elmundo.es que “la información es antigua, anterior a abril de 2008, por tanto ya se conocía, y dio lugar a la modificación del prospecto”. A partir de esa fecha se indica el medicamento sólo para la obesidad asociada a riesgo cardiovascular.

“Se trata de cifras estadísticas, procedentes de una base de datos, por lo tanto no se puede establecer una relación causa-efecto. Decir que se han producido 750 reacciones adversas es erróneo ya que ese dato se refiere a informes individualizados”, señalan fuentes de la compañía.

Una prueba más de la confianza que Sanofi-Aventis tiene en su fármaco Acomplia es su objetivo de que la FDA lo apruebe el próximo año como un tratamiento para la diabetes tipo 2.

Nota de los editores:

- Para más información sobre el complicado camino de rimonabant ver “Rimonabant: Comité de expertos no recomienda su comercialización en EE.UU. y refuerzan contraindicaciones en la EMEA” en la Sección Adverten del Boletín Fármacos 2007;10(4); “Rimonabant: Su uso se asocia con depresión y ansiedad” en la Sección Adverten del Boletín Fármacos 2008;11(1); y “Medicamentos contra la obesidad y el sobrepeso: Resultados de un metanálisis” en la Sección Adverten del Boletín Fármacos 2008;11(2).

Medicamentos para la tos y el resfrío: Reacciones adversas graves y recomendaciones de uso. EE.UU.
Editado por Boletín Fármacos

En octubre de 2007 la FDA sostuvo una reunión de comité asesor que terminó en la recomendación de prohibir la utilización medicamentos para el resfriado en niños menores de dos años. Poco tiempo antes los fabricantes de docenas de remedios contra la tos y el resfriado destinados a bebés retiraron algunos de sus productos de manera voluntaria. En total, en EE.UU. se venden aproximadamente unos 800 medicamentos para la tos y el resfriado. Los expertos estiman que los

estadounidenses gastan alrededor de US\$2.000 millones cada año en estos tipos de medicamentos [1].

Un informe de los Centros Federales para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) señala que anualmente 7.000 niños, menores de 11 años, reciben tratamiento en las salas de emergencia de los hospitales debido a reacciones a jarabes para la tos y el resfrío [2].

La Dra. Schaefer, autora líder del estudio del CDC, publicado de manera preliminar en la revista *Pediatrics*, señaló que los 7.000 casos representan menos del 6% de las visitas a las salas de emergencia por todos los demás medicamentos combinados, es decir que cualquier medicamento en manos de un niño de tres años es un problema [1].

Los investigadores usaron datos del proyecto del Sistema Electrónico Nacional de Vigilancia de Lesiones y Vigilancia Cooperativa de los Eventos Farmacológicos Adversos para analizar las visitas a emergencias debidas a fármacos contra la tos y los resfriados en 2004 y 2005. Encontraron que los niños entre los dos y los cinco años conformaban el 64% de todas las visitas a los departamentos de emergencia debidas a reacciones adversas a los medicamentos contra la tos y el resfriado. Entre esos niños más jóvenes, el 80% de los problemas se debieron a ingesta no supervisada. En general, aproximadamente dos tercios de todos los niños estudiados terminaron en emergencias debido a ingesta no supervisada.

La mayoría de los niños, el 93%, no necesitó ser hospitalizado. Pero una cuarta parte necesitó tratamiento adicional para eliminar el medicamento de sus sistemas, informaron los investigadores.

Entre los productos de venta sin receta para la tos y el resfriado que fueron incluidos en el estudio se encontraban descongestionantes, expectorantes y antitusivos. Los productos podrían también haber incluido antihistamínicos. Las etiquetas incluían los términos “descongestionantes nasales”, “supresores de la tos”, “expectorantes” y “antihistamínicos” [1].

Recomendaciones de la FDA sobre el uso de productos para la tos y el resfriado de venta sin receta

A mediados de enero, la FDA emitió una advertencia de salud pública para padres y cuidadores recomendando que los productos para la tos y el resfriado de venta sin receta (OTC, por sus siglas en inglés) no se utilizasen en bebés y niños menores de dos años porque se pueden producir efectos secundarios graves y potencialmente peligrosos para la vida. Los productos para la tos y el resfriado de venta sin receta incluyen descongestionantes, expectorantes, antihistamínicos y antitusivos para el tratamiento del resfriado [3].

Se han notificado una gran variedad de efectos adversos graves e inusuales con productos para la tos y el resfriado, entre las que se incluyen la muerte, convulsiones, frecuencia cardíaca acelerada y disminución en los niveles de conciencia.

No se ha demostrado que estos medicamentos, que tratan los síntomas pero no la afección subyacente, sean seguros o eficaces en niños menores de dos años.

El anuncio no incluyó la recomendación final de la FDA acerca del uso de medicamentos para la tos y el resfriado de venta sin receta en niños de entre 2 y 11 años. La agencia está haciendo una revisión de datos de niños de estas edades y se ha comprometido a hacer una revisión oportuna e integral de la seguridad de la utilización de los medicamentos de venta sin receta para la tos y el resfriado en los niños. La agencia publicará sus recomendaciones tan pronto como esta revisión esté completa.

La declaración se basa en la revisión de la información que ha hecho la FDA y en el análisis que se realizó en una reunión conjunta de los Comités Asesores de Medicamentos de Venta sin Receta y de Pediatría realizada el 18 y 19 de octubre de 2007.

En espera de la finalización de la revisión en curso por la FDA, los padres y cuidadores que elijan usar medicamentos para la tos y el resfriado de venta sin receta en niños de entre 2 y 11 años deben [3]:

- seguir las indicaciones sobre la dosis que aparecen en la etiqueta;
- comprender que estos medicamentos NO curarán ni reducirán la duración de un resfrío común;
- revisar el prospecto para saber que ingredientes activos contiene el producto, ya que muchos productos para la tos y el resfriado de venta sin receta médica contienen múltiples ingredientes activos;
- usar solo las cucharas o tazas de medida que vienen con el medicamento o las que son hechas especialmente para medir medicamentos.

La FDA recomienda que en caso de duda se comunique con un médico, farmacéutico u otro profesional de la salud para analizar la forma de tratar a un niño que tiene tos o un resfrío. La FDA ha advertido contra efectos secundarios de estos medicamentos -poco comunes pero potencialmente graves en los niños- como convulsiones, aceleración del ritmo cardíaco y desmayos [4].

Recomendaciones de los CDC

Los CDC advirtieron que los padres tampoco deben usar productos destinados a niños mayores para tratar a niños pequeños y deberían mantener todos los medicamentos contra la tos y el resfriado lejos del alcance de los niños. Además, los padres deben eliminar los productos que pudieran tener que les fueron vendidos para usarlos en bebés de dos años o menos.

“Los padres deben guardar estos medicamentos fuera del alcance de los niños y no deberían alentarlos a tomar estos medicamentos diciendo que son bombones”, comentó la funcionaria del CDC, Denise Cardo. Entre estos medicamentos figuran descongestivos, expectorantes, anti-histamínicos, antitusígenos y productos anti-resfrío.

Referencias:

1. Reinberg S, Los medicamentos contra el resfriado envían a 7.000 niños de EE.UU. a emergencias cada año, *Healthday*, 28 de enero de 2008.
2. Cada año siete mil niños van a urgencias debido a reacciones por causa de jarabes para la tos, *El Tiempo* (Colombia), 29 de enero de 2008.
3. FDA, FDA Recommends that Over-the-Counter (OTC) Cough and Cold Products not be used for Infants and Children under 2 Years of Age, January 17, 2008. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/cough_cold_2008.htm
4. Miles de niños enferman por reacción a jarabes, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 30 de enero de 2008.

Tiazolidindionas: Riesgo de fractura

Traducido por Boletín Fármacos de: Meier C et al., Use of Thiazolidinediones and Fracture Risk, *Arch Intern Med* 2008;168(8):820-825.

Antecedentes: Las tiazolidindionas pueden afectar negativamente al esqueleto, debido a la disminución de la formación y a una aceleración de la pérdida ósea.

Metodos: Este estudio examina la asociación entre el uso de tiazolidindionas u otros medicamentos antidiabéticos orales y el riesgo de fractura. Este análisis de casos y controles anidado, utilizó la base de datos UK General Practice Research Database, del Reino Unido, e incluyó casos de pacientes de 30 a 89 años de edad con un diagnóstico de fractura incidente entre enero de 1994 y diciembre de 2005, y sujetos control, quienes fueron pareados a los casos según edad, sexo, tiempo calendario, y atención en medicina general. Se evaluó el odds ratio (OR) de tener una fractura asociada con el uso de maleato de rosiglitazona, hidrocloreto de pioglitazona, otros antidiabéticos orales, o insulina.

Resultados: Hubo 1.020 pacientes con casos incidentes de fractura y 3.728 controles pareados. Tras ajustar por edad, índice de masa corporal, otras drogas antidiabéticas, comedicación, y comorbilidades, el OR para los usuarios de 8 o más prescripciones de tiazolidindionas (correspondientes a unos 12-18 meses de tratamiento) en comparación con no usuarios fue 2,43 (intervalo de confianza 95% [IC 95], 1,49-3,95). Rosiglitazona (OR: 2,38, IC 95%, 1,39-4,09) y pioglitazona (OR: 2,59, IC 95%, 0,96-7,01) fueron utilizados con mayor frecuencia por pacientes con fractura (sobre todo de cadera y fracturas de muñeca) que por los controles. La asociación fue independiente de la edad y el sexo del paciente y tendieron a aumentar con la dosis de tiazolidindionas. No se encontró una alteración sustancial del riesgo relativo de fractura en asociación con el uso de otros medicamentos antidiabéticos orales.

Conclusión: Este análisis proporciona una prueba más de una posible asociación entre el uso a largo plazo de tiazolidindionas y fracturas, especialmente de la cadera y la muñeca, en pacientes con diabetes mellitus.

Nota de los editores:

- El año pasado ya habíamos hecho referencia a este riesgo: “Rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos): Riesgo de fracturas en mujeres. EE.UU. y España”, en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(2).

Vacuna combinada SPRV: Comité de expertos expresa no conveniencia de su uso en niños entre 12 y 23 meses por incremento del riesgo de convulsiones febriles. EE.UU.

Resumido por Boletín Fármacos de: EE.UU.: Las autoridades dan marcha atrás en la vacuna combinada SPRV, *El Global* (España), 30 de marzo de 2008.

Marcha atrás. Así se podría calificar la postura adoptada por las autoridades estadounidenses respecto a la conveniencia o no de inmunizar a los bebés del sarampión, las paperas, la rubéola y la varicela a través de una vacuna combinada cuádruple (SPRV). En este sentido, la nueva preferencia demostrada por las autoridades de EE.UU. excluye la vacuna de la varicela de esta cuádruple combinación, comercializada por Merck bajo el nombre de ProQuad.

La razón de este cambio drástico por parte del Comité Asesor de Prácticas de Vacunación (ACIP) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE.UU. son los nuevos datos obtenidos acerca de que la vacuna SPRV incrementa el riesgo de convulsiones febriles en los niños entre los 12 y los 23 meses.

Así, según un informe aparecido en *Morbidity and Mortality Weekly Report*, los hallazgos preliminares sugieren que se duplica el aumento relativo en el riesgo en este grupo de edad dentro de los diez días siguientes a haber recibido la inyección.

“Durante los siete y diez días que forman el periodo de postvacunación, podría ocurrir un ataque adicional por cada 2.000 niños inmunizados con la vacuna cuádruple, a diferencia de los niños vacunados con la triple más la vacuna contra la varicela en la misma consulta”, asegura

el informe publicado en *Morbidity and Mortality Weekly Report*.

Pese a estos resultados preliminares, los expertos quisieron insistir en que “el riesgo absoluto de convulsiones febriles sigue siendo bajo”. En este sentido, Robert Frenck, miembro del Comité de Enfermedades Infecciosas de la American Academy of Pediatrics, manifestó que “el riesgo relativo no le da a los padres la comprensión real de lo que sucede porque, por ejemplo, en un consultorio grande que tenga una media de cien recién nacidos por mes se podría observar únicamente una incidencia de convulsiones febriles relacionada con la vacuna”.

Autorización

La vacuna cuádruple SPRV fue autorizada por la FDA el pasado 6 de septiembre de 2005 para su uso en niños entre los doce meses y doce años. La primera dosis se recomendó entre los doce y quince meses y la segunda entre los cuatro y seis años. Sin embargo, tras esta aprobación, desde la ACIP se informó el pasado 27 de febrero del aumento en el riesgo de convulsiones que se experimentaba esta vacuna cuádruple respecto a la vacunación triple tradicional.

Pese a esta retirada de preferencia sobre la SPRV por parte de las autoridades sanitarias estadounidenses, la mayoría de los expertos considera que esta retirada de la confianza plena no tendrá una repercusión excesiva. “Desde el punto de vista práctico no significa mucho porque no es particularmente fácil de conseguir, así que el impacto es mínimo”, afirmó el director del Centro de Educación sobre Vacunas y jefe de Enfermedades Infecciosas del Hospital Infantil de Filadelfia, Paul Offit.

Igualmente, este experto consideró que, además de que “el riesgo atribuible de fiebre es bastante bajo”, por lo que la nueva postura adoptada por el ACIP se enmarca dentro de una posición de prudencia. “Creo que el comité pensó que lo más prudente era al menos no expresar preferencia por una u otra vacuna”, indicó.

Precauciones

Becaplermin (Regranex): Advierten sobre posible aumento de riesgo de cáncer. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: Advierten que medicamento para diabetes puede producir cáncer, *EFE*, 27 de marzo del 2008; La FDA inicia una revisión de seguridad de Regranex de Johnson & Johnson, *PM Farma* (España), 2 de abril de 2008.

La FDA, según informa en un comunicado, ha iniciado una revisión de seguridad tras recibir los datos de un estudio que mostró un mayor riesgo de cáncer en pacientes con diabetes que se aplicaron el factor de crecimiento tópico Regranex de Johnson & Johnson directamente en sus úlceras de pierna y pie [a].

La evaluación fue hecha utilizando una base de datos del plan de seguro de salud de pacientes con diabetes mayores de 19 años, sin ningún historial de cáncer, que hubieran recibido prescripción de Regranex o no. En este estudio, entre los pacientes a los que se prescribió el agente un mínimo de tres veces, hubo un incremento en el número de pacientes que murieron como resultado de cáncer. Esta no es información suficiente para decir si hubo un incremento en el número de pacientes que desarrollaron nuevos cánceres, observó la agencia.

Actualmente, la Administración cree que puede haber alguna evidencia de un mayor riesgo de muerte por cáncer en pacientes que hayan repetido tratamientos con

el fármaco de J&J. El producto fue aprobado en EE.UU. en 1997 y también fue registrado en Europa y otros países tales como Canadá, Argentina, Brasil, Israel, México y Singapur.

Fuentes de Johnson & Johnson, fabricante de la medicina, señalaron que la empresa está trabajando con la FDA para investigar los efectos del fármaco, pero aseguraron que esta es segura cuando se aplica siguiendo las instrucciones de manera estricta.

Nota de los editores:

- a. Refiere al siguiente comunicado: FDA/CEDER, “Communication about an Ongoing Safety Review Regranex (becaplermin)”, 27 de marzo de 2008, disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/early_comm/becaplermin.htm

Beta-agonistas de acción prolongada pueden empeorar el broncoespasmo

Traducido por Boletín Fármacos de: Diskus A et al., Risk of worsening wheezing (bronchospasm) by Long Acting Beta Agonists (LABA), disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/default.htm>

Sigue la investigación de la FDA sobre el riesgo de los beta-agonistas de acción prolongada (LABAs) en adultos y niños, y se ha solicitado a los productores que presenten la evidencia disponible de los ensayos clínicos. A continuación reproducimos una actualización de la página de la FDA.

El 18 de noviembre de 2005, la FDA advirtió a los profesionales de la salud que algunos de los broncodilatadores de acción prolongada se habían asociado con un aumento del riesgo de que empeorase el broncoespasmo, y solicitó a los productores que actualizaran las precauciones en las etiquetas de sus productos. Ahora esta información también se ha incluido en la información sobre el producto.

El 2 de marzo de 2006 la FDA aprobó etiquetas nuevas de seguridad y Guías de Medicamentos para los pacientes para Serevent Diskus (salmeterol xinafoate) y Advair Diskus (fluticasone propionate; salmeterol xinafoate). El 19 de junio de 2006, la FDA aprobó la información de seguridad para la revisión de la información del producto y una Guía para pacientes en tratamiento con Foradil (fumarato de formoterol), y también aprobó Advair HFA. El aerosol para hacer inhalaciones de Symbicort se aprobó el 21 de julio de 2006.

Actualización del 5 de marzo de 2008: Se realizó una reunión del Comité Asesor en Pediatría el 28 de noviembre 2007. Durante esta reunión la FDA expresó su preocupación por la seguridad de los beta2 adrenérgicos de acción prolongada en niños asmáticos. El Comité estuvo de acuerdo con la recomendación de la

FDA de seguir evaluando los riesgos de LABAs y consultar con otro comité asesor (<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/oc07.htm#pac>).

En enero 2008 la FDA solicitó a los fabricantes de Advair Diskus, Advair HFA, Solución para inhalar Brovana, Foradil Aerolizer, Solución para inhalar Perforomist, Serevent Diskus, y aerosol para inhalar Symbicort que presentasen la información de los ensayos clínicos controlados realizados con estas sustancias para evaluar la seguridad de LABAs en el tratamiento del asma.

Los productores han dicho que tardarán varios meses en entregar la información solicitada. Una vez se haya hecho esta revisión, la FDA piensa hacer que un comité asesor valore la relación riesgo/beneficio de la utilización de LABAs en adultos y niños.

Información histórica:

<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/LABA/historical.htm>

Etoricoxib (Exinef): Fármaco no aprobado por FDA, aprobado por la EMEA y a la venta en muchos países

Editado por Boletín Fármacos de: Guatemala: Fármaco prohibido en EE.UU., a la venta en el país, *Prensa Libre* (Guatemala), 22 de abril de 2008.

El fármaco Exinef, cuya venta no fue autorizada en EE.UU., se comercializa en 66 países, y tiene la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

En Guatemala, por ejemplo, se vende con la advertencia de tomar precauciones en pacientes que padezcan problemas cardíacos. Ese medicamento, cuyo principio activo es etoricoxib, se utiliza para combatir el dolor y la inflamación, y su venta se autorizó en este país en el 2002.

La FDA no autorizó su comercialización en EE.UU. el año pasado, por haber considerado que podría causar problemas cardíacos como efecto secundario [a]. En Guatemala, el Ministerio de Salud lanzó en febrero de este año una advertencia a los médicos, para que tengan cuidado especial a la hora de recetar aquel medicamento a pacientes en riesgo, pero su venta está autorizada.

Según la compañía distribuidora, estudios demuestran la eficacia y seguridad del fármaco. Señala que está contraindicado para ciertos pacientes, igual que muchos otros medicamentos, por lo que el médico debe administrarlo a determinadas personas. Algunos pacientes criticaron anuncios de dicho medicamento, porque consideran que pueden ser engañosos.

Nota de los editores:

- a. Ver “Etoricoxib (Arcoxia): Grupo consultivo de la FDA se pronuncia contra de su uso” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(2); y

“Merck identifica al sucesor de Vioxx” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2006;9(4).

Fenilpropranolamina: Nota de AEMPS por informaciones equívocas que circulan en Internet

Nota informativa AEMPS Ref: 2008/03, Información relativa a fenilpropranolamina, 31 de enero de 2008.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha tenido conocimiento de que a través de Internet están circulando informaciones equívocas en las que se cita un Ministerio de Salud y una Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria, aparentando que su origen es el de organismos españoles, como el Ministerio de Sanidad y Consumo y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Sin embargo, la información que está difundiendo a través de Internet corresponde a la nota informativa de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), perteneciente al Ministerio de Salud, de Brasil, que emitió el 9 de noviembre de 2001, con motivo de la retirada del mercado brasileño de medicamentos que contenían fenilpropranolamina.

A este respecto la AEMPS desea informar a los profesionales sanitarios de lo siguiente:

1. En diciembre de 2000, la AEMPS evaluó los resultados de un estudio publicado en mayo de 2000 por la Universidad de Yale, de EEUU. En este estudio epidemiológico de diseño caso-control se sugería un incremento del riesgo de hemorragia cerebral en mujeres jóvenes que recibían este producto y que lo utilizaban a dosis altas como supresor del apetito (tratamiento de la obesidad). En términos absolutos el riesgo estimado por los autores fue bajo (menor de un caso por cada 100.000 mujeres expuestas).

En este estudio no se mostraba un incremento estadísticamente significativo del riesgo de hemorragia cerebral cuando la fenilpropranolamina se utiliza como anticongestivo en medicamentos antigripales.

En hombres no se detectó un incremento de riesgo, probablemente debido al escaso uso de fenilpropranolamina como supresor del apetito en este grupo poblacional. La FDA, agencia de regulación de medicamentos de los EE.UU., decidió retirar del mercado los medicamentos que contienen fenilpropranolamina como anorexígeno para adelgazar.

2. En España no se ha autorizado la comercialización de ningún medicamento que contenga fenilpropranolamina para la supresión del apetito. En consecuencia, tampoco debe considerarse autorizado su uso para dicha indicación en preparados de formulación magistral. Si existen, en cambio, dos medicamentos para el tratamiento sintomático de procesos gripales que incluyen la fenilpropranolamina a dosis bajas como descongestionante nasal de administración oral (ver más adelante).

3. En noviembre y en diciembre de 2000, la AEMPS evaluó el balance beneficio-riesgo de los productos que contienen fenilpropranolamina y llevó a cabo las siguientes acciones, en consonancia con lo acordado por el Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la EMEA:

- Limitar la dosis diaria recomendada de fenilpropranolamina a 100mg por día para adultos, con el fin de incrementar el margen de seguridad de estos medicamentos.
- Actualizar las fichas técnicas y los prospectos de los medicamentos que contienen fenilpropranolamina.
- En el momento actual no se considera necesaria ninguna otra medida cautelar. Entre tanto, los profesionales sanitarios deben de tener en cuenta lo siguiente:
- Los medicamentos que contienen fenilpropranolamina u otros agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina) están contraindicados en pacientes afectados de hipertensión arterial, hipertiroidismo, enfermedad coronaria y aquellos tratados con inhibidores de la monoaminoxidasa.
- Los medicamentos que contienen fenilpropranolamina u otros agentes simpaticomiméticos (fenilefrina, pseudoefedrina) deben de administrarse con precaución en pacientes con glaucoma, hipertrofia prostática y diabetes, ya que pueden agravar estos cuadros.

4. En España, actualmente solo existen dos medicamentos con fenilpropranolamina:

- Irritos solución oral (fenilpropranolamina y dextrometorfano)
- Senioral comprimidos y solución oral (fenilpropranolamina y clocinizina)

Estos medicamentos tienen sus fichas técnicas y prospectos adecuados, y su uso se considera seguro siguiendo lo establecido en la ficha técnica y el prospecto. Ambos se pueden consultar en la página web de la AEMPS <http://www.agemed.es>

Se recuerda a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Sistema Español de Farmacovigilancia a través de su Centro Autonómico correspondiente.

Fdo: Emilio Vargas Castrillón (Subdirector General de Medicamentos de Uso Humano, AEMPS)

Nota de los editores:

- Podrán encontrar las acciones reguladoras tomadas por varios países de la región entre octubre-noviembre 2000 en el Boletín Fármacos 2005;8(1), Sección Advierten: “Falsa alerta sobre productos que contendrían fenilpropranolamina: Benadryl y

Decidex” Informe del Centro de Información de Medicamentos Fundación Femeba (CIMEFF), 10 de diciembre de 2004.

Insulina Inhalada (Exubera): Nueva información de seguridad

Nota informativa AEMPS Ref: 2008/09, Nueva información de Seguridad sobre Exubera (Insulina Inhalada), 17 de junio de 2008.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar sobre nuevos datos de seguridad del medicamento Exubera, relativos a casos de cáncer de pulmón de nuevo diagnóstico.

Exubera, cuyo principio activo es insulina humana de acción rápida para inhalación, es un medicamento indicado para el tratamiento de pacientes adultos con diabetes tipo 1 en combinación con insulina subcutánea de acción prolongada o intermedia, o con diabetes tipo 2 no controlada adecuadamente con antidiabéticos orales y que requieran terapia con insulina.

Exubera fue autorizado mediante un procedimiento centralizado en la Unión Europea, estando disponible en nuestro país desde junio de 2007. En enero de 2008 el titular interrumpió su distribución por razones comerciales, estando previsto que el medicamento no se encuentre disponible en nuestro país a partir de septiembre de este año.

El Comité de Medicamentos de uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha informado sobre siete casos de cáncer de pulmón en pacientes que habían recibido tratamiento con Exubera. Cinco de los casos corresponden a pacientes tratados con Exubera dentro de ensayos clínicos controlados con otros antidiabéticos para una exposición de 3.800 años-persona (tasa de incidencia: 0,13 por 100 años-persona). Entre los pacientes que recibieron los antidiabéticos controles se detectó un caso de cáncer de pulmón con una exposición total de 3.900 años-persona (tasa de incidencia de 0,02 por 100 años-persona). Adicionalmente, se han notificado dos casos expuestos a Exubera, uno de ellos procedente de un estudio no controlado y el otro notificado por un profesional sanitario de forma espontánea. La edad de los pacientes afectados y tratados con Exubera estaba comprendida entre los 60 y 74 años, y todos ellos eran ex fumadores (con periodos muy variables desde que dejaron de fumar).

A juicio del CHMP, el bajo número de casos, la información limitada al respecto y el hecho de que tan sólo se den estos casos en pacientes exfumadores, no permite establecer una relación causal entre el tratamiento con Exubera y el diagnóstico de cáncer de pulmón. No obstante, se va a proceder a la actualización de la información contenida en la Ficha Técnica y Prospecto del medicamento, así como a requerir al laboratorio titular de la autorización de comercialización

del medicamento (Pfizer) la realización de un estudio de seguimiento de pacientes expuestos en ensayos controlados previos para evaluar este posible riesgo.

En España la exposición a Exubera ha sido relativamente pequeña (en torno a 2.000 pacientes) y no se ha notificado al Sistema Español de Farmacovigilancia ningún caso de cáncer de pulmón asociado al tratamiento.

Teniendo en cuenta los aspectos anteriores, y mientras no se disponga de nueva información, la AEMPS considera necesario emitir las siguientes recomendaciones:

- Debido a que el medicamento no estará disponible a partir de septiembre de 2008, los profesionales sanitarios que atienden a los pacientes que se encuentren actualmente en tratamiento con Exubera deben contactar con ellos, al objeto de sustituirlo por otras alternativas terapéuticas.
- Los pacientes no deben interrumpir ni modificar el tratamiento sin consultar previamente con su médico.
- A pesar de que no hay confirmación del riesgo y de que el tiempo de exposición en España ha sido relativamente breve, se recomienda a los profesionales sanitarios, como medida de precaución, que realicen una revisión médica a aquellos pacientes que hayan recibido en algún momento tratamiento con Exubera, en especial si han sido fumadores. El seguimiento se realizará a criterio del médico en función de las características del paciente así como de los factores de riesgo que éste pudiera presentar.

Se puede consultar la nota pública y documento de preguntas y respuestas de la EMA con estas consideraciones en su página web (www.emea.europa.eu), así como el informe público de evaluación (EPAR) de este medicamento. Para una información más detallada, pueden consultar la ficha técnica y el prospecto de Exubera en la página web de la AEMPS (www.agemed.es).

Fdo: Emilio Vargas Castrillón (Subdirector General de Medicamentos de Uso Humano, AEMPS)

Medicamentos antipsicóticos: Riesgo de neumonía en adultos mayores

Editado por Boletín Fármacos de: Knol W et al., Antipsychotic Drug Use and Risk of Pneumonia in Elderly People, *Journal of the American Geriatrics Society* 2008;56(4):661-6, en base a la noticia: Relacionan los medicamentos antipsicóticos con la neumonía en los adultos mayores, *HealthDay News / Dr. Tango*, 22 de abril de 2008.

El nuevo estudio muestra que los pacientes de hogares de ancianos que toman medicamentos antipsicóticos tienen 60% más probabilidades de desarrollar neumonía a corto plazo que los que no toman esos fármacos.

El riesgo es mayor durante la primera semana después de que los pacientes comienzan a tomar los medicamentos y disminuye gradualmente, según afirman investigadores holandeses.

“El riesgo de desarrollar neumonía no está relacionado con el uso a largo plazo, pero está al máximo poco después de comenzar [a tomar] el fármaco”, afirmaron los autores del estudio; y advirtieron que “todos los medicamentos antipsicóticos podrían estar relacionados con la neumonía en los pacientes mayores”.

Este es el primer estudio en mostrar una relación entre el riesgo de neumonía y el uso de fármacos antipsicóticos, que se usan frecuentemente para tratar psicosis y problemas conductuales en pacientes mayores con demencia y delirio.

Hace falta más investigación para identificar los mecanismos subyacentes a esta relación, afirmaron los investigadores, quienes añadieron que los médicos deben monitorizar a los pacientes mayores para detectar señales de sedación después de que comienzan a tomar medicamentos antipsicóticos y deben sopesar cuidadosamente los posibles riesgos antes de recetar estos medicamentos a pacientes mayores.

Hasta el 40% de los residentes de hogares de ancianos podrían recibir recetas de antipsicóticos, según los autores del estudio. Anotaron que en más de la mitad de esos casos, los antipsicóticos se recetan por motivos inapropiados. Con frecuencia, los fármacos se usan para tratar problemas conductuales en pacientes con demencia, pero la evidencia muestra que estos fármacos tienen una efectividad limitada en estos pacientes.

Además, investigaciones recientes han mostrado que el uso de antipsicóticos en pacientes mayores está relacionado con un mayor riesgo de enfermedad y muerte.

Natalizumab (Tysabri): Advertencia sobre lesiones hepáticas en el etiquetado. Unión Europea y EE.UU.
Editado por Boletín Fármacos

El natalizumab, fármaco indicado para esclerosis múltiple, es un antagonista de los receptores de integrina aprobado para el tratamiento de la esclerosis múltiple y la Enfermedad de Crohn. Tras una revisión de comunicados de lesiones hepáticas en pacientes tratados con natalizumab (Tysabri), la EMEA ha concluido que se debe añadir una advertencia adicional en la información de producto [1].

La EMEA informó que tiene conocimiento de 29 casos de lesiones hepáticas en pacientes tratados con Natalizumab, y aproximadamente 2/3 de los mismos están clasificados como graves. El CHMP ha recomendado que se actualice la información del prospecto para indicar el riesgo de lesiones hepáticas, la recomendación de monitorear la función hepática en

estos pacientes y la indicación a los pacientes de acudir al médico si desarrollan síntomas hepáticos. Los médicos deben interrumpir el tratamiento si juzgan que existe una alteración hepática significativa [1].

Por su parte, la FDA junto con los fabricantes de natalizumab (Tysabri) -la compañía farmacéutica americana Biogen Idec y la irlandesa Elan-, a través de una carta “querido Profesional de la Salud”, anunciaron que se había revisado la información para la prescripción para incluir advertencias relacionadas con el riesgo de daño hepático grave. Además, también se hicieron cambios en la sección de asistencia al consumidor para instruir a los profesionales a informar a los pacientes sobre la posible hepatotoxicidad [2].

La información terapéutica actualizada advierte que se pueden presentar signos de daño hepático hasta seis días después de comenzar el tratamiento. Estos signos incluyen elevación de las enzimas hepáticas y de la bilirrubina total. La combinación de una elevación de transaminasas y de la bilirrubina sin evidencia de obstrucción se reconoce como un predictor importante del daño hepático severo, que puede llevar a la muerte o a la necesidad de un trasplante hepático.

El nuevo prospecto aconseja discontinuar la droga en aquellos pacientes con signos de daño hepático significativo, incluyendo ictericia.

Riesgo de melanoma

La revista *The New England Journal of Medicine* publicó una serie de dos casos de mujeres con esclerosis múltiple que fueron tratadas con natalizumab y que desarrollaron melanoma [3].

En ambas pacientes, se observó una estrecha relación temporal entre la administración de natalizumab y la aparición de los melanomas. Una de las pacientes, tras recibir la primera dosis del fármaco, notó un rápido cambio en un lunar del hombro, que fue diagnosticado como melanoma no ulcerado con metástasis en los nódulos linfáticos. En el segundo caso, se observó la evolución desde un nevus ocular a un melanoma ocular tras la administración de varias dosis de natalizumab.

En base a estos hallazgos los autores recomiendan no administrar este tratamiento a pacientes con un historial personal o familiar de melanoma, de lunares atípicos o de nevus oculares [3].

Utilización de natalizumab en el mundo

Según los datos disponibles, a fines de diciembre de 2007, en los EE.UU. 12.900 pacientes habían sido tratados con natalizumab y 2.500 médicos lo habían prescrito; en otros países, aproximadamente 7.500 pacientes habían recibido tratamiento con natalizumab.

En los ensayos clínicos, aproximadamente 700 pacientes recibieron tratamiento con natalizumab. No se ha informado de casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) desde el re-lanzamiento en los EE.UU. y el lanzamiento internacional en julio de 2006.

Acumulativamente, a mediados de diciembre de 2007, en total (durante los ensayos clínicos y post-comercialización) 30.900 pacientes habían sido tratados con natalizumab, incluyendo 6.300 que habían recibido al menos un año de tratamiento [4].

Los programas especiales: TOUCH Y TYGRIS
Natalizumab está disponible en EE.UU. a través del Programa de Prescripción TOUCH, y todos los prescriptores, centros de dispensación y los pacientes tratados con natalizumab están obligados a inscribirse en TOUCH (Tysabri Outreach: Unified Commitment to Health). La información acerca de la seguridad también se obtiene a través de los ensayos clínicos y registros en curso, incluyendo los registros TYGRIS (Tysabri Global Observation Program In Safety) y el de embarazos, que se convirtieron en el mayor esfuerzo de seguimiento de pacientes a largo plazo emprendido para cualquier terapia de esclerosis múltiple.

TOUCH se diseñó para determinar la incidencia de factores de riesgo de infecciones oportunistas serias, incluyendo LMP, y para monitorear la aparición de síntomas de LMP en los pacientes, al mismo tiempo que promueve discusiones informadas acerca de los beneficios y riesgos antes de iniciar el tratamiento con Tysabri. Los médicos continuamente informan sobre LMP, infecciones oportunistas serias, muertes e interrupción del tratamiento.

TYGRIS espera reclutar a 5.000 pacientes en todo el mundo, incluyendo a aproximadamente 3.000 pacientes de TOUCH. Los pacientes en TYGRIS reciben una evaluación basal y luego cada seis meses, durante cinco años. Los investigadores evaluarán datos incluyendo historia médica / historia de EM; uso de natalizumab; uso de agentes inmunomoduladores, antineoplásticos, o inmunosupresores; y todos los acontecimientos adversos serios, incluyendo LMP, otras infecciones oportunistas serias y malignidades [4].

Referencias:

1. EMEA, EMEA concludes new advice to doctors and patients for Tysabri (natalizumab) needed, 20 March 2008. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tysabri/PR_Tysabri_13948908en.pdf
2. FDA, Tysabri. Important Safety Information. Biogen Idec, Elan, February 2008. Disponible en: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Tysabri_dhcp_letter.pdf
3. Los pacientes tratados con natalizumab para la esclerosis múltiple pueden aumentar el riesgo de sufrir melanomas. *Neurología.com*, 7 de marzo de 2008.
4. Biogen Idec y Elan proporcionan información actualizada sobre utilización, seguridad y exposición total de los pacientes tratados con tysabri, *PM Farma* (México), 10 de enero de 2008.

Oseltamivir (Tamiflu): Resistencia en EE.UU. y Canadá. OMS

Resumido por Boletín Fármacos de: Nebehay S, OMS informa resistencia a Tamiflu en EE.UU. y Canadá, *Reuters*, 1 de febrero de 2008.

La OMS informó que los principales virus de la gripe circulantes en EE.UU. y Canadá mostraron “elevada resistencia” al medicamento antiviral Tamiflu, al igual que se ha documentado en algunas partes de Europa.

La agencia dijo que era demasiado pronto para saber qué posibilidad habría de que aumentase la resistencia de la influenza aviaria H5N1 al Tamiflu. Por ello, la OMS no modificó su recomendación de tratar los casos de gripe aviaria humana con el medicamento del laboratorio suizo Roche Holding Ag y el estadounidense Gilead Sciences Inc.

Los expertos temen que el virus H5N1, que normalmente afecta a las aves, pueda mutar a una forma que se expanda rápidamente entre las personas y dispare una pandemia letal. Varios gobiernos han estado acumulando reservas de Tamiflu para su utilización como primera alternativa de defensa en caso de que se produzca tal pandemia.

La OMS señaló que está investigando la extensión mundial de la resistencia a Tamiflu, conocido genéricamente como oseltamivir, de algunos virus H1N1 que es el que produce la gripe estacional y que ha experimentado mutaciones que los hace “altamente resistentes.”

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) de EE.UU. informaron que en las muestras de virus H1N1 evaluadas hasta el momento hay un 5% de prevalencia de resistencia al medicamento. En Canadá, por otra parte, ocho de 128 muestras mostraron resistencia a Tamiflu, lo que equivale a una tasa de resistencia del 6%, señaló el portavoz de la OMS Gregory Hartl.

“Esta información preliminar indica que la resistencia al oseltamivir en los virus H1N1 es geográficamente variable y que no se limita a Europa”, informó la OMS en su comunicado.

El mutado H1N1 es un subtipo de influenza A

Un sondeo preliminar difundido por el Centro Europeo para el Control de Enfermedades (ECDC) indicó que de 148 muestras de influenza A tomadas en 10 países europeos durante noviembre y diciembre, 19 registraban signos de resistencia al Tamiflu.

De 16 muestras de Noruega, 12 arrojaron resistencia al fármaco, señaló el estudio del centro. La nueva “resistencia elevada al oseltamivir” parece limitarse a los virus de la gripe estacional H1N1 y no involucraría a los H3N2 o a las cepas de la influenza B, que también están circulando, expresó la OMS.

Con todo, la agencia de la ONU señaló que hasta el momento ni Japón, donde el Tamiflu es muy utilizado

contra la gripe estacional, ni Hong Kong, han registrado un aumento en la resistencia del virus al fármaco.

Denegación de comercialización y de ampliación del prospecto

Niacin + laropiprant (Cordaptive): FDA no aprueba su comercialización

Editado por Boletín Fármacos de: Bill Berkrot, EE.UU.: Merck dice que regulador rechaza nueva medicina para colesterol *Reuters* (América Latina), 29 de abril de 2008.

La FDA rechazó un nuevo medicamento de Merck & Co diseñado para elevar el nivel de HDL, o colesterol “bueno”. Merck no quiso discutir los detalles de la denominada carta de desaprobación que recibió de la agencia.

La empresa no dijo si la agencia había pedido más datos o nuevas investigaciones clínicas. El medicamento, que esperaba que se llamara Cordaptive, combina la niacina, de acción prolongada, con un nuevo medicamento (laropiprant) que evita los efectos comunes de enrojecimiento de la niacina, una incómoda sensación de calor en el rostro y el cuello que lleva a que muchos pacientes dejen de tomarla.

Los analistas esperaban en general que el medicamento fuera aprobado. El rechazo asesta otro golpe a Merck, que ha sufrido una caída del precio de sus acciones de cerca de un 30% durante este año.

Vacuna para prevención de HPV (Gardasil): FDA no aprueba la ampliación del prospecto para mujeres de entre 27 a 45 años

Editado por Boletín Fármacos de: José M Stella, Revés para Merck: FDA no aprueba nueva indicación para su vacuna Gardasil, *Netwok Médica*, 25 de junio de 2008.

La norteamericana Merck & Co anunció que la FDA no autorizó a Gardasil, su vacuna blockbuster para la prevención del HPV, en mujeres de entre 27 a 45 años. La compañía de Whitehouse Station, New Jersey, había presentado documentación para ampliar el prospecto en el mes de enero.

Mediante el envío de una carta a Merck & Co., la agencia decidió no autorizar la “supplemental biologics license application” (sBLA, por sus siglas en inglés) de su vacuna para la prevención de cuatro cadenas del papiloma virus, Gardasil, en mujeres de entre 27 a 45 años.

La vacuna, aprobada a mediados del 2006 para ser administrada en niñas, adolescentes y mujeres de 9 a 26 años, tuvo una facturación en el primer trimestre del 2008 de US\$390 millones, y es la tercera especialidad en ventas de la compañía de Whitehouse Station.

La decisión no afecta la indicación original del producto. Específicamente, la FDA no autorizó a Gardasil debido a que los datos entregados no mostraban que la especialidad era efectiva para otros tipos de cadenas ajenas a la 6, 11, 16 y 18. La documentación suplementaria fue presentada en enero de este año.

Generales

Colombia: Polémica por límite del INVIMA para recetar antidepresivos

Resumido por Boletín Fármacos de: Polémica por límite del INVIMA a formulación de antidepresivos, *El Tiempo* (Colombia), 12 de marzo de 2008

Mediante comunicado la entidad dejó sentado que en Colombia estos medicamentos deben ser recetados, fundamentalmente, por psiquiatras. El Gremio médico dice que todos los médicos pueden prescribirlos.

El pronunciamiento se produjo a raíz de la publicación de una investigación de la Universidad de Hull (Inglaterra), divulgada en la revista *PLoS Medicine* [a]. Esta puso en duda la eficacia de estos fármacos y concluyó que solo ayudan a personas con depresión severa diagnosticada.

Representantes del sector se quejan de que, de manera taxativa, el Instituto redujo drásticamente la facultad de los médicos de prescribir estos medicamentos.

“Los profesionales debidamente acreditados están autorizados por la ley para hacerlo, cuando su criterio clínico lo indique. El INVIMA, que es un órgano de control, excedió su competencia en este aspecto”, dijeron miembros de la Sociedad Colombiana de Psiquiatría.

Entre los problemas que, de acuerdo con los médicos, plantea esta limitación, está el hecho de que aquellas regiones en las que no hay presencia de especialistas (pero sí de médicos generales), el acceso a estos fármacos será limitado para las personas afectadas por enfermedades que requieren seguir tratamientos con antidepresivos.

“No es un problema solo de regiones apartadas o con problemas de cobertura. Un estudio reciente de la Defensoría del Pueblo encontró que las aseguradoras restringen, en un intento por reducir costos, la remisión de pacientes a especialistas, entre ellos a psiquiatras. Los pacientes no pueden esperar eternamente una cita”, sostiene

Stevenson Marulanda, presidente del Colegio Médico Colombiano.

Médicos, facultados para recetar

De acuerdo con Rodrigo Córdoba, médico psiquiatra y miembro de la junta directiva de la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (Acsc), la tasa de proporción de psiquiatras para Colombia es cercana a 1,8 por 100.000 habitantes: “La OMS recomienda 5 por cada 100.000”, afirma Córdoba.

Stevenson Marulanda asegura que la depresión es una patología delicada, que requiere atención oportuna: “Se estima que afecta a entre el 15 y el 20% de la población colombiana; además, entre el 20 y el 40% de las enfermedades físicas cursan con mal depresivo”, agregó.

Voceros del gremio afirman que esa es la razón por la cual en Colombia los médicos, independientemente de si son especialistas o no, están facultados para recetar estos medicamentos.

Córdoba advierte que en el comunicado también se señala, de manera expresa, que se debe hacer seguimiento al tratamiento prescrito, “pero da a entender, de nuevo, que solo pueden hacerlo los psiquiatras. El INVIMA desconoce que, en muchos casos, son los médicos generales y de distintas especialidades los que asumen esta labor, tal como ocurre en muchos lugares del mundo”.

El INVIMA aseguró que, en su comunicado, al hacer referencia a la formulación de antidepresivos por parte de especialistas en psiquiatría utilizó el término “fundamentalmente” y no “exclusivamente”. Para el Instituto esto deja abierta la posibilidad de que médicos generales y de otras especialidades prescriban estos fármacos.

Para las asociaciones médicas la explicación no es suficiente. Ignacio Ucrós, Presidente de la ACSC, asegura que si bien el término no define exclusividad, reduce el campo de acción de los profesionales. “Por eso vamos a solicitarle al Instituto la revocatoria de la circular. Se trata de una extralimitación que desconoce los principios de la autonomía médica, definidos por la ley y ratificados por el ejercicio, y que vulnera los derechos de los pacientes”, aseguró Ucrós.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia al siguiente artículo: Kirsch I et al., Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, *PLoS Med* 2008;5(2):e45. Disponible en: <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371%2Fjournal.pmed.0050045>. Se puede consultar la traducción del resumen en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos.

Chile: Preocupan los crecientes índices de intoxicación por paracetamol en los hogares

Resumido por Boletín Fármacos de: Beatriz Burgos, *El Mercurio* (Chile), 20 de septiembre de 2007.

De las 11.909 llamadas recibidas por el Centro de Información Toxicológica y de Medicamentos de la Universidad Católica (Cituc), durante el primer semestre de este año [2007], un 2,4% corresponde a casos asociados a intoxicación por paracetamol, cifra que se mantiene respecto del año pasado [2006] en igual período. De este porcentaje, el 41% afecta a preescolares, situación que se explica por el consumo accidental de los menores o de dosis equivocadas suministradas por los padres.

Otro tanto ocurre con los adolescentes. El año pasado en igual período, constituían el 17,2% de los casos. Este año, aumentaron al 20%.

Las cifras se vuelven más preocupantes cuando el 44,5% del total de llamadas identifica los casos como consumo intencional, del cual un 42% responde a índole suicida, ya que el consumo indiscriminado de paracetamol puede provocar la muerte por daño hepático irreversible.

Para el Dr. Juan Carlos Ríos, toxicólogo del Cituc, la intoxicación con paracetamol es un problema serio de salud. “En las casas hay paracetamol en innumerables presentaciones. En frascos, gotarios, jarabes, en comprimidos de 80 mg, 250 mg, 500 mg, y hasta en efervescentes de un gramo. Si sumas, puedes ver que el consumo de paracetamol se dispara”. En el caso de los niños, agrega, la situación se vuelve más compleja. Atraídos por los colores de las grageas o a imitación de los adultos, en casos accidentales, los menores tragan varios comprimidos de una vez.

El experto señala que la presencia masiva de este medicamento en el mercado, así como la publicidad, potencian su mal uso. “Por definición es un analgésico antipirético, recetado principalmente para la fiebre y dolores, como cefaleas”. No obstante, “hay publicidad que induce a pensar que compras fármacos distintos, pero al final estás comprando el mismo principio activo”. “Se promocionan para muy diversos usos como antigripales, descongestionantes, para el dolor de cabeza, los problemas menstruales, o para subir el ánimo. Y se empieza a acumular. La gente puede tener cinco medicamentos en casa y todos pueden tener el mismo componente”.

En Chile existen 500 registros de paracetamol inscritos en el Instituto de Salud Pública (ISP). Si bien se desconoce cuántos están disponibles en el mercado chileno, teóricamente todos podrían ser comercializados.

La Directora del ISP, Ingrid Heitmann, microbióloga e infectóloga, rechaza enjuiciar la cantidad de productos con el principio activo de paracetamol disponible en Chile. Sí da fe de la “seguridad, calidad y eficacia” de cada uno de ellos. “Tendríamos que tener una evidencia científica muy dura para demostrar que no debieran

existir tantos registros”, dice. En ese sentido, el ISP inició este año un programa sobre intoxicaciones que incluye al paracetamol como medicamento a investigar.

Por primera vez, y durante el semestre en curso [segundo semestre de 2007], se realizará un estudio estadístico en tres centros asistenciales de la capital para cuantificar la intoxicación con paracetamol, benzodiazepinas y tricíclicos (antidepresivos). “Es una evaluación de lo que está ocurriendo allá afuera, porque no lo tenemos muy claro. Sabemos, por el Cituc, que hay tantas intoxicaciones, pero no sabemos las consecuencias ni lo que pasa con esos pacientes”, precisa Heitman.

El proyecto de toxicología, para el que se aprobaron alrededor de \$200 millones [alrededor de US\$ 400.000], también incluye mejoramiento de la capacidad diagnóstica de los laboratorios, así como capacitación para el personal de la salud primaria. “Hemos visto con preocupación que los hospitales públicos tienen poca capacidad de análisis para tóxicos”, señala la Dra. Lucía Molina, jefa del subdepartamento de Medicina Ocupacional del ISP.

Para la Directora del instituto, la raíz del sobreconsumo del paracetamol es cultural. “Los chilenos tenemos el problema de que nos gustan mucho los medicamentos”, aludiendo a que son las propias personas las que deben evitar la automedicación. “La gente debe entender que los medicamentos no son bolitas de dulce. No se venden en supermercados ni en la calle, sino en farmacias y con la orientación de un farmacéutico”.

España: La mezcla de fármacos supone el 25% de las reacciones adversas

El Confidencial, 24 de mayo de 2008.

Las interacciones entre fármacos son responsables de casi un 25% de las reacciones adversas a medicamentos, así como de cerca del 7% de los ingresos hospitalarios y del 6% de las muertes que se producen en los hospitales. “La mezcla de medicamentos produce una serie de efectos secundarios en los que influye la variabilidad personal”, según ha explicado en rueda de prensa en Málaga la coordinadora del Grupo de Metodología de Investigación de la Sociedad Española de Médicos Generales (SEMG), Pilar Rodríguez.

Un estudio desarrollado por esta institución revela que con el incremento del conocimiento farmacológico de 13 sustancias dentro del elenco de fármacos comercializados, “se podrían reducir más del 81% de las interacciones” entre medicamentos, ha afirmado Rodríguez. La coordinadora insistió además en la necesidad de formación de los médicos de atención primaria en esta materia, junto con la disposición de elementos de apoyo para la detección precoz.

Según ha comentado, “siete de esos trece principios se emplean para el tratamiento de enfermedades del corazón y los vasos sanguíneos”, mientras que otros tres

pueden influir “indirectamente” en el proceso cardiovascular, que se traduce en datos de la OMS como la principal causa de muerte en el mundo. El informe del SEMG evidencia que los fármacos con efecto cardiovascular “deberían ser un objetivo prioritario en la formación continuada de cualquier médico”, ha asegurado Rodríguez, especialmente en los generales y de familia, ya que casi el 76% de los pacientes de atención primaria reciben tratamiento para factores de riesgo o enfermedad cardiovascular.

El estudio, presentado en el marco del XV Congreso Nacional y IX Internacional de la Medicina General Española celebrado en Málaga, tuvo una muestra de 1.267 personas diagnosticadas de patologías crónicas y cuyos investigadores mejoraron la detección de estas interacciones farmacológicas en un 1.716% gracias a la aplicación de un sistema informático.

EE.UU.: Public Citizen advierte sobre el riesgo de tromboembolismo por uso de parches anticonceptivos Ortho-Evra y pide a la FDA que suspenda su comercialización

Editado por Boletín Fármacos de: Los fabricantes del parche Ortho Evra están pactando acuerdos extrajudiciales, *PR Noticias* (España), 22 de abril de 2008; Group Urges FDA to Take Contraceptive Off Market, *The Associated Press*, May 9, 2008.

Ortho Evra es un anticonceptivo transdérmico en forma de parche que se aplica sobre la piel. El parche libera 150 mcg de norelgestromina y 20 mcg de etinil estradiol en el torrente sanguíneo cada 24 horas. La FDA aprobó Ortho Evra en noviembre de 2001 y más de 4 millones de mujeres han utilizado el parche desde que fue aprobado.

Desde noviembre de 2005, la FDA ha solicitado su fabricante Ortho-McNeil Inc. y la compañía matriz Johnson & Johnson Inc. cambios en el recuadro de advertencia del producto. Deben advertir que las mujeres que utilizan el parche corren dos veces el riesgo de desarrollar coágulos sanguíneos que las mujeres que utilizan las pastillas anticonceptivas tradicionales tomadas por vía oral. Los efectos secundarios relacionados con el parche Ortho Evra incluyen: trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, coágulos sanguíneos, infarto, derrame cerebral y muerte.

En 2005, Ortho-McNeil, uno de los fabricantes del parche Ortho Evra [a], fue el primero en reconocer que las mujeres que usan el parche están expuestas a hasta un 60% más de estrógeno que las mujeres que usan una pastilla anticonceptiva con 35 mcg de estrógeno. Se alega que Ortho-McNeil conocía los riesgos médicos elevados relacionados con el parche Ortho Evra antes de que se aprobara el medicamento y que, una vez aprobado, la compañía no advirtió adecuadamente a las pacientes sobre estos riesgos.

Aunque la demanda por el parche se ha reducido drásticamente en los últimos años, de más de 9,9

millones de recetas en 2004 a 2,7 millones de recetas en 2007 (una disminución del 73%), Ortho-Evra sigue siendo una de las 200 marcas más vendidas en EE.UU. y se hace con una publicidad que utiliza atletas olímpicos y modelos.

La primera muerte atribuida públicamente al parche Ortho Evra ocurrió en abril 2005, cuando una joven de 18 años sufrió un colapso en una estación de metro de Maniatan. La autopsia mostró que un coágulo sanguíneo había migrado al pulmón de la víctima y el médico forense determinó que la formación del coágulo ocurrió como efecto secundario del citado anticonceptivo.

Los archivos de la FDA muestran que desde agosto 2002, muchas mujeres con edades entre los 17 y 30 años que usaban el parche han sufrido infartos mortales, coágulos sanguíneos y posibles derrames cerebrales. A pesar de estar vinculado con enfermedades mortales, los fabricantes del parche Ortho Evra han seguido comercializándolo activamente como una alternativa cómoda a las pastillas anticonceptivas que se toman por vía oral.

En mayo de este año, la organización de consumidores Public Citizen instó a la FDA a la eliminación del parche del mercado dentro de los seis meses [b]. “Las mujeres merecen un nivel de riesgo al menos comparable o menor que la píldora de su anticonceptivo hormonal”, dijo el Dr. Wolfe. “La ausencia de evidencias de beneficio frente a las alternativas, sumado a los problemas de seguridad de las dosis altas, y la exposición variable a estrógenos, el balance beneficio-riesgo de Ortho-Evra no estaría a favor de su disponibilidad como un anticonceptivo”.

A pesar del riesgo, Public Citizen recomienda a la FDA una eliminación gradual del producto, puesto que un corte abrupto en su comercialización podría dar lugar a embarazos no deseados.

Actualmente Johnson & Johnson se enfrenta a las demandas de 2.400 víctimas y estaría pactando acuerdos extrajudiciales.

Nota de los editores:

- a. Ver “Estrógeno/progestágeno, parche anticonceptivo semanal (Ortho Evra): Riesgo de tromboembolismo” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2006;9(1).
- b. La petición de Public Citizen –“Ortho-Evra Patch Exposes Women to Dangerous Estrogen Levels, Risk of Blood Clots, Public Citizen Tells FDA”, del 8 de mayo de 2008, está disponible en: <http://www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=2654>, o bien puede leerse una traducción de la petición realizada por el Boletín Fármacos en el Apartado Reportes Breves de esta misma sección.

China: Medicamentos contaminados habrían producido problemas a pacientes con leucemia

Editado por Boletín Fármacos de: Reinoso J, 200 pacientes chinos sufren parálisis por su medicación, *El País* (España), 1 de febrero de 2008; Hooker J y Bogdanich W, EE.UU.: Resuena en el país escándalo de fármacos chinos, *El Nuevo Herald /The New York Times* (EE.UU.), 3 de febrero de 2008.

La compañía china Shanghai Hualian ha pasado a formar parte de la lista de empresas del país que se han visto afectadas en los últimos meses por problemas de seguridad en sus productos. Alrededor de 200 personas han sufrido parálisis o han tenido otro tipo de problemas de salud en China, después de que les fueran administrados dos de sus fármacos contra el cáncer (metotrexato e hidrocliclorido citarabina), que habían sido fabricados de forma defectuosa, según informó The New York Times.

Shanghai Hualian es una división de una de las compañías farmacéuticas más grandes de China, la Shanghai Pharmaceutical Group, de propiedad estatal y que tiene docenas de fábricas.

El escándalo traspasó las fronteras porque Shanghai Hualian exporta a otros países, especialmente a EE.UU., donde es el único suministrador de la píldora para el aborto RU-486 (mifepristona). Además este caso se produce después de los problemas registrados durante el 2007 por la exportación de productos tóxicos o defectuosos, que afectaron desde medicamentos a neumáticos. El año pasado el principal funcionario a cargo de la seguridad de los medicamentos en China fue ejecutado por aceptar sobornos para aprobar drogas.

El organismo de control de los medicamentos del país asiático ha acusado a Shanghai Hualian de ocultar la situación, ha detenido a dos personas, incluido el director de la fábrica, y ha cerrado la planta.

Por su parte, la FDA ha transmitido calma porque la mifepristona se produce en una fábrica distinta a la de los medicamentos contaminados. La FDA ha asegurado en un comunicado, según el diario neoyorquino, que el pasado mayo dio el visto bueno durante una inspección a la planta que produce la RU-486 y que “no tiene ninguna evidencia para sugerir que lo ocurrido en las instalaciones de fabricación de los fármacos contra la leucemia esté relacionado de forma alguna con las que producen mifepristona”.

Debido a la oposición de grupos antiaborto, la FDA nunca identificó públicamente al fabricante de la RU-486 para el mercado de EE.UU. La píldora se fabricó primero en Francia y desde su aprobación por la FDA en el 2000 ha sido distribuida en EE.UU. por Danco Laboratories.

La FDA se negó a revelar si el grupo chino exporta otros medicamentos o ingredientes farmacéuticos a EE.UU. aparte de mifepristona. Al menos en dos ocasiones, en el 2002, Shanghai Hualian tuvo embarques de medicamentos detenidos en la frontera de EE.UU., según

muestran los récords de la FDA. Uno transportaba un antibiótico no aprobado y el otro, un diurético con una “etiqueta falsa y engañosa”. Los récords también muestran que otra unidad de Shanghai Pharmaceutical Group ha registrado documentos declarando su intención de vender al menos cinco ingredientes farmacéuticos activos a fabricantes en EE.UU.

La multinacional estadounidense Pfizer rehusó comprar ingredientes farmacéuticos activos a Shanghai Pharmaceutical Group debido a problemas relacionados con la calidad, reveló Christopher Loder, portavoz de Pfizer. En el 2006, Pfizer acordó evaluar la “capacidad” de Shanghai Pharmaceutical Group como proveedor de ingredientes, pero hasta ahora la compañía “no ha cumplido con los estándares requeridos por Pfizer”, precisó Loder en una declaración.

EMA somete a revisión el etiquetado de tres antihipertensivos

El Global N° 382, 4 de mayo de 2008

La Agencia Europea del Medicamento está armonizando el etiquetado de los productos que contienen los antihipertensivos irbesartán, telmisartán y valsartán, teniendo en cuenta los riesgos potenciales asociados a su uso por parte de embarazadas en el primer trimestre de gestación. Los tres antagonistas de los receptores de angiotensina están disponibles desde mediados de la década de los noventa en la Unión Europea tras su aprobación mediante procedimiento centralizado.

Todos ellos están contraindicados durante el segundo y el tercer trimestre del embarazo por los posibles daños que pueden causar al feto. Sin embargo, mientras que valsartán introduce una contraindicación también durante el primer trimestre, los otros dos sólo especifican que su uso “debe evitarse” durante este periodo de gestación.

Nature anunció que brindará acceso libre a revistas biomédicas

Editado por Boletín Fármacos de: Naomi Anthony, Nature grants free access for biomedical journals,

Science and Development Network (Reino Unido), 29 de abril de 2008.

NPG (Nature Publishing Group) y INASP (Red Internacional para la Disponibilidad de Publicaciones Científicas) se han unido para poner a disposición de más de 20 países socios, la colección de revistas de NPG, como parte del Programa para el Fortalecimiento de la Investigación Información (PERI) de INASP.

Las revistas de esta colección incluyen Nature, la serie Nature Clinical Practice, las revistas NPG research y la serie de revistas Nature Reviews de las ciencias de la vida y medicina.

“Esta incorporación será de enorme beneficio para los investigadores dentro de los países socios y también fortalecerá la disponibilidad de recursos dentro de las bibliotecas digitales”, dijo Lucy Browse portavoz de INASP.

“Esto significa que los investigadores en alrededor de 600 bibliotecas [alrededor del mundo] tendrán potencialmente acceso [a las revistas]”.

INASP coopera con más de 50 editores para negociar el acceso libre o subvencionado en de los países miembros, para ayudar a llenar vacíos en la comunicación de la investigación.

De acuerdo con la NPG e INASP, los países tendrán acceso al contenido de 2008, así como los contenidos publicados entre 2004-2007.

Reino Unido: Las reacciones adversas le cuestan al NHS 2.000 millones de libras

Traducido por Boletín Fármacos de: Boseley S, Adverse drug reactions cost NHS £2bn, *The Guardian*, 3 de abril de 2008

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Información Farmacoterapéutica

<http://informacionfarmacoterapeutica.googlepages.com/>

Contribución de Ernesto Barrera Linares y Rafael Bravo Toledo

Se trata de una página web que aloja un buscador personalizado basado en Google. El buscador selecciona y realiza la búsqueda entre recursos digitales web seleccionados principalmente por su independencia en la información sobre fármacos y por estar redactados en español. Actualmente, busca en más de 80 sitios, si bien está en permanente construcción y se sigue añadiendo

recursos que sean de interés. El buscador obtiene esencialmente información de páginas web dedicadas a la información de farmacoterapéutica identificadas en los diferentes sistemas de salud de España. También busca en páginas del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC), Agencia Española del Medicamento, EMA, FDA y OMS (para el valor de la Dosis Diaria Definida), así como en boletines farmacoterapéuticos. La búsqueda desde la pantalla inicial es general, ofreciendo la pantalla de resultados la posibilidad de acotar la búsqueda para hacerla más específica, a partir de los siguientes filtros o

etiquetas (que permiten filtrar la información obtenida en función de los intereses de búsqueda):

- Boletín: Boletines farmacoterapéuticos de diferentes servicios de salud de España, Información Terapéutica del SNS y Boletines de Fármacos.
- Alertas: alertas de seguridad de medicamentos de uso humano, de la AGEMED, FDA y algunos servicios de salud de España.
- ATC/DDD (DCI): Base de datos de la OMS, el valor de la DDD del principio activo.
- Nuevas autorizaciones: Información sobre los nuevos principios activos autorizados y las nuevas indicaciones aprobadas, en la Web del MSC.
- Evaluación: Fichas de evaluación terapéutica de nuevos principios activos, de diferentes sistemas de salud de España.
- Crítica a la publicidad: Fichas de crítica a la publicidad, realizadas por CEVIME (Osakidetza).
- Farmacovigilancia: Búsqueda de información sobre seguridad de medicamentos en diferentes servicios de salud de España el Instituto para el Uso Seguro de Medicamentos (ISMP) en España en páginas de la AGEMED, EMEA y FDA.
- Información paciente: Búsqueda en sitios web específicamente dedicados a la información pacientes sobre fármacos, principalmente en España en el portal de Sanidad de la Junta de Castilla y León (Sacylpe), AGEMED, FDA y MedlinePlus.
- Ficha técnica: Búsqueda en la base de datos de fichas técnicas de la EMEA y de la AGEMED.
- Guía: Búsqueda en la Guía de Prescripción terapéutica (traducida y adaptada de la 51ª edición del British National Formulary), que contiene información sobre medicamentos autorizados en España. También busca en otras guías farmacoterapéuticas elaboradas por diferentes sistemas de salud u organizaciones científicas.

Metabuscaador Excelencia Clínica

<http://spain.tripdatabase.com/index>

Es un buscador que amplía las posibilidades de búsqueda del TRIPDatabase (<http://www.tripdatabase.com>) a documentos disponibles en castellano. Es una herramienta que permite ejecutar una misma búsqueda en distintas bases de datos. Integra búsquedas en las principales bases de datos en castellano, y traduce automáticamente la búsqueda al inglés. Incluye un acceso integrado a la Biblioteca Cochrane Plus, revistas secundarias solventes, alertas sanitarias, repositorios de guías de práctica clínica, informes técnicos, entre otros, lo que permitirá a los profesionales sanitarios realizar sus consultas de información desde un único punto que enlace con los mejores recursos a su alcance.

Este motor de búsqueda se basa en TRIPDatabase, que se creó en 1997 como resultado de la explosión de publicaciones relacionadas con la “Medicina Basada en la Evidencia”. En aquel momento el material de calidad se encontraba disperso en diferentes webs y por tanto los

profesionales debían buscar en muchos lugares distintos para encontrar la información que necesitaban.

Actualmente, la base de datos en inglés contiene casi medio millón de registros, se revisa mensualmente y se añade el material nuevo de las publicaciones incluidas. Habitualmente se añaden 300-400 artículos nuevos cada mes.

II Congreso de Farmacovigilancia en México

Fecha: 6 y 7 de noviembre de 2008 Lugar:

Acapulco, Guerrero, México

Organiza: Asociación Mexicana de Farmacovigilancia AC en conjunto con Ministerio de Salud de México (Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios) representado por el Centro Nacional de Farmacovigilancia y los Servicios de Salud del Estado de Guerrero.

Más información: www.farmacovigilancia.org.mx // grupodefarmacovigilancia@yahoo.com.mx

Jornadas sobre Farmacogenética, Farmacovigilancia y Ensayos Clínicos: Impacto en Salud para Poblaciones Indígenas Iberoamericanas

Fecha: del 8 al 12 de septiembre de 2008 Lugar:

Cartagena de Indias, Colombia

Organizan: Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo (CYTED) / Red Iberoamericana de Farmacogenética y Farmacogenómica

El objetivo general del conjunto de Seminarios y talleres que componen estas Jornadas es aumentar la seguridad y eficacia del uso de medicamentos para todas las poblaciones del planeta, especialmente las más desfavorecidas, entre las que se encuentran las indígenas iberoamericanas.

En ellas la falta de recursos económicos para la adquisición de medicamentos se une a la falta de información específica sobre para su etnia. Hay 20 becas completas y 10 parciales para latinoamericanos.

Más información:

http://www.ribef.org/modulos/mod_periodico/pub/mostr ar_noticia.php?id=35

8ª Reunión Anual de la International Society of Pharmacovigilance (ISoP)

Fecha: del 5 al 8 de octubre de 2008 Lugar:

Buenos Aires, Argentina.

La ISoP vincula mundialmente a todos los interesados en Farmacovigilancia (www.isoponline.org). Por primera vez se realizará este tipo de reunión en nuestro continente.

Más información: www.isop2008.org.

Revista de revistas

Riesgo cardiovascular de celecoxib en seis ensayos clínicos aleatorizados comparados con placebo: Análisis de seguridad entre ensayos

Editado por Boletín Fármacos de: Solomon SD, Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebo-controlled trials: the cross trial safety analysis, *Circulation* 2008;117(16):2104-13, en base a la noticia de Martos C, Celebrex es más peligroso para los pacientes con riesgo cardiovascular, *El Mundo* (España), 15 de abril de 2008.

Celebrex (celecoxib) cuenta entre sus efectos adversos con el aumento de los problemas cardiovasculares en las personas que utilizan este medicamento. Según una revisión de varios estudios que se ha publicado en *Circulation*, esta complicación está relacionada con la dosis administrada y es mayor en aquellos individuos con predisposición a sufrir estas patologías.

Los resultados del trabajo sugieren que el daño potencial de celecoxib afecta sobre todo a los pacientes más “sensibles” a las complicaciones cardiovasculares.

“Estos datos deberían dar cierta tranquilidad a la hora de recetar celecoxib a enfermos con un perfil de riesgo cardiovascular bajo”, declaró Scott Solomon, investigador jefe del estudio financiado por el Instituto Nacional del Cáncer, según informa Reuters.

El celecoxib es la única “superaspirina” que aún se comercializa en EE.UU., pero la FDA está muy pendiente de su trayectoria. De hecho, Celebrex tiene pendiente la inclusión en su prospecto de una “caja negra”, una advertencia acerca del riesgo que su consumo supone para la salud cardiovascular.

Solomon y sus colegas, algunos de los cuales han recibido en alguna ocasión financiación de Pfizer, analizaron los datos de seis ensayos con celecoxib en los que tomaron parte 7.950 pacientes. Los participantes tomaban 400mg al día, 200 mg dos veces al día o dos dosis diarias de 400mg del fármaco o de un placebo.

Un análisis inicial mostró que el riesgo de muerte por patologías cardiovasculares, infarto, ictus, fallo cardíaco o formación de coágulos era mayor con la toma de dos dosis de 400 mg e inferior para la dosis única de 400mg. Los que tomaban esta misma cantidad pero racionada en dos presentaban un peligro intermedio.

Cuando los investigadores introdujeron en la ecuación el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes antes de iniciar este tratamiento se percataron de que aquellos con peor pronóstico previo eran los que estaban más amenazados por la aparición de estas complicaciones con dosis altas de Celebrex.

Según los autores, ante un paciente con factores de riesgo cardiovascular, los médicos sólo deberían recetarles dosis bajas de este fármaco. Los resultados también deben tranquilizar a los facultativos cuando

haya que tratar a alguien que no tenga esta característica, añaden.

Es importante señalar que en el tratamiento de la osteoartritis se suelen emplear 200 mg diarios de celecoxib, inferior a lo estudiado. Sin embargo, para la artritis reumatoide, el dolor agudo, la dismenorrea o la adenomatosis familiar se administran dosis iguales o superiores a los 400mg.

La exposición prenatal a paracetamol podría aumentar el riesgo de episodios de sibilancias y asma en niños

Rebordosa C et al., Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: A birth cohort study, *Int J Epidemiol* 2008;37(3):583-90. Resumen traducido por *Evidencias en Pediatría (AEPap)*.

Objetivo: Determinar la asociación entre exposición prenatal a paracetamol y la aparición de asma en niños de 18 meses y siete años de edad.

Diseño: Estudio de cohortes de base poblacional de aproximadamente 100.000 recién nacidos reclutados entre 1996 y 2003 en el Danish National Birth Cohort (DNBC). Las mujeres participantes completaron un cuestionario de admisión y realizaron cuatro entrevistas telefónicas (dos durante el embarazo y otras dos cuando el niño tenía 6 y 18 meses). Cuando se realizó el presente estudio, las mujeres que se habían incluido al inicio habían completado un quinto cuestionario, cuando el niño tenía siete años.

Emplazamiento: Estudio de base poblacional realizado en Dinamarca.

Población de estudio: Recién nacidos vivos, de partos con feto único, hijos de madres enroladas en el estudio DNBC y que habían proporcionado información sobre el uso de paracetamol durante el embarazo (90.549). Se seleccionaron los 66.445 que habían participado en la entrevista de los 18 meses y los 12.733 que habían contestado el quinto cuestionario (7 años de edad). De estos últimos, 9.900 también habían cumplimentado la entrevista de los 18 meses.

Intervención: La información se obtuvo a partir de los cuestionarios estructurados realizados mediante entrevista telefónica durante el embarazo. Se recogió información sobre el uso de paracetamol, aspirina e ibuprofeno; el motivo de su uso y las semanas de gestación concretas de uso. La duración de la exposición se definió como el número de semanas de exposición al fármaco en cada trimestre. También se recogió información sobre el uso de paracetamol por el niño de los cuestionarios de los seis y 18 meses.

Medición del resultado: Diagnóstico de asma, evaluado de diferente forma según la edad: a los 18 meses se preguntó si el niño había tenido sibilancias y si alguna vez un médico le había diagnosticado asma o bronquitis; a los 7 años se utilizó el cuestionario del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) para obtener información sobre síntomas de asma, diagnóstico médico de asma y síntomas en los últimos 12 meses. Se consideró el término de sibilancias transitorias si ocurrían sólo en los primeros 18 meses de vida; sibilancias de inicio tardío si sólo se habían presentado en los últimos 12 meses a la edad de 7 años; y sibilancias persistentes si ocurrían en ambos periodos. Se analizaron también las hospitalizaciones de niños por asma y bronquiolitis. Esta información se recogió cruzando el Danish National Hospital Registry con el número de identificación del registro civil de los niños del estudio. Se ajustó por una serie de variables consideradas factores de riesgo para asma: asma en la madre, edad gestacional, género del niño, nivel socio-económico, duración de la lactancia materna, tabaquismo y toma de antibióticos durante el embarazo.

Resultados principales: En niños de 18 meses, el uso de paracetamol en cualquier momento del embarazo se relacionó con un riesgo aumentado de presentar asma/bronquitis diagnosticado por un médico: riesgo relativo (RR): 1,18; Intervalo de confianza del 95% (IC 95%): 1,13-1,23 y de ser hospitalizado por asma (RR: 1,24; IC 95%: 1,11-1,38). La asociación del uso prenatal de paracetamol y sibilancias a los 18 meses (RR: 1,13; IC 95% 1,1-1,17), aumentó si el uso era pre y posnatal (RR:1,3; IC 95% 1,19-1,44), y ésta era mayor que si se consideraba sólo el uso posnatal (RR: 1,22; IC 95% 1,07-1,38). En niños de 7 años se constató asociación entre el uso de paracetamol en el primer trimestre y sibilancias persistentes (RR: 1,45; IC 95% 1,13 – 1,85). El uso de paracetamol durante el primer trimestre se asoció a mayor gravedad del asma a los 7 años en forma de perturbación del sueño nocturno: menos de una noche por semana (RR: 1,27; IC 95% 1,03 – 1,57) y una o más noches por semana (RR: 1,68; IC 95%: 1,06-2,66).

Conclusión: La exposición prenatal a paracetamol puede ser una de las causas del asma.

Probióticos sin beneficios en la profilaxis de la pancreatitis aguda grave

Traducido por Boletín Fármacos de: Besselink MGH et al., Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial, *The Lancet - Early Online Publication*, 14 February 2008.

La revista *The Lancet* ha publicado los resultados de un estudio que pretendía esclarecer si la administración enteral de profilaxis con probióticos en pacientes con pancreatitis aguda severa puede reducir las complicaciones infecciosas y la mortalidad asociada.

El estudio incluyó a 298 pacientes (puntuación APACHE II=8, puntuación Imrie =3, o PCR>150 mg/l) que fueron asignados aleatoriamente en las 72 horas de inicio de los síntomas a recibir una preparación de forma enteral dos veces al día con múltiples especies de probióticos (*Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*, y *Bifidobacterium lactis*) (n=153) o placebo (n=145), durante 28 días. La variable principal fue la compuesta de complicaciones infecciosas (necrosis pancreática infectada, bacteriemia, neumonía, urosepsis o ascitis infectada) durante la admisión y los 90 días siguientes.

Una persona en cada grupo fue excluida del análisis debido a un error en el diagnóstico de pancreatitis; por lo tanto fueron analizados, 152 individuos en el grupo de probióticos y 144 en el grupo placebo.

Se produjeron complicaciones infecciosas en 46 pacientes (30%) en el grupo de probióticos y en 41 en el grupo placebo (28%) [RR 1,06; IC 95% 0,75 a 1,51]. En el grupo asignado a probiótico, fallecieron 24 pacientes (16%), comparado con nueve (6%) en el grupo placebo [RR 2,53; 1,22 a 5,25]. Nueve pacientes en el grupo de probióticos desarrollaron isquemia intestinal (8 con resultado fatal) comparado con ninguno en el grupo placebo (p=0,004).

Los investigadores concluyeron que en pacientes con pancreatitis aguda grave, la profilaxis con esta combinación de cepas de probióticos no redujo el riesgo de infecciones y se asoció a un incremento en el riesgo de mortalidad. Por esta razón, la profilaxis con probiótico no debe administrarse en este tipo de pacientes.

Los antibióticos y esteroides nasales tópicos en el tratamiento de sinusitis maxilar aguda. Un ensayo controlado aleatorizado

Traducido por Boletín Fármacos de: Williamson IG et al., Antibiotics and Topical Nasal Steroid for Treatment of Acute Maxillary Sinusitis. A Randomized Controlled Trial, *JAMA* 2007;298(21):2487-96.

Contexto: La sinusitis aguda es un problema clínico frecuente que por lo general termina en una prescripción de antibióticos, pero el papel de los antibióticos es controvertido. Los medicamentos antiinflamatorios, como los glucocorticoides tópicos pueden ser beneficiosos, pero su uso se ha investigado muy poco.

Objetivo: Determinar la eficacia de la amoxicilina y de budesonida tópica en la sinusitis maxilar aguda.

Diseño, ámbito y pacientes: Se realizó un ensayo clínico factorial, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, que incluyó a 240 adultos (edad ≥ 16 años) con sinusitis aguda no recurrente (que tuvieran ≥ 2 criterios diagnósticos: rinorrea purulenta con predominio unilateral, dolor local con predominio unilateral, rinorrea

purulenta bilateral, presencia de pus en la cavidad nasal) en 58 consultorios de medicina familiar (74 médicos de familia) entre noviembre de 2001 y noviembre de 2005. Los pacientes fueron asignados al azar a uno de los cuatro grupos de tratamiento: antibióticos y esteroides nasales; placebo y esteroides nasales; antibióticos y placebo; y solo placebo.

Intervención: Se administró una dosis de 500 mg de amoxicilina 3 veces por día durante 7 días y de 200 µg de budesonida en cada orificio nasal una vez al día, durante 10 días.

Variables principales: Proporción de pacientes clínicamente curados al día 10, utilizando la agenda de registro de síntomas del paciente y la duración y severidad de los síntomas.

Resultados: Las proporciones de pacientes con síntomas de una duración de 10 o más días fueron 29 de 100 (29%) para el grupo tratado con amoxicilina, y 36 de 107 (33,6%) para el que no recibió amoxicilina (odds ratio ajustado, 0,99; IC del 95%, 0,57-1,73). Las proporciones de pacientes con síntomas de una duración de 10 o más días fueron 32 de 102 (31,4%) para el grupo tratado con budesonida tópica vs. 33 de 105 (31,4%) para no budesonida (odds ratio ajustado, 0,93; IC del 95%, 0,54-1,62). El análisis secundario sugirió que los esteroides nasales fueron significativamente más eficaces en los pacientes con síntomas menos graves al inicio del estudio.

Conclusión: Ni los antibióticos, ni los esteroides tópicos, solos o en combinación, son eficaces como tratamiento para la sinusitis aguda en la atención primaria.

Severidad inicial y beneficios de los antidepresivos: Un metanálisis de los datos remitidos a la FDA

Traducido por Boletín Fármacos de: Kirsch I et al., Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration, *PLoS Medicine* 2008;5(2):e45. Artículo completo disponible en: http://medicine.plosjournals.org/archive/1549-1676/5/2/pdf/10.1371_journal.pmed.0050045-S.pdf

Antecedentes: Los metanálisis con antidepresivos sólo han mostrado beneficios modestos frente a placebo; y cuando al análisis se añaden los resultados de los ensayos clínicos no publicados, la eficacia disminuye por debajo de los criterios aceptados para determinar que los resultados son clínicamente significativos. Además, la eficacia de los antidepresivos también puede depender de la gravedad de la depresión, evaluada según las puntuaciones iniciales obtenidas en las escalas que se utilizan para medirla. El objetivo de este análisis fue establecer la asociación entre la gravedad inicial de la enfermedad y la eficacia del tratamiento antidepresivo, utilizando datos relevantes de ensayos clínicos publicados y no publicados.

Métodos y resultados: Se obtuvieron datos de todos los ensayos clínicos remitidos a la FDA para la autorización de los cuatro antidepresivos de nueva generación, para los cuales se contaba con toda la información. Se aplicaron técnicas de metanálisis para evaluar el efecto de la gravedad inicial del cuadro sobre la mejoría en las puntuaciones de depresión para los grupos tratados con fármaco activo y placebo, así como de la diferencia de puntuación fármaco-placebo. Las diferencias fármaco-placebo aumentaron en función de la gravedad inicial, desde la falta de diferencia en depresión de intensidad moderada, hasta una diferencia pequeña en pacientes con depresión grave, y sólo alcanzaron los niveles clínicamente significativos en el grupo de pacientes en el rango más elevado de gravedad clínica. Los análisis de meta-regresión mostraron una asociación entre la gravedad basal y la mejoría, que fue lineal en el grupo con fármaco activo, pero con un fuerte componente lineal negativo en el grupo placebo.

Conclusiones: Las diferencias fármaco-placebo de la eficacia de los antidepresivos aumenta en función de la gravedad basal, aunque es relativamente modesta incluso en las formas más graves. La relación entre la gravedad inicial y la eficacia antidepresiva es atribuible a una menor respuesta al placebo entre los pacientes más graves, más que a un aumento de la respuesta de los fármacos.

Sucedáneos de sangre a base de hemoglobina sin células (HBBS) y riesgo de muerte e infarto de miocardio

Traducido por Boletín Fármacos de: Natanson C et al., *Cell-Free Hemoglobin-Based Blood Substitutes and Risk of Myocardial Infarction and Death*, *JAMA* 2008;299(19):2304-2312.

Artículo completo disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/299.19.jrv80007>

Contexto: Los sucedáneos de sangre a base de hemoglobina (HBBS) son líquidos de aplicación endovenosa que pueden transportar oxígeno, permanecen estables durante un período largo de tiempo, no necesitan refrigeración ni que se realicen pruebas cruzadas, y son ideales para tratar el shock hemorrágico en áreas remotas. Ensayos clínicos que se realizaron durante la década pasada demostraron que aumentan los riesgos sin que se detecten beneficios clínicos.

Objetivo: Evaluar la seguridad de los HBBSs en pacientes quirúrgicos, afectados de un accidente cerebrovascular y en pacientes traumatizados.

Fuentes de información: Se realizó una búsqueda de artículos utilizando las palabras hemoglobina y sucedáneos de sangre en PubMed, EMBASE y la Biblioteca Cochrane; y se obtuvieron todos los artículos publicados entre 1980 hasta el 25 de marzo de 2008. También se interrogó la documentación de las reuniones del comité asesor de la FDA, y se realizaron búsquedas

en Internet de todas las notas de prensa que habían hecho los laboratorios.

Selección de los estudios: Criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorios que incluyeran a pacientes mayores de 19 años que hubieran recibido tratamiento con HBBS. Identificamos 70 ensayos clínicos y 13 cumplían con los criterios de inclusión; además encontramos dos notas de prensa que informaban sobre otros dos ensayos, y un ensayo clínico adicional en una revisión de la FDA.

Datos: Recabamos la información sobre el número de muertes o de pacientes que sufrieron un infarto de miocardio.

Resultados: Identificamos un total de 16 ensayos clínicos que utilizaron cinco productos diferentes y 3.711 pacientes de diferentes grupos poblacionales. Una prueba de heterogeneidad de los resultados no resultó ser significativa ni para mortalidad ni para infarto de miocardio (para los dos $I^2 = 0\%$, $P \geq ,60$) y se combinaron los datos utilizando un modelo de efectos fijos. En general, se observó un aumento en el riesgo de muerte para el grupo tratado con HBBSs que resultó ser estadísticamente significativo (164 muertes en el grupo tratado con HBBS y 123 en el grupo control; el riesgo relativo [RR]=1,30; IC del 95% =1,05-1,61) así como el riesgo de infarto de miocardio (59 IM en el grupo tratado con HBBS y 16 en el grupo control; el riesgo relativo [RR]=2,71; IC del 95%=1,67-4,40). El análisis de subgrupo indicó que el aumento del riesgo no se limitaba a un HBBS específico o en su utilización para un cuadro clínico determinado.

Conclusión: La información disponible indica que el uso de HBBS se asocia a un riesgo significativamente más elevado de muerte e infarto de miocardio.

Emergencia de neumococo 19A como cepa virulenta y multiresistente, luego de la inmunización universal de niños con la vacuna antineumocócica conjugada en Massachusetts

Editado por Boletín Fármacos de: Pelton SI et al., Emergence of 19A as virulent and multidrug resistant Pneumococcus in Massachusetts following universal immunization of infants with pneumococcal conjugate vaccine, *Pediatr Infect Dis J* 2007;26(6):468-472, en base a lo publicado en C@P (publicación electrónica oficial de la semFYC, España)

Pregunta Clínica: ¿Cuál es la evolución de la presión selectiva ejercida por el uso de antibióticos y de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente (VNC7) sobre los serotipos y cepas resistentes a antibióticos causantes de enfermedad invasora?

Antecedentes: La vacunación universal de los lactantes con VNC7 ha disminuido la incidencia de enfermedad invasora por neumococo en los niños y en los adultos, y también ha disminuido el porcentaje de aislamientos susceptibles a la penicilina. La vacunación ha cambiado

la ecología de la colonización de la orofaringe, con un descenso de los serotipos incluidos en la vacuna que han sido sustituidos por otros no incluidos en la misma. El reemplazo en la orofaringe de los portadores asintomáticos y el intercambio capsular entre serotipos se ha documentado y crea inquietud sobre el éxito a largo plazo de las estrategias basadas en la VNC7 en el control de la enfermedad invasora.

Población estudiada y ámbito de estudio: Población menor de 5 años residente en Massachusetts.

Diseño del estudio y validez: Estudio de seguimiento basado en la vigilancia microbiológica y el tipado de todos los aislamientos realizados en lugares normalmente estériles en niños menores de 18 años. Se estudió el nivel de resistencia a uno o más antimicrobianos y las características clonales de los serotipos aislados.

Efectos más importantes medidos: Incidencia anual de la enfermedad causada por serotipos incluidos y no incluidos en la vacuna en niños menores de 5 años de edad.

Resultados principales: Los serotipos no incluidos en la vacuna fueron los responsables del 74% de los casos de enfermedad invasora en niños menores de 5 años al inicio del estudio, alcanzando el 91% de los aislamientos en 2005. Los aislamientos de serotipos no incluidos en la VNC7 fueron más frecuentes que los de los serotipos incluidos en la vacuna durante todo el período y para todos los grupos de edad. El serotipo 19A aparece como la causa más frecuente de enfermedad invasora en Massachusetts, y es identificado en el 27% de los casos de enfermedad invasora en menores de 5 años, entre 2002 y 2005; con una tendencia al aumento significativa para el período, y es aislado en el 44% de los casos en el año 2005. Mientras, la frecuencia de aislamientos del serotipo 19F, relacionado con el anterior e incluido en la VNC7, permaneció estable durante todo el período. Los aislamientos de neumococo 19A mostraron una resistencia intermedia a la penicilina, la magnitud de las resistencias sufrió un aumento progresivo con la identificación, en 2005, de un clon con resistencias múltiples de este serotipo.

Conflictos de interés: Estudio financiado por Wyeth fabricante de Prevenar®, y que está desarrollando una vacuna conjugada con 13 serotipos. El autor principal es miembro del Comité Asesor Global de Wyeth.

Recomendaciones para la clínica – Conclusión: Tres años después de la introducción en EE.UU. de la vacunación universal con la vacuna neumocócica conjugada, en los niños menores de 2 años, se observa un aumento significativo de enfermedad invasora por un serotipo no incluido en la misma. Un nuevo serotipo multiresistente a los antimicrobianos se ha convertido en una causa importante de enfermedad invasora en esta población.

Comentarios: La no adecuación de la composición de la vacuna a los serotipos circulantes en España fue una

razón de peso en el informe desfavorable de las autoridades sanitarias españolas para que fuese incluida en el calendario sistemático infantil. Sin embargo, la vacuna es ampliamente indicada por los pediatras en nuestra población. La magnitud del reemplazo observado y las características del mismo, al haberse sustituido los serotipos por otros capaces de acusar enfermedad grave y de adquirir resistencia a los antibióticos, como describen los autores del presente estudio, apoyan la hipótesis de que estos fenómenos pueden comprometer seriamente los beneficios de la vacuna conjugada de siete serotipos.

Aspirina, clopidogrel y warfarina: ¿Es una combinación apropiada y efectiva, o es inadecuada y demasiado peligrosa?

Traducido por Boletín Fármacos de: Hermosillo AJ, Spinler SA, Aspirin, Clopidogrel, and Warfarin: Is the Combination Appropriate and Effective or Inappropriate and Too Dangerous? *Ann Pharmacother* 2008;42(6):790-805.

Objetivo: Revisar las razones para el uso combinado de aspirina, una tienopiridina y warfarina; las recomendaciones de las guías clínicas, y la información proveniente de ensayos clínicos relacionada con el impacto clínico y los casos de sangrado asociados a la utilización de la terapia triple.

Fuentes de datos: Se recopiló toda la literatura en inglés que se pudo identificar haciendo una búsqueda en Medline (1966-marzo 2008) utilizando los términos aspirina, clopidogrel, ticlopidina, tienopiridina, warfarina, antiplaquetarios, anticoagulantes, infarto de miocardio, fibrilación auricular, y cirugía coronaria percutánea (PCI). Se revisaron las referencias para identificar artículos adicionales, los cuales también fueron incluidos en esta revisión.

Selección de los estudios y extracción de información: Se tomaron los datos de estudios e informes publicados que incluían información sobre impacto clínico o efectos adversos.

Síntesis de la información: Las guías clínicas recomendaban la utilización de una combinación de antiplaquetarios y anticoagulantes en base al consenso del comité responsable de escribirlas. Hasta ahora solo un ensayo clínico aleatorio ha evaluado la seguridad y eficacia de añadir warfarina a la terapia antiplaquetaria doble (por ejemplo, el tratamiento antitrombótico triple). La información adicional que ha sido publicada proviene de series de casos, estudios observacionales, y estudios de casos y controles, predominantemente en pacientes a los que se les colocó un stent intracoronario utilizando PCI.

Cuatro de los doce estudios no identificaron un aumento en el riesgo de hemorragia; los otros ocho estudios documentaron que el riesgo de hemorragias con la terapia antitrombótica triple aumentaba entre tres y seis veces. Solo seis estudios incluyeron información sobre

isquemias, solo dos de ellos informaron una reducción en la incidencia de eventos isquémicos, y un estudio documentó que la triple terapia antitrombótica tenía un impacto más negativo en los casos de isquemia que la terapia antitrombótica doble.

Conclusiones: Las guías disponibles sobre el uso concomitante de aspirina, una tienopiridina y warfarina se basan en la poca información proveniente de ensayos clínicos y en juicios consensuados. En general se considera que la selección de terapia antitrombótica triple para los pacientes con enfermedad vascular se toma de forma individual para cada paciente y se basa en el juicio clínico y en la percepción del profesional de la salud sobre el riesgo de que el paciente vuelva a sufrir un evento isquémico, la duración del tratamiento y el riesgo de hemorragia.

Riesgos y beneficios para la salud a los tres años de haber parado el tratamiento aleatorio con estrógeno y progestágeno

Traducido por Boletín Fármacos de: Heiss G et al. en nombre de los investigadores de WHI, Health Risks and Benefits 3 Years After Stopping Randomized Treatment With Estrogen and Progestin, *JAMA* 2008;299(9):1036-1045.

El ensayo clínico La Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) que utilizaba estrógeno y progestágeno versus placebo se paró pronto, a los 5,6 años de seguimiento medio, porque los riesgos de la terapia hormonal superaban sus beneficios.

Objetivo: Informar sobre el impacto en salud a los 3 años (media de seguimiento 2,4 años) después de que se interrumpiera la intervención.

Diseño, lugar y participantes: La intervención era un estudio de doble ciego, controlado con placebo, en el que los casos recibían 0,625mg diarios de estrógenos equinos conjugados (CEE) y 2,5mg diarios de acetato de medroxiprogesterona (MPA). Participaron en el estudio 16.608 mujeres de entre 50 y 79 años que se reclutaron en 40 centros entre 1993 y 1998. La fase de postintervención empezó el 8 de julio de 2002 e incluyó a 15.730 mujeres.

Principales medidas de impacto: Tal como indicaba el protocolo se siguieron haciendo evaluaciones, incluyendo medidas de impacto en los indicadores más importantes, cada seis meses. Los indicadores principales eran: enfermedad coronaria y cáncer de mama invasivo. Un índice global que incluía el balance entre el riesgo y el beneficio incluía los dos indicadores principales y la incidencia de accidente vascular cerebral, embolismo pulmonar, cáncer de endometrio, cáncer colorrectal, fractura de cadera, y muerte por otras causas.

Resultados: El riesgo cardiovascular después de la intervención era comparable en los dos grupos: 1,97% (tasa anual) en el grupo tratado con CEE y MPA (343

eventos) y 1,91% en el grupo placebo (323 eventos). Hubo una tasa mayor de cánceres en el grupo tratado con CEE y MPA que en el grupo placebo (1,56% [n=282] versus 1,26% [n=218]; para una razón de riesgo =1,24, con un IC 95%: 1,04-1,48).

Se detectaron más cánceres de mama en el grupo de mujeres que recibieron CEE y MPA que en el grupo placebo (0,42% [n=79] versus 0,33% [n=60]; para una razón de riesgo de 1,27 con un IC del 95%: 0,91-1,78) con una tendencia moderada hacia una disminución de riesgo durante el seguimiento después de la intervención.

La mortalidad por todas las causas fue moderadamente superior en el grupo tratado con CEE y MPA que en el grupo placebo (1,20% [n=233] vs 1,06% [n=196]; para una razón de riesgo de 1,15; y un IC del 95%: 1,03-

1,21), lo que indica que el riesgo de CEE y MPA excede los beneficios de la prevención de la enfermedad crónica.

Conclusiones: El aumento del riesgo cardiovascular de las mujeres tratadas con CEE y MPA no se observó durante el periodo post-intervención. El grupo tratado con CEE y MPA tuvo un riesgo mayor de desarrollar cánceres que ocasionaron y que no ocasionaron la muerte después de la intervención; y el riesgo global fue un 12% superior en el grupo de mujeres tratadas con CEE y MPA comparado con el grupo tratado con placebo.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver una noticia relacionada con este artículo titulada “Persiste riesgo de cáncer tras terapia hormonal” y que publicamos en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización de este número del Boletín Fármaco.

Ética y Derecho

Investigaciones

Relación entre los profesionales sanitarios y la industria: Un equilibrio delicado
(*Relationships between health professionals and industry: maintaining a delicate balance*)

Paul A Komesaroff¹
Aust Prescr 2007;30:150–3

¹ Profesor de Medicina, Director del Centro de Estudios Éticos en la Medicina y la Sociedad, Departamento de Medicina de la Universidad Monash, Alfred Hospital, Melbourne, Australia, y Convocante de Ética del Real Colegio Médico Australiano.

Artículo completo en: <http://www.australianprescriber.com/upload/pdf/articles/920.pdf>

Traducido por Boletín Fármacos

Resumen

Los profesionales de la salud y la población en general están preocupados por el poder y la influencia de la industria farmacéutica y esto ha motivado una serie de solicitudes para incrementar la regulación. La evidencia abrumadora de que la publicidad, los contactos con los visitadores médicos, la entrega de regalos, el patrocinio de conferencias y otras formas de promoción influyen en el comportamiento prescriptivo, ha hecho que se preste especial atención a la promoción de los fármacos.

En respuesta a esta inquietud, se ha generado un conjunto de respuestas, entre las que se incluyen las leyes gubernamentales, los procesos de revisión y gestión de la investigación, los códigos de conducta de la industria, las respuestas comunitarias y las pautas emitidas por las asociaciones médicas. En conjunto, las distintas formas de regulación establecen un equilibrio frágil que tiene como objetivo proteger los intereses de la comunidad y de los pacientes, fomentar la investigación y desarrollar productos nuevos, mantener la confianza pública en los productos farmacéuticos y en la medicina, y facilitar la toma de decisiones de aspectos éticos entre los distintos participantes. Aunque las pautas para los profesionales de la salud aportan algunos consejos, éstos no pueden cubrir todas las situaciones en las que pueden surgir conflictos y dualidades.

Palabras clave: Promoción de fármacos, regulación de fármacos, ética.

Introducción

A pesar de los logros obtenidos en el tratamiento de problemas médicos complejos en los últimos años y del aumento del uso, casi universal, de medicamentos, la industria farmacéutica se presenta cada vez más en la literatura académica y en los medios de comunicación de forma poco favorable. Aunque es posible que la negativa

reputación de la industria no esté completamente justificada, no es difícil comprender el origen de estas inquietudes.

Los médicos de familia y otros profesionales de la salud, como los farmacéuticos, reciben visitas frecuentes de representantes de las compañías farmacéuticas. El objetivo de estas visitas no es otro que el de promover los fármacos de la compañía y establecer una relación. En el marco de estos encuentros, pueden surgir situaciones en las que se produzca un dilema ético o un conflicto de interés. Es importante que los profesionales sanitarios reconozcan estas situaciones y sean capaces de responder ante ellas de forma apropiada.

Promoción del fármaco

En Australia el objetivo principal de la promoción de fármacos son los médicos, que pueden recibir regalos, ofertas de viajes y otros incentivos a cambio de prescribir ciertos productos [1]. Una promoción más sutil puede incluir actividades formativas, muestras de fármacos y programas de familiarización con el fármaco, así como diferentes tipos de apoyo profesional como la contratación de una enfermera para la recogida de datos.

Aunque generalmente los doctores niegan que dichos contactos les influyan [2,3] existen pruebas abrumadoras de que la publicidad influye en el comportamiento prescriptivo. Los médicos que asisten a los eventos organizados por la industria farmacéutica son más propensos a utilizar los productos de los patrocinadores, aunque no existan pruebas fiables y creíbles a su favor.[4, 5] En general, las actividades promocionales llevan a un aumento de la prescripción de los fármacos, la aceptación de puntos de vista comerciales más que científicos, una tendencia al comportamiento prescriptivo no racional [6,7,8] y una predisposición a favor de los fármacos de una industria determinada [9,10].

Aunque normalmente las investigaciones emprendidas por la industria son rigurosas y utilizan una metodología

apropiada, es posible que los imperativos comerciales lleven a que se dé una presentación y una interpretación sesgada de los resultados [11,12]. Los protocolos y metodologías de investigación pueden seleccionarse para obtener ciertos resultados, más que para realizar una investigación desinteresada [13].

Quizás resulte más preocupante el hecho bien documentado de que los intereses de la industria influyen sustancialmente en la sociedad en aspectos relacionados con la comprensión de la salud y la enfermedad, la sexualidad, la imagen corporal y los estilos de vida [14,15].

¿Qué tiene de especial la promoción de fármacos?

La preocupación sobre el papel y la influencia de la industria farmacéutica es mayor debido a las características especiales de los medicamentos en comparación con otros productos comerciales. A menudo los consumidores son extremadamente vulnerables por la obvia razón de que su salud puede estar en juego al utilizar un producto determinado. Normalmente los pacientes no son los que toman las decisiones sobre los fármacos que deben tomar, sino sus médicos de familia, cuyos intereses no siempre coinciden con los de sus pacientes.

Para los fármacos con receta, los médicos de familia ejercen gran influencia y son responsables de equilibrar las necesidades de los pacientes y el interés público. Poseen el conocimiento y la experiencia necesaria para evaluar la evidencia científica y acceder a los datos contextuales específicos de la necesidad médica en casos particulares.

Para los productos de venta sin receta, los farmacéuticos aconsejan a los pacientes y se benefician de forma directa de la venta. También pueden recibir incentivos para tener determinadas marcas en su negocio.

Los debates actuales sobre el papel y el poder de la industria farmacéutica en los medios de comunicación [16,17,18] han sin lugar a duda influido en las actitudes de la comunidad, aunque resulta difícil determinar su impacto. Algunos grupos de consumidores han expresado sospechas y hostilidad hacia la industria, mientras que otros grupos han enfatizado la importancia de cooperar y desarrollar proyectos conjuntos [19]. El escepticismo público puede ayudar a controlar las relaciones de los médicos con la industria, pero también pueden dañar la relación médico-paciente.

Los médicos deben saber que hay evidencia de que la publicidad tiene un impacto en el comportamiento y las percepciones de la comunidad. Aunque la prohibición de que las compañías farmacéuticas proporcionen información sobre sus productos resulte inapropiada, los clínicos requieren de un alto nivel de conciencia crítica, apoyada por programas formativos.

En muchos países, incluido Australia, los fondos públicos subvencionan en gran medida la compra de medicamentos

por parte de los pacientes. Por tanto, los prescriptores no soportan de forma directa el coste de sus decisiones.

Conflictos de intereses

Uno de los requisitos claves de un profesional sanitario que interactúe con la industria farmacéutica es ser capaz de distinguir las dualidades y los conflictos de intereses. Se produce una dualidad cuando dos o más roles sociales se solapan, cada uno de ellos se asocia a un imperativo moral. Un conflicto de intereses tiene lugar cuando estos imperativos son contradictorios y amenazan con comprometer el objetivo primario de cada uno de ellos.

Un ejemplo de dualidad de intereses sería el caso de un médico de familia que realiza una investigación y pretenda reclutar a sus propios pacientes para un estudio, o un médico que contemple la posibilidad de aceptar asistencia para un viaje por parte de una compañía farmacéutica para asistir a una conferencia con un contenido científico indiscutible en un complejo residencial de lujo. Los principios para responder a una dualidad son sencillos y deben identificarse y divulgarse de forma pública a la comunidad relevante. Esta comunidad debe decidir si constituye un conflicto y, en ese caso, debe obtenerse una solución que normalmente requiere la desconexión de los dos roles en conflicto.

A veces este proceso de desconexión es sencillo. Por ejemplo, si los investigadores proponen incluir sus propios pacientes en un proyecto de investigación, estos no deben dirigirse directamente a los pacientes sino dejar este proceso en manos de terceras partes. En otras ocasiones, como aquellas en las que un investigador posee intereses económicos directos en el producto objeto de estudio, pueden ser necesarios mecanismos más elaborados como un comité independiente o perder sus derechos en la participación.

Regulación de la promoción de fármacos

En respuesta a los riesgos reales o percibidos asociados con la influencia y el poder de la industria farmacéutica, se han desarrollado una serie de mecanismos formales e informales para regular la industria. Entre estos mecanismos se incluyen leyes gubernamentales, códigos de conducta de la industria, pautas emitidas por las asociaciones médicas, procesos para la revisión y la gestión de la investigación y las respuestas comunitarias. En conjunto, buscan asegurar un amplio rango de objetivos, entre ellos la protección de los intereses de la comunidad y los pacientes, la capacidad para responder a contextos clínicos específicos, el fomento de la investigación y el desarrollo de nuevos productos, el mantenimiento de la confianza pública en la industria farmacéutica y la medicina, facilitar la toma de decisiones en aspectos éticos entre los distintos participantes y la mejora de las opciones y la libertad de acción.

Gobierno

Aunque la regulación gubernamental juega sin duda un papel clave, es un instrumento contundente que no puede proporcionar una guía específica para todas las circunstancias que pueden acontecer en la práctica clínica. Los regímenes reguladores establecidos también son engorrosos y burocráticos y requieren sistemas de aplicación elaborados y costosos.

Industria

La industria ha desarrollado su propio código de conducta que se aplica a través del organismo más importante de la industria, Medicines Australia [20]. Este Código ha recibido muchas críticas. Por ejemplo, la afiliación a Medicines Australia y, por tanto, la lealtad a sus políticas son voluntarias y no incluye a todos los fabricantes. Otras áreas conflictivas, como la recogida y el control de datos, se omiten completamente. La aplicación del Código es incompleta y reside principalmente en reclamaciones. Las sanciones por incumplimientos del código suelen ser modestas [21]. Sin embargo, el Código está considerado como un logro sustancial que ha contribuido a un cambio significativo en el comportamiento comercial de la industria farmacéutica en Australia. Por ejemplo, una enmienda reciente del Código requiere que las compañías farmacéuticas divulguen públicamente el coste de los eventos organizados para los médicos.

Pautas para profesionales sanitarios

Un número de asociaciones profesionales han desarrollado pautas sobre las relaciones éticas entre los profesionales sanitarios y la industria farmacéutica [22,23]. Entre ellas se incluyen el Real Colegio Médico de Australia (RACP, por sus siglas en inglés) [24], el Real Colegio de Médicos de Familia de Australia (RACGP) [25] y la Sociedad Farmacéutica de Australia [26].

Recomendaciones del RACP

Estas pautas intentan demostrar cómo actuar ante dualidades en circunstancias específicas que surgen en la práctica común. Recomiendan rechazar los regalos, incluso cuando son objetos de valor trivial. En general, se desaconseja la aceptación de gastos de viaje. Sin embargo, cuando un médico realiza una contribución formal a una conferencia puede resultar aceptable que el comité organizador ofrezca ayuda con el viaje y otros costes.

Para conferencias científicas o eventos de desarrollo profesional, es importante que comités independientes de los patrocinadores desarrollen los programas, y que el patrocinio no se negocie en función de condiciones relacionadas a los ponentes o al contenido.

Las pautas del RACP cubren muchos aspectos relacionados con la investigación, incluido el diseño experimental; la gestión, la interpretación de los datos y la publicación de los resultados, donde surge la posibilidad de conflictos de intereses. Los investigadores son especialmente responsables de asegurar que los intereses económicos o no económicos no influyan en la ejecución ni en los resultados de la investigación y de que el público pueda confiar plenamente en la integridad de cualquier dato publicado.

Recomendaciones del RACGP

El RACGP realiza recomendaciones similares a los médicos de familia pero es más permisiva sobre la aceptación de regalos. Puede aceptarse un regalo pero el paciente debe ser el beneficiario primario del mismo y el regalo debe estar relacionado con el trabajo del medio de familia. Así, por ejemplo, regalos como un fonendoscopio o un libro de texto son aceptables, mientras que regalos de vacaciones, billetes de avión, un ordenador o dinero en efectivo no son aceptables.

Las pautas también recomiendan que si un médico de familia forma parte de un estudio de seguimiento post-márketing, debe comunicar al paciente que su bienestar no depende de la participación en el estudio y que puede retirarse del mismo en cualquier momento y comenzar un tratamiento alternativo si así lo desea.

Código de la Sociedad Farmacéutica de Australia

Aunque de forma concisa, el Código obliga a los farmacéuticos a evitar situaciones en las que puedan presentarse conflictos de intereses. La aceptación de regalos inapropiados también es contraria al Código.

Conclusión

Las opiniones sobre la influencia de la industria farmacéutica y las respuestas apropiadas a veces son contrarias y la controversia continúa. El sistema de regulación que se ha desarrollado en Australia es complejo y heterogéneo, con la incorporación de componentes gubernamentales, de la industria, la comunidad y de los profesionales. Aunque cada uno por sí solo es insuficiente, todos estos elementos juntos constituyen un delicado equilibrio que al menos intenta asegurar que se tienen en cuenta diversas tareas y objetivos establecidos por las partes interesadas. Actualmente cuestiones como si el equilibrio debe desplazarse más hacia la dirección de la regulación, si un enfoque más punitivo sería más o menos efectivo, o cuál es la mejor forma para mantener el equilibrio entre los incentivos económicos y la responsabilidad pública o incluso si es posible hacerlo, permanecen en interrogante.

Conflicto de interés: Ninguno declarado

Referencias:

1. McNeill PM, Kerridge IH, Henry DA, Stokes B, Hill SR, Newby D, et al. Giving and receiving of gifts between pharmaceutical companies and medical specialists in Australia. *Intern Med J* 2006;36:571-8.
2. Brett AS, Burr W, Moloo J. Are gifts from pharmaceutical companies ethically problematic? A survey of physicians. *Arch Intern Med* 2003;163:2213-8.
3. Halperin EC, Hutchison P, Barrier RC Jr. A population-based study of the prevalence and influence of gifts to radiation oncologists from pharmaceutical companies and medical equipment manufacturers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59:1477-83.
4. Haayer F. Rational prescribing and sources of information. *Soc Sci Med* 1982;16:2017-23.
5. Lexchin J. Interactions between physicians and the pharmaceutical industry: what does the literature say? *CMAJ* 1993;149:1401-7.
6. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA* 2000;283:373-80.
7. Peay MY, Peay ER. The role of commercial sources in the adoption of a new drug. *Soc Sci Med* 1988;26:1183-9.
8. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA* 1994;271:684-9.
9. Rutledge P, Crookes D, McKinstry S, Maxwell SR. Do doctors rely on pharmaceutical industry funding to attend conferences and do they perceive that this creates a bias in their drug selection? Results from a questionnaire survey. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12:663-7.
10. Agrawal S. Pharmaceutical industry and sponsorship of delegates for national conferences. *Indian Pediatr* 2002;39:445-8.
11. Henry DA, Kerridge IH, Hill SR, McNeill PM, Doran E, Newby DA, et al. Medical specialists and pharmaceutical industry-sponsored research: a survey of the Australian experience. *Med J Aust* 2005;182:557-60.
12. Henry D, Doran E, Kerridge I, Hill S, McNeill PM, Day R. Ties that bind: multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intern Med* 2005;165:2493-6.
13. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* 1996;12:209-37
14. Illich I. Limits to medicine. London: Marion Boyars; 1977.
15. Moynihan R. The making of a disease: female sexual dysfunction. *BMJ* 2003;326:45-7.
16. Angell M. The truth about the drug companies: how they deceive us and what to do about it. New York: Random House; 2004.
17. Moynihan R, Cassells A. Selling sickness: how the drug companies are turning us all into patients. Sydney: Allen & Unwin; 2005.
18. John le Carre. The constant gardener. New York: Simon and Schuster; 2001
19. Working together. The guide. A guide to relationships between health consumer organizations and pharmaceutical companies. Consumers' Health Forum of Australia and Medicines Australia. 2005. http://www.chf.org.au/Docs/Downloads/360_guide_for_relationships.pdf [cited 2007 Nov 12]
20. Medicines Australia. Code of Conduct 15th ed. 2006. Amended Aug 2007. <http://www.medicinesaustralia.com.au> [cited 2007 Nov 12]
21. Medicines Australia Code of Conduct: breaches. *Aust Prescr* 2007;30: 151-3.
22. Bickerstaffe R, Brock P, Husson JM, Rubin I, Bragman K, Paterson K, et al. Ethics and pharmaceutical medicine - the full report of the Ethical Issues Committee of the Faculty of Pharmaceutical Medicine of the Royal Colleges of Physicians of the UK. *Int J Clin Pract* 2006;60:242-52.
23. Komesaroff PA, Bach MA, Danoff A, Grumbach MM, Kaplan S, Lakoski JM, et al. The Endocrine Society Ethics Advisory Committee: ethical aspects of conflicts of interests. October 2003. *Endocrinology* 2004;145:3032-41
24. Komesaroff P, Carney S, La Brooy J, Tattersall M, Greenberg P. Guidelines for ethical relationships between physicians and industry. 3rd ed. Sydney: Royal Australasian College of Physicians; 2006. <http://www.racp.edu.au> [cited 2007 Nov 12]
25. Royal Australian College of General Practitioners. General practitioners and commercial sponsorship. <http://www.racgp.org.au/guidelines> [cited 2007 Nov 12]
26. Pharmaceutical Society of Australia. Gifts from pharmaceutical companies. <http://www.psa.org.au> [cited 2007 Nov 12]

Reportes Breves

La necesidad de un instituto de formación continuada
 Traducido por Boletín Fármacos de: Hébert PC, The need for an institute of continuing health education, *Canadian Medical Association Journal* 2008;178(7):805-6.

Los participantes en un conferencia reciente sobre educación continuada en la que estuvieron presentes diferentes grupos

de EE.UU. y la Asociación Canadiense de Medicina se llegó al acuerdo de que hay que renovar el sistema de formación continuada. En este momento la mayoría de las actividades de formación continuada están financiadas por la industria farmacéutica, que tiene interés en promover sus productos.

La formación continuada es un negocio importante, de los US\$2.600 millones que EE.UU. gastó en formación continuada en el 2006, US\$1.450 millones (60%) los aportó la industria farmacéutica y los productores de tecnología médica [1]. Si bien no tenemos información para Canadá, tampoco hay evidencia de que la situación sea diferente.

Según datos del IMS, una compañía privada que recopila información sobre la industria, a nivel mundial la industria farmacéutica gastó US\$27.700 millones en promoción y US\$29.600 millones en investigación y desarrollo [2].

Algunos dicen que los médicos se benefician de la formación continuada y por lo tanto se preguntan ¿Cuál es el problema?

La información disponible sugiere que la industria farmacéutica distorsiona la selección de los temas, exagera los resultados positivos de los estudios [3], y minimiza sus efectos adversos. En efecto, la industria se concentra principalmente en los tratamientos y en asuntos relacionados con los tratamientos, y no tiene en cuenta el marco terapéutico más amplio, incluyendo la calidad de la atención y la seguridad del paciente no relacionada al consumo de medicamentos, los determinantes de la salud, la prevención y promoción, y otras formas de tratamiento [4].

En segundo lugar, no hay duda de que el funcionamiento actual de la educación continuada compromete la ética y la reputación de la profesión médica. Se percibe a los médicos como cómplices de la industria farmacéutica y con sus mismos intereses comerciales. Parece que nos hayamos olvidado de que el objetivo de la industria farmacéutica es ganar dinero, no educar a los profesionales de la salud.

También está el asunto de si la educación que ofrece la industria sirve de algo. Muchos de estos eventos que cuentan con subsidios importantes utilizan presentaciones y enfatizan las horas de crédito, más que el aumento de conocimientos, la competencia, el desempeño, y todavía más importante, los resultados clínicos. Otras técnicas de enseñanza como charlas académicas especializadas, talleres en grupos pequeños y retroalimentación de auditorías, han demostrado tener mayor impacto [5] pero se utilizan con menor frecuencia.

Por último, el sistema actual se concentra en los médicos en lugar de en grupos interdisciplinarios. Si queremos mejorar la atención en salud, más que captar más mercado, es imprescindible utilizar una perspectiva de equipo [1].

Repetidamente ha habido solicitudes de cambio, pero se ha avanzado poco. La campaña No Gracias y otras iniciativas han puesto al descubierto que las actividades de enseñanza clínica reciben el apoyo directo de la industria farmacéutica. En Canadá y EE.UU. la industria farmacéutica innovadora

ha implementado, en forma voluntaria, códigos de conducta para limitar o prohibir que se hagan regalos de valor [6]. Algunas universidades y departamentos académicos han prohibido el financiamiento directo de las actividades de formación continuada y han prohibido que la industria seleccione los temas y los ponentes. Ahora casi todas las conferencias exigen que los presentadores divulguen sus conflictos de interés. Las organizaciones también se han aunado al esfuerzo. Por ejemplo, la Real Academia de Médicos y Cirujanos de Canadá ha implementado un sistema para mantener la certificación y programas de desarrollo profesional que estimulan la utilización de un rango de actividades de aprendizaje.

Sin embargo, la industria farmacéutica sigue tomando el liderazgo en la formación continuada. Los mismos médicos tienen su parte de responsabilidad. Con los años, los poderosos incentivos de la industria han hecho que los médicos piensen que el que la industria esté tan involucrada no solo es normal sino que ellos tienen derecho a recibir los beneficios. Esta cultura de “derecho” es una de las dificultades más difíciles de superar.

Para alcanzar una posición más saludable, necesitamos quitar los derechos a los médicos y adoptar un acercamiento basado en principios. La única forma es adueñarse del proceso y reinventar el sistema. Lo más importante es que, dado que la provisión de educación continuada eficaz es un tema de calidad de atención y de seguridad del paciente, su énfasis debe ser mejorar el conocimiento clínico, las habilidades y actitudes de los profesionales para así obtener mejores resultados clínicos y mejorar la calidad de la atención al mejorar el desempeño de los mismos. Además, la formación continuada debe proporcionar información precisa y libre de sesgos. Debe concentrarse en los temas que sean de interés para responder a las necesidades de los pacientes o de los profesionales; debe utilizar el amplio rango de estrategias que han demostrado ser efectivas en la formación de adultos; debe incluir a todo tipo de profesionales; y debe tener un costo aceptable, ser accesible, y en lo posible debe integrarse en la práctica clínica. Finalmente, para que se mantenga la confianza del público, estas iniciativas deberían ser fáciles de implementar, monitorear y acreditar. Como estrategia para favorecer la transparencia podríamos incluso publicar el dossier de formación continuada de cada uno de los médicos.

La adopción de estos principios requiere que cambiemos totalmente la forma de orientar el financiamiento. Muchos dirían que hay que prohibir todas las actividades de formación continuada financiadas por la industria. Sin embargo, podría ser preferible documentar las inversiones que la industria hace en formación continuada, tal como lo estamos haciendo con sus inversiones en investigación. Uno podría imaginar que el Instituto de Formación Continuada en Salud podría tener muchas facetas (Cuadro 1).

Cuadro 1. Obligaciones del Instituto de Formación Continuada en Salud

- Establecer guías y estándares para que la formación continuada sea eficaz y libre de sesgos
- Desarrollar, apoyar y promover oportunidades de educación interprofesional
- Monitorear las fuentes de financiamiento y establecer estándares de acreditación para los docentes en formación continuada
- Proporcionar becas de formación continuada a instituciones acreditadas
- Identificar vacíos en la educación y tratamiento
- Desarrollar formas más efectivas de educar a los profesionales de la salud
- Encontrar nuevas formas de integrar la educación en la práctica clínica
- Ayudar a los profesionales de la salud a superar las barreras a seguir aprendiendo durante toda la vida
- Ser un reservorio de formación continuada para todas las profesiones

Con este tipo de acercamiento los beneficios de las patentes podrían invertirse en una organización independiente, que podría recibir financiamiento adicional de los gobiernos y de los médicos. Según esta visión, esta organización podría intermediar entre la multitud de personas y organizaciones involucradas en formación continuada y proveer un espacio, credibilidad y consistencia a una de las actividades más importantes.

El sistema actual es inaceptable para profesionales que se autorregulan. Hay que interrumpir el sistema que depende de la industria farmacéutica y que está lleno de incentivos, y confiar nuestro sistema de formación continuada en las manos de profesionales calificados y sin sesgos, en lugar de en corporaciones cuya mayor preocupación son los beneficios económicos.

Para que esta visión se convierta en realidad, solicitamos a las Academias Canadienses de Ciencias de la Salud, quizás incluso al Instituto de Medicina de EE.UU., que se inicie un diálogo entre todos los interesados. El primer paso para reparar un sistema que no funciona y que ha sido corrompido por nuestra cultura de “derechos” es discutirlo.

Referencias:

1. Fletcher SW. Chairman’s summary of the conference. In: Hager M, editor. Continuing education in the health professions: improving healthcare through lifelong learning; 2007 Nov 28–Dec 1; Bermuda. New York: Josiah Macy, Jr. Foundation; 2008.
2. Gagnon MA, Lexchin J. The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med* 2008;5. Available: <http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0050001#journal-pmed-0050001-b004> (accessed 2008 Feb 27).
3. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry. *JAMA* 2000;283:373–80.
4. Katz HP, Goldfinger SE, Fletcher SW. Academia-industry collaboration in continuing medical education: description of two approaches. *J Contin Educ Health Prof* 2002;22:43–54.
5. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas RE, et al. Changing provider behaviour: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care* 2001;39(Suppl 2):II2–45.
6. Sibbald B. US drug industry bans expensive freebies for MDs, Canada raises fines. *CMAJ* 2002;167:522.

Heparina contaminada vuelve a demostrar deficiencias en las agencias reguladoras. EE.UU., Europa y China

Martín Cañas, Jimena Orchuela y Virginia Sampietro para Boletín Fármacos

A partir de una serie de reportes de reacciones alérgicas graves y la muerte de pacientes, que comenzaron a difundirse a fines de 2007, las autoridades sanitarias de distintos países identificaron una serie de lotes de heparina contaminados provenientes de China. La heparina es un anticoagulante que se usa con frecuencia en pacientes de diálisis y personas que se someten a cirugía cardíaca. El ingrediente principal de la heparina proviene de los intestinos de cerdos, y según se ha dado a conocer, procedería de un enmarañado sistema de pequeños talleres y proveedores locales, que estarían al margen de las instancias de control. El tema ha vuelto a poner de manifiesto la dificultad para controlar adecuadamente los productos procedentes del gigante asiático.

Primero en EE.UU.

Después de casi dos meses de investigaciones y pruebas, la FDA confirmó que varias partidas de la heparina sódica comercializada en el país por Baxter Internacional estaban contaminadas con “una versión de sulfato de condroitina con exceso de sulfato” y que la heparina cruda provenía de China.

Mientras durante todo el 2007, se habían recibido menos de 100 informes sobre reacciones alérgicas; de diciembre de 2007 a febrero de 2008 se acumularon cerca de 350 informes sobre reacciones adversas relacionadas con la heparina de Baxter [1].

Las reacciones adversas graves incluyeron: reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con síntomas como náuseas o vómitos, sudoración excesiva, dificultad para respirar, y casos de hipotensión grave que requirieron tratamiento.

Según informaba la FDA en febrero de 2007, la mayor parte de las reacciones se produjeron en centros de hemodiálisis, casi exclusivamente entre los pacientes que reciben una dosis elevada (5.000-50.000 unidades en bolo IV) y que les fue administrada en unos pocos minutos. La mayor parte de los eventos ocurrieron pocos minutos después de que se

aplicó la inyección de heparina, aunque no se ha excluido la posibilidad de reacciones retardadas [1].

En ese momento, la FDA recomendó a los médicos no administrar dosis elevadas de heparina por infusión intravenosa siempre que sea posible, hasta tanto se conocieran las causas de las reacciones adversas. Los médicos también deberían administrar dosis más bajas a la menor velocidad de infusión posible y los pacientes deberían ser monitorizados para detectar cualquier señal de evento adverso [1].

El número de muertes relacionadas con el uso de heparina contaminada es un tema todavía a definir. En mayo de 2008 la FDA informó que entre enero de 2007 y febrero de 2008 se dieron 246 decesos de pacientes que recibían heparina (ver tabla 1), y de ellos 149 habrían sufrido reacciones alérgicas. Sin embargo, el hecho de que se notificaran síntomas alérgicos o hipotensión, no significa que estos fueron la causa de la muerte en todos los casos [2].

Con fines comparativos, la FDA también revisó las notificaciones recibidas de todas las muertes durante 2006 en las cuales la heparina era uno de los fármacos sospechosos. Y encontró que entre el 1° de enero de 2006 y

el 31 de diciembre de 2006, se registraron un total de 55 muertes. Tres notificaciones presentaban reacciones alérgicas o hipotensión como un evento adverso [2].

La compañía Baxter comenzó (enero de 2008) retirando nueve lotes de sus inyecciones de heparina sódica multidosis. Posteriormente (28 de febrero de 2008), decidió suspender su producción, retirar el resto de partidas de multi y unidosis, y suspender las importaciones [3]. La compañía también retiró sus productos de limpieza con heparina Hep-Lock, que incluyen una pequeña cantidad de heparina y que se usan para prevenir los coágulos sanguíneos en las líneas intravenosas.

Ray Godlewski, de Baxter, dijo que “toda la heparina contaminada provino de China” [4]. Baxter compraba el principal ingrediente activo de la heparina a los Scientific Protein Laboratories (SPL), una compañía estadounidense con sede en Wisconsin, y con una planta de producción en Changzhou (China).

Como veremos, la FDA ha detectado importantes deficiencias en las políticas de control de los laboratorios Scientific Protein, y ha reconocido su error al no haber inspeccionado antes las condiciones de esta planta.

**Tabla 1. Número de muertes de pacientes que recibían heparina, notificadas a la FDA
1° de enero de 2007 a 31 de mayo de 2008**

| Mes en que ocurrió el evento | N° de muertes notificadas * | Muertes notificadas con uno o más síntomas alérgicos o de hipotensión |
|------------------------------|-----------------------------|---|
| Enero-07 | 6 | 3 |
| Febrero-07 | 2 | 1 |
| Marzo-07 | 5 | 2 |
| Abril-07 | 7 | 4 |
| Mayo-07 | 3 | 1 |
| Junio-07 | 5 | 2 |
| Julio-07 | 6 | 3 |
| Agosto-07 | 4 | 4 |
| Septiembre-07 | 3 | 2 |
| Octubre-07 | 10 | 5 |
| Noviembre-07 | 12 | 11 |
| Diciembre-07 | 34 | 23 |
| Enero-08 | 50 | 32 |
| Febrero-08 | 49 | 29 |
| Marzo-08 | 14 | 10 |
| Abril-08 | 7 | 4 |
| Mayo-08 | 5 | 3 |
| Fecha desconocida | 24 | 10 |
| Total | 246 | 149 |

Referencia: * Las notificaciones corresponden a heparinas producidas por cualquier fabricante.

En otros países también

Tras el aumento de la vigilancia sobre este producto, varios países europeos encontraron restos del contaminante. El primero fue Alemania. En los primeros días del mes de marzo de 2008, la compañía alemana Rotexmedica -filial de

la compañía francesa Groupe Panpharma- también tuvo que retirar varios lotes de una de sus heparinas del mercado alemán y demás países donde lo comercializaba. Aunque hasta ahora no se ha detectado ninguna muerte por este problema en el país europeo, las autoridades alemanas (BfArM) recibieron 80 notificaciones de eventos adversos

graves (síntomas similares a shock, disminución de la presión arterial sistólica, anafilaxia), a raíz del uso intravenoso de algunos lotes de heparina-Rotexmedica. Varios de los casos se habrían registrado en el mismo centro de diálisis [5].

En un comunicado Rotexmedica reconoce que ha habido un incremento de las reacciones alérgicas y problemas a causa de una baja tensión arterial en algunos pacientes que estaban tomando la medicación de los lotes retirados. Y añade: “no se puede descartar que la calidad de la heparina se haya visto comprometida” [6].

Las autoridades alemanas identificaron las dos plantas proveedoras de heparina como Changzhou Quianhong Bio Pharma Company y Yantai Dongcheng Biochemicals Company. Ambas se encuentran entre los 10 principales exportadores chinos de heparina, de acuerdo con un informe del mes de septiembre de la Cámara de Comercio China para la Importación y Exportación de los Medicamentos y Productos Sanitarios. Los funcionarios de los departamentos de venta de ambas empresas chinas dijeron que no tenían conocimiento de los problemas en Alemania [7].

El descubrimiento de que los suministros del fabricante alemán no venían de la planta que abastecía a Baxter, llevó a las autoridades sanitarias a considerar que el problema podía más bien encontrarse en los inicios de la cadena de la producción [7].

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) estudió el caso a través de las bases de datos europeas y llegó a la conclusión de que sólo ha habido reacciones alérgicas a la heparina en Alemania. Informando que las reacciones en Alemania eran mucho menos severas que las de EE.UU., y han sido localizados tres lotes de heparina producida por Rotexmedica que han ocasionado los inconvenientes. Luego del retiro de estos tres lotes y de todos aquellos que incluyeran materias primas procedentes de las mismas fuentes, no se han producido nuevas reacciones adversas [7].

Uno de los laboratorios que venden el producto en Italia, Opocrin, halló restos del producto contaminante en la materia prima que adquirió de la empresa china Shenzen Hepalink Pharmaceutical Co., por lo que ha retirado algunos lotes vendidos tanto en Italia como en Dinamarca, donde también operaba. Sin embargo, en estos dos países no se han registrado casos de efectos adversos. Tampoco ha habido que lamentar complicaciones en Francia, el cuarto país donde se detectó heparina con el contaminante [8].

La Agencia Española de Medicamentos (AEMPS) y los laboratorios titulares de medicamentos autorizados en España de heparina sódica, cálcica y heparina de bajo peso molecular (HBPM) realizaron los controles adicionales y encontraron que dos productos tenían trazas del contaminante en la materia prima utilizada en su fabricación. Primero, (7 de abril) la AEMPS anunció el retiro de 17 lotes (unas 20.000 unidades) de heparina sódica inyectable del laboratorio Chiesi España -del grupo italiano Chiesi Farmaceutici-, fabricada por la firma alemana B.

Braun Medical [9]. Eran viales de 5 mililitros de 1.000 y 5.000 UI/ML comercializados entre 2005 y 2007. Debieron retirarse de más de 400 centros sanitarios, oficinas de farmacia y almacenes de distribución [10]. Luego (17 de abril) la agencia ordenó la inmovilización de algunos lotes de Clexane (enoxaparina) [11] y dos meses después ordenó su devolución al laboratorio para posterior destrucción [12]. Por otra parte, la AEMPS ha precisado que no ha detectado reacciones adversas en España [13].

La agencia de productos sanitarios francesa, Afssaps, emitió el 9 de abril un comunicado a los profesionales, informando que retiraría los lotes contaminados de heparina del mismo origen que los lotes retirados en Alemania, como medida de precaución, a pesar de la ausencia de notificación de acontecimientos adversos graves en Francia. La investigación en curso sobre HBPM, conducida por la Afssaps con los fabricantes, identificó dos HBPM con la materia prima de origen chino: enoxaparina (constitutiva de Lovenox) y dalteparina (constitutiva de Fragmine); solo en lotes de enoxaparina se encontró contaminación con condroitinsulfato hipersulfatado [14].

La Afssaps recomienda, y como medida de precaución hasta que se disponga de resultados consolidados:

- Limitar el uso de HBPM solo a la inyección subcutánea, ya que esta vía no está asociada con la ocurrencia de eventos adversos graves antes citada;
- En caso de que sea necesario administrarla por vía intravenosa, adoptar medidas para la sustitución de enoxaparina por otra HBPM (Fraxiparine, Fraxodi, Innohep o Fragmine) [14].

Por su parte, la agencia inglesa (MHRA) informó que durante un periodo de 4 a 6 semanas se distribuyeron en el Reino Unido algunos lotes de jeringas prellenadas de enoxaparina sódica (Clexane) con bajos niveles de condroitinsulfato hipersulfatado. No hay pruebas de que estos bajos niveles de condroitinsulfato hipersulfatado hubieran producido reacciones adversas [15].

Las autoridades británicas esperaban contar con nuevas existencias de enoxaparina sódica (Clexane) no contaminada en junio de 2008. Hasta entonces se aconseja tener precaución para reducir al mínimo cualquier riesgo de reacciones adversas. La Comisión de Medicamentos para Uso Humano ha recomendado la continuación del suministro de este producto a pesar del bajo nivel de contaminación, para evitar el desabastecimiento del mismo, dado que no existen pruebas de que se haya riesgos específicos [15].

Para abril la FDA había detectado un total de 12 empresas chinas que proporcionaron heparina alterada a 11 países (Alemania, Australia, Canadá, China, Dinamarca, Francia, Holanda, Italia, Japón, Nueva Zelanda y el propio EE.UU.). A estos debería agregarse España, no incluido en la lista de la FDA debido a que no notificó a EE.UU. los casos de contaminación; por lo cual los países afectados suman 12 [16].

A principios de junio, después de evaluar los casos de reacciones adversas, la EMEA concluye que, por un lado, se ha encontrado condroitinsulfato hipersulfatado tanto en la heparina no fraccionada como en la HBPM, y además que existe una relación entre la presencia de altos niveles de este contaminante y la aparición de efectos secundarios graves en algunos pacientes [17].

Todos los lotes con un elevado grado de contaminación ya han sido identificados por las autoridades reguladoras de todo el mundo y se han retirado del mercado. En algunos lotes de HBPM (concretamente de enoxaparina) se han identificado niveles bajos de contaminación; no obstante no se han notificado casos de reacciones adversas graves asociados con el uso de estos productos. La retirada de todos los lotes de esta HBPM con algún nivel de contaminación podría suponer el desabastecimiento en algunos países [18].

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA, concluye que se pueden usar dichos lotes siempre y cuando se pongan en práctica unas medidas que minimicen los posibles riesgos. Las recomendaciones son: evitar la administración directa de la enoxaparina por vía sanguínea; monitorizar a los pacientes de cerca para detectar cualquier reacción alérgica y aplicar el tratamiento correspondiente si esto ocurre; y evitar la administración de esta heparina a las mujeres embarazadas si existe otro producto u otro lote sin contaminar disponible [18].

Llegar a identificar la sustancia contaminante

Recién a mediados de marzo de este año la FDA dio con los test específicos (espectroscopia de resonancia magnética nuclear y la electroforesis capilar) que le permitieron identificar la sustancia contaminante de la heparina que comercializaba Baxter. Se trataría, como ya mencionamos, de “una versión de sulfato de condroitina con exceso de sulfato” o condroitinsulfato hipersulfatado [8,19].

El contaminante se encontró primero en las muestras de heparina que la FDA tomó en la planta de SPL en Changzhou y en los productos de heparina de Baxter. El análisis de estas muestras sugería que el contaminante representaba aproximadamente entre el 2% y el 50% del contenido del ingrediente farmacéutico activo en algunas de estas muestras [20].

La Administración de Alimentos y Medicamentos de China dijo que el contaminante que ellos detectaron en los lotes de heparina provistos por la planta china de SPL y que se exportaban a EE.UU., era “básicamente el mismo” que el encontrado por la FDA en lotes de heparina de la compañía Baxter [21].

El sulfato de condroitina está hecho de cartílago de animal, y se utiliza como suplemento dietético para tratar el dolor en las articulaciones. La versión hipersulfatada no se produciría naturalmente sino que estaría químicamente modificada [20,21]. El condroitinsulfato hipersulfatado, a diferencia del condroitinsulfato común, emula la actividad de la heparina,

y, por lo tanto, parece heparina cuando se somete a las pruebas estándares [20].

Si bien la determinación del contaminante fue un avance significativo, los investigadores en ese momento no sabían si era el responsable de causar las reacciones alérgicas graves, y cuántas muertes se le podían adjudicar [20,22].

A su vez, aun cuando está confirmado que los lotes de heparina retirados del mercado han sido químicamente alterados, la FDA no ha podido asegurar si el sulfato ha sido añadido a la heparina “de manera deliberada o accidental”, aunque deja abierta la posibilidad de que la sustancia se hubiese utilizado como relleno, pues es más económica que la heparina [23].

Andrew von Eschenbach, titular de la FDA, señaló (abril 2008) que la contaminación se debería a razones económicas. Von Eschenbach dijo que la alteración del químico no podría haber ocurrido durante ningún procesamiento normal. Si bien la agencia no tiene evidencia específica del fraude, “la preocupación es que tiene que haberse generado a propósito”, indicó el funcionario. Von Eschenbach añadió que la FDA no está investigando el motivo de la maniobra y que eso lo dejará en manos de los funcionarios chinos [19].

Cuando comenzaron las sospechas e investigaciones, la empresa SPL afirmó en un comunicado que era “prematureo concluir que el ingrediente farmacéutico activo de la heparina proveniente de China y que SPL provee a Baxter, es responsable de estos eventos adversos” [24]. Luego, cuando se dio a conocer cuál era la sustancia contaminante, trató de respaldarse en que las pruebas habían indicado que el contaminante ya estaba en la heparina cruda cuando llegó a su planta de Changzhou. “Creemos que la contaminación identificada por la FDA ocurrió anteriormente en la cadena de abastecimiento”, afirmó la compañía [25].

Dos trabajos publicados en la última semana de abril confirmaron que los lotes de heparina que se retiraron del mercado estaban contaminados con condroitinsulfato hipersulfatado. Mediante técnicas analíticas sofisticadas se completó la caracterización del contaminante presente en la heparina. Estos estudios también ofrecen una base científica para mejorar las prácticas exploratorias críticas que pueden aplicarse a partir de ahora para monitorizar la heparina, y, por lo tanto, garantizar la seguridad del paciente.

En uno de los trabajos, investigadores del MIT, la FDA y de otras organizaciones analizaron las seis preparaciones de heparina que habían sido relacionadas con las reacciones adversas en pacientes, así como cuatro preparaciones de “control” no asociadas con los eventos adversos. Todas las preparaciones asociadas con las reacciones adversas tenían un contaminante similar al condroitinsulfato hipersulfatado sintetizado químicamente [26].

El otro artículo describe una prueba exploratoria para el condroitinsulfato hipersulfatado y también demuestra que la heparina contaminada con esta sustancia y esta misma

derivada sintéticamente resultan en efectos secundarios en cerdos, similares a los observados en seres humanos. Aseguran que los organismos reguladores disponen ahora de una prueba para detectar la heparina contaminada [27].

Deficiencias en la cadena productiva

“Sostenemos que tenemos una cadena de producción adecuada”, dijo David Strunce, presidente de SPL. Sin embargo, entrevistas realizadas por The New York Times a productores de heparina y comerciantes en varias provincias chinas, así como una visita a un pueblo donde predominan los pequeños talleres familiares que extraen la heparina cruda de intestinos de cerdo, muestran las dificultades que enfrentan los investigadores en su intento de rastrear la cadena de suministros. La imagen que se evidencia es la de una cadena compleja y no muy ordenada [28].

La mayor parte del suministro mundial de heparina tiene su origen en China. En los seis primeros meses de 2007, por ejemplo, el país asiático exportó este producto a 42 países de todo el mundo, según datos de la Cámara China de Comercio. La mayor parte fue a parar a Alemania (13 toneladas); seguido de Francia (11 toneladas) y EE.UU. (10 toneladas) [6].

Sin embargo, el mercado de heparina china se ha vuelto cada vez más inestable durante el último año, a raíz de que una enfermedad de cerdos se ha extendido a través del país, reduciendo los stocks, forzando a algunos agricultores a vender los cerdos enfermos en el mercado y obligando a los productores de heparina a buscar nuevas fuentes de materia prima. Los comerciantes y expertos industriales dicen que incluso las grandes empresas han recurrido a los talleres de las pequeñas aldeas, que son a menudo insalubres y no están regulados [28].

Algunos expertos dicen que alrededor del 70% de la heparina china (para uso doméstico y para la exportación) proviene de las pequeñas fábricas en las aldeas pobres. Una de las mayores áreas de estos talleres es en la provincia costera de Jiangsu, al norte de Shanghai, donde pueblos enteros se han convertido en centros de producción de la heparina [29].

Uno de los proveedores de SPL reconoció que a veces proporcionaba la heparina cruda de su propia manufactura, y en otras ocasiones la ha comprado a las pequeñas fábricas de las aldeas cercanas. El propietario de Ruihua Biochemical en Hangzhou, Hua Ruihua, dice que nunca inspeccionó las pequeñas fábricas. “No somos el gobierno. No tenemos derecho a inspeccionar sus cerdos, los intestinos o las instalaciones”, afirmó.

El propietario de uno de esos talleres, Fan Yinan, dijo: “He vendido a Ruihua varias veces antes, pero desde el pasado mes de septiembre no he tenido intestinos”. Confirmando que “nadie de Ruihua inspeccionó los cerdos o los intestinos” [28].

La FDA realizó una inspección de la planta de SPL en Changzhou y los inspectores encontraron que la planta ya no producía heparina. Si bien no señalaron ningún problema fundamental en las instalaciones, hallaron deficiencias en la manera en que la planta eliminaba las impurezas y en como manejaba los resultados de las evaluaciones que no cumplían con las especificaciones. Según la FDA, también encontraron problemas con la eliminación de los desechos y con el equipamiento [29].

Cuando se tuvo conocimiento de las pruebas específicas para detectar el contaminante, SPL en Changzhou examinó las muestras de material de heparina cruda que llegaron a sus instalaciones y encontró que el material estaba contaminado antes de llegar a su planta [20].

Estos casos de contaminación han llevado precisamente a las autoridades chinas a ordenar que se endurezcan las medidas de seguridad y supervisión en las cadenas de producción de heparina. Para ello obligará a los productores a obtener el ingrediente crudo de la heparina de proveedores registrados oficialmente [25].

Dificultades de la FDA para controlar las plantas de producción en el exterior

El asunto ha vuelto a poner de manifiesto la dificultad que tiene la FDA –y demás agencias reguladoras– para controlar adecuadamente los productos procedentes del exterior, en este caso de China. Después de la retirada de los lotes de heparina contaminada de Baxter, la FDA solicitó a todas las compañías que comercialicen este tipo de fármacos en territorio de EE.UU. que extremen los controles de seguridad. Para ello, estas empresas deberán verificar que los ingredientes del anticoagulante están en perfecto estado mediante los dos nuevos y complejos tests.

Así, por ejemplo, se amplió la retirada de los lotes de heparina en EE.UU. cuando B. Braun Medical retiró lotes de 23 bolsas de infusión hecha con un ingrediente activo que vinieron de la planta de SPL en Changzhou. Las bolsas de infusión son utilizadas por los pacientes hospitalizados que necesitan heparina durante un período prolongado, dijo Karen Riley, un portavoz de la FDA. La compañía B. Braun dice que no han recibido informes de efectos adversos [25].

La FDA admitió que se violaron sus propias políticas al no inspeccionar la planta de China. El Instituto de Medicina, la GAO (Government Accountability Office) e incluso el comité de expertos de la agencia reguladora, habían publicado informes diciendo que la mala gestión y las deficiencias científicas de la agencia, la hacen incapaz de proteger al país contra los medicamentos, productos sanitarios y alimentos peligrosos. El informe de la GAO concluía que la agencia apenas tiene la capacidad para inspeccionar el 7% de las fábricas de fármacos que hay fuera de EE.UU.; que sus inspectores visitaron en 2007 sólo 13 de las 566 plantas chinas, y que tienen problemas de comunicación porque los inspectores no saben chino [30].

La agencia no posee los suficientes recursos para realizar más inspecciones, y la administración Bush no tiene planes para solucionar las dificultades básicas de este problema. El presupuesto de la administración exige un 3% de aumento en los fondos asignados para el 2009, aunque varios expertos sostienen que no es suficiente para seguir adelante con el aumento de los costos [30].

El Congreso, sin embargo, podría finalmente atender las recomendaciones de los expertos, y destinar mucho más dinero. El Senado aprobó una resolución presupuestaria para dar a la FDA un adicional de US\$375 millones, un incremento del 20% respecto de este año. “La FDA necesita una seria infusión de los recursos y un fuerte liderazgo dedicado a la reforma de la agencia”, dijo Henry A. Waxman, representante demócrata de California [30].

Pero esta nueva financiación está lejos de ser garantizada. El Presidente Bush ha amenazado con vetar las partidas presupuestales que van más allá de lo que él ha recomendado, y hay poderosos intereses en el Congreso que también se oponen a una mayor financiación para la agencia [30].

En un editorial del NEJM, Alastair Wood, señala que es más fácil atacar a la FDA que asumir la parte de culpa de cada uno. La prensa, por su parte, frecuentemente informa de las críticas de los legisladores a la agencia sin suministrar un análisis de las votaciones de estos mismos legisladores. El insuficiente presupuesto destinado a la FDA es el escándalo más grande del Congreso, y esta situación debería cambiar de inmediato. Los mismos legisladores no deberían volver a atacar a los empleados de la FDA sin ignorar su propia complicidad. Asimismo, los fabricantes no deberían excusarse en que son inadecuadas las inspecciones de la FDA. Para Wood debe detenerse el juego de “pegar a la FDA” y reclamar un financiamiento apropiado de la agencia [31].

Las inciertas perspectivas del aumento de la financiación han llevado a muchos en el Congreso a considerar un sistema mediante el cual sean las empresas las que cubran los costos de las inspecciones en el exterior. Lo cierto es que los gastos de la agencia ya dependen en gran medida de los pagos que realiza la industria, por ejemplo, los gastos que conllevan la aprobación de nuevos medicamentos. Para Sidney Wolfe, director del grupo de investigación en salud de Public Citizen, las inspecciones a cargo de la industria son “una idea terrible”, ya que llevaría a la agencia a ser más flexible con los que pagan sus sueldos [30].

La EMEA, por su parte, recomienda hacer inspecciones en la cadena de suministro de la heparina y pide una mejor coordinación entre Europa y los organismos internacionales [18].

Referencias:

1. FDA Public Health Advisory. Important Warnings and Instructions for Heparin Sodium Injection (Baxter), February 11, 2008. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/heparin.htm>

2. FDA. Information on Adverse Event Reports and Heparin, April 8, 2008, updated June 16, 2008. Disponible en: http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/heparin/adverse_events.htm
3. FDA. Baxter to Proceed with Recall of Remaining Heparin Sodium Vial Products, February 28, 2008. Disponible en: http://www.fda.gov/oc/po/firmrecalls/baxter02_08.html
4. La FDA encuentra un contaminante en los productos de heparina retirados de Baxter, *HealthDay News / Dr. Tango*, 6 de marzo de 2008.
5. OMS. Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany; Information Exchange System, Alert N° 118, 7 March 2008. Disponible en: http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/Alert_118_Heparin.pdf
6. Alemania también detecta heparina contaminada en el mercado, *El Mundo* (España), 7 de marzo de 2008.
7. Carter Dougherty y Elisabeth Rosenthal, Germans Seek China Tie to Blood Thinner Heparin, *The New York Times*, March 8, 2008.
8. España aumenta el control sobre la heparina tras la alerta en EEUU, *Público.es*, 28 de marzo de 2008.
9. AEMPS. Alerta Farmacéutica. Heparina Chiesi, 7 de abril de 2008. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/docs/notaInfor-heparina_28-03-08.pdf
10. Retiran un anticoagulante contaminado con una sustancia relacionada con reacciones adversas graves en EE.UU. y Alemania. *FACUA.org* (España), 8 de abril de 2008.
11. AEMPS. Actualización de la información sobre la presencia de impurezas en heparinas. *Nota informativa de la AEMPS*, 17 de abril de 2008.
12. AEMPS. Alerta farmacéutica: levantamiento de medida cautelar del producto Clexane (N° ALERTA 08/08). Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/docs/levantamiento-clexane-junio08.pdf>
13. AEMPS levanta la inmovilización de lotes de 'Clexane'(Sanofi-aventis) donde se halló trazas de contaminante. *Europa Press* 18 de junio de 2008.
14. AFSSAPS. Vigilance sur les héparines de bas poids moléculaire - message destiné aux professionnels de santé, *Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé*, 09 avril 2008.
15. MHRA. Low molecular weight heparin - Enoxaparin Sodium (Clexane) pre-filled syringes Class 4 medicines defect information (Caution in Use). April 24, 2008.
16. La FDA identifica heparina contaminada en un total de 11 países. *El Mundo* (España), 22 de abril de 2008.
17. La EMEA recomienda utilizar heparina aunque tenga bajos niveles de contaminantes, *El Mundo* (España), 6 de junio de 2008.
18. AEMPS. Nota informativa actualización de la información sobre la presencia de contaminante en heparinas, 6 de junio de 2008. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/notaInfor-heparina-06-06-08.htm>

19. EE.UU. considera posible fraude detrás de heparina contaminada, *Reuters*, 7 de abril de 2008.
20. La FDA detecta un contaminante en un anticoagulante, *HealthDay*, 19 de marzo de 2008.
21. China halla contaminante en heparina exportada a EEUU, *Reuters*, 20 de marzo de 2008.
22. La FDA confirma la presencia de un contaminante en un tipo de heparina, *El Mundo* (España), 6 de marzo de 2008.
23. EE.UU. identifica el componente que contaminó la heparina fabricada en China, *El Mundo* (España), 26 de marzo de 2008.
24. Gardiner Harris y Walt Bogdanich, Drug Tied to China Had Contaminant, FDA Says, *The New York Times*, March 6, 2008.
25. David Barboza, China Orders New Oversight of Heparin, With Tainted Batches Tied to U.S. Deaths, *The New York Times*, March 22, 2008.
26. Guerrini M, Beccati D, Shriver Z. Oversulfated chondroitin sulfate is a contaminant in heparin associated with adverse clinical events. *Nat Biotechnol* 2008; DOI:10.1038/nbt1407.
27. Kishimoto TK, Viswanathan K, Ganguly T, et al. Contaminated heparin associated with adverse clinical events and activation of the contact system. *New Engl J Med* 2008; DOI:10.1056/NEJMoa0803200.
28. David Barboza y Walt Bogdanich, Twists in Chain of Supplies for Blood Drug, *The New York Times*, February 28, 2008.
29. Walt Bogdanich, Blood Thinner Might Be Tied to More Deaths, *The New York Times*, February 29, 2008.
30. Gardiner Harris, Tainted Drugs Put Focus on the FDA, *The New York Times*, March 17, 2008.
31. Woods AJJ. Playing “kick the FDA”-Risk-free for players but hazardous to public health. *N Engl J Med* 2008;358:1774-5.

Comunicaciones

Declaración de Buenos Aires sobre Ensayos Clínicos y Ética

Buenos Aires, 12 de mayo de 2008.

Los participantes en el primer Taller Latinoamericano de Ética y Ensayos Clínicos (12-13 de mayo de 2008) reunidos en la ciudad de Buenos Aires, Argentina, en Asamblea General declaran que:

- 1) Sólo se justifica la realización de un ensayo clínico si la población sobre la que se realiza podrá beneficiarse de sus resultados.
- 2) Las autoridades de los diferentes países deben exigir a los investigadores de los ensayos clínicos el cumplimiento estricto de la "Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos" (UNESCO, 2005).
- 3) Todos los ensayos clínicos que se lleven a cabo en los diferentes países de América Latina deben registrarse en las agencias nacionales de medicamentos o en entidades competentes creadas para tal fin y los datos fundamentales de los protocolos deben estar accesibles electrónicamente al público.
- 4) En América Latina los protocolos deben ser entregados a las autoridades locales (agencias reguladoras, comités éticos, etc.) en un lenguaje bien escrito, según corresponda, en español, portugués o francés. Si no estuviera bien escrito deberá ser traducido de nuevo por expertos traductores técnicos.
- 5) El consentimiento Informado debe cumplir con los siguientes requisitos:
 - a. La traducción debe ser realizada localmente.
 - b. Personal independiente del ensayo clínico, debe verificar el nivel de comprensión entre los diferentes estratos sociales y étnicos que participen en el ensayo.

- c. Cuando haya participación de población indígena, se debe ofrecer en los idiomas nativos de esas poblaciones.

- 6) Los comités de ética que aprueben la ejecución de los ensayos clínicos deben realizar seguimiento, desde el reclutamiento de participantes hasta la publicación de los resultados. Para ello al aprobar el ensayo clínico se deben especificar las funciones que el comité de ética realizará.
- 7) Las autoridades de salud nacionales deben establecer un registro de los comités de ética autorizados, de los centros de investigación que hayan comprobado su capacidad para realizar ensayos clínicos, así como de los investigadores que hayan demostrado la debida idoneidad para realizarlos.
- 8) Los nuevos medicamentos en investigación en ensayos clínicos deberán ser comparados con los mejores métodos preventivos, diagnósticos y terapéuticos existentes. El placebo sólo puede emplearse cuando no hay procedimientos terapéuticos probados o en forma excepcionalmente calificada cuando este procedimiento sea indispensable.
- 9) Los resultados y hallazgos de los ensayos clínicos deben comunicarse, en un tiempo razonable, a las personas que participan en los mismos, y deben ser accesibles electrónicamente al público a través de las agencias nacionales de medicamentos.
- 10) Condenamos la realización de ensayos clínicos uno de cuyos objetivos sea promocionar la comercialización de medicamentos.
- 11) Para obtener la autorización de ensayos clínicos, la industria farmacéutica debe comprometerse a que si los medicamentos resultan útiles, sean económicamente accesibles a la población y salud pública local.

12) Es necesario iniciar a la brevedad posible, estudios multicéntricos de las Organizaciones Privadas de Investigación (CROs)” que trabajan en América Latina. Se debe obtener información detallada de los beneficios que obtienen, su historial profesional, y los reclamos que han sufrido. Las agencias reguladoras deben publicar electrónicamente los resultados de estos estudios para que otros países conozcan la capacidad y limitaciones de estas empresas.

13) Siguiendo la iniciativa de las revistas médicas más importantes de EE.UU. y de la Unión Europea, se debe exigir a las revistas médicas de América Latina que no publiquen ningún resultado de ensayos clínicos a no ser que los protocolos de los mismos hayan estado accesibles al público desde el principio, ni publicar artículos cuyos autores no declaren posibles conflictos de interés.

14) Los beneficios que obtienen los investigadores que participan en ensayos clínicos deben ser de conocimiento público. La información debe ser específica respecto a cuánto se les paga por paciente que reclutan y por paciente que termina el ensayo, así como también debe especificar todos los beneficios extraordinarios que el investigador obtiene de la industria. Esta información debe formar parte del proceso de Consentimiento Informado.

15) Todas las personas que participan en los ensayos clínicos deben estar cubiertos por seguros que cubran los posibles riesgos que puedan sufrir, y esas pólizas debe pagarlas la industria o CRO que realiza el ensayo. Los seguros deben ser contratados con empresas de reputación nacional o internacional, y los pagos deben ser iguales a lo que la industria pagaría en el país donde se originó el ensayo por daños iguales.

16) En cuanto se descubra que un profesional firma un artículo sobre los resultados de un ensayo clínico escrito por otra persona pagada por la industria o en el que su participación haya sido mínima, el centro académico al que pertenezca debe abrirle un expediente; si fuera miembro de una Organizaciones Privadas de Investigación (CRO)”, la empresa debe ser sancionada y perder el permiso de hacer nuevos ensayos clínicos en el país.

17) Es necesario promocionar que los ensayos clínicos se lleven a cabo por instituciones sin ánimo de lucro, ya sean universidades o en forma colaborativa con el Ministerio de Salud.

18) Se deben extremar los cuidados y controles para que las personas de los niveles más bajos de ingresos y los grupos más vulnerables no participen en ensayos clínicos, a no ser que se beneficien directamente de los posibles resultados de la investigación.

19) Los ensayos clínicos no deben ser objeto de lucro para instituciones, empresas o individuos, sólo pueden realizarse para mejorar e incrementar el arsenal terapéutico que beneficie a la humanidad.

Organizaciones que han suscripto la Declaración de Buenos Aires:

- Acción Internacional para la Salud-Oficina de Coordinación para América Latina (AIS-LAC)
Roberto López-Linares - Coordinador
- Acción Internacional para la Salud-Bolivia (AIS-Bolivia)
Dr. Oscar Lanza - Coordinador
- Acción Internacional para la Salud-Nicaragua (AIS-Nicaragua)
Dr. Leonel Arguello - Presidente
- Asociación Mexicana para el Uso Racional de Medicamentos, A.C.
Dr. Rogelio Fernández – Presidente
- Cátedra de Derechos Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina
Dr. Claudio Capuano - Director
- Centro Universitario de Farmacología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata (CUFAR), Argentina - Centro Colaborador OPS/OMS
Dra. Perla Mordujovich de Buschiazzi - Director
- Comité de Defensa de los Derechos del Consumidor - Bolivia (CODECO)
Rodrigo Urquieta Arias - Coordinador
- Grupo Argentino para el Uso Racional del Medicamento (GAPURMED)
Dr. Luis Castiglioni – Presidente
- International Health Central American Institute Foundation (IHCAI FOUNDATION)
Dr. Mario Tristan, Director-General
- Red Latinoamericana de Ética y Medicamentos RELEM
Dr. Núria Homedes - Coordinador
- Red Latinoamericana y del Caribe de Bioética de UNESCO-Redbioética
Dr. Volnei Garrafa - Presidente del Consejo Director
- Salud y Fármacos
Dr. Antonio Ugalde - Presidente, EE.UU.
Dr. Martín Cañas - Presidente, Argentina
- Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos (Sobrevime)
Dr. Jose Rubén Alcántara Bofim – Coordinador Ejecutivo
- Drug Utilization Research Group, Latinoamérica (DURG-LA)
QF Claudia Vacca – Presidenta

- Centro de Información de Medicamentos de la Universidad de Colombia (CIMUN)
QF José Julián López - Coordinador General
- Fundación Instituto para la Investigación del Medicamento en los Sistemas de Salud, Colombia (IFARMA)
Dr. Francisco Rossi – Director

- Cátedra Unesco de Bioética de la Universidad Nacional de Brasilia
Prof. Volnei Garrafa – Coordinador

Nota de los editores:

- Recomendamos ver la Ventana Abierta de este número del Boletín Fármacos, titulada “Ética y ensayos clínicos” y a cargo de Antonio Ugalde y Núria Homedes, para conocer el contexto en que surge esta Declaración.

América Latina

Colombia: Campañas “educativas” que promocionan medicamentos

El 13 de febrero de 2008 fue publicada en el diario El Espectador la noticia “Anualmente 1.150 niños mueren por enfermedad respiratoria en el país”, que reproducimos a continuación:

“Sólo en Bogotá, durante el 2007, más de 900 personas, entre ellos menores de cinco años fueron hospitalizados por esta misma afección, que puede ser tratada desde sus inicios para evitar complicaciones.

La Cruz Roja Colombiana y Boehringer Ingelheim, iniciaron una campaña de concientización, educación y prevención para mejorar los servicios de salud en las poblaciones del Atlántico, Córdoba, Choco, Antioquia, Arauca, Tolima y Meta, que carecen de este beneficio por su situación de aislamiento, ubicación geográfica o desplazamiento.

Dos de los fuertes de la campaña será la prevención y trata de enfermedades respiratorias aguda y la diarrea aguda, catalogadas como las más frecuentes dentro de estas comunidades.

Para hacer frente a esta problemática tan compleja, la Cruz Roja Colombiana a través de la estrategia: Atención Primaria de Salud, ofrece tres líneas básicas: educación, asistencia y apoyo psicosocial; mientras que Boehringer Ingelheim y su producto Bisolvon, tratarán la enfermedad respiratoria en sus inicios, a las personas que presentan mayor riesgo como: niños y niñas menores de 15 años y adultos mayores.

Boehringer Ingelheim donará a la Cruz Roja Colombiana un Bisolvon Niños por cada cuatro unidades vendidas del producto.”

El Profesor José Julián López Gutiérrez (Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia), nos llama la atención sobre esta noticia en la lista de discusión electrónica Diálogos Farmacéuticos (15 de mayo de 2008).

Si bien la noticia se presenta como una “campaña educativa”, el profesor López Gutiérrez advierte sobre las

indicaciones para las que está aprobada la bromhexina (que Boehringer Ingelheim comercializa como Bisolvon y que se menciona en la noticia). “Lo que me preocupa es que la indicación aprobada en Colombia por el INVIMA es *mucofítico y expectorante*”, y aclara aún más: “esas no son indicaciones sino la acción farmacológica de la bromhexina”. Y continúa: “Las indicaciones para las que se han utilizado y su lugar en la terapéutica son resumidas por MICROMEDEX DRUGDEX de la siguiente manera:

a. La terapia principal en pacientes con bronquitis crónica es la hidratación, humidificación del aire inspirado y antibióticos para el tratamiento de la infección bacteriana. La terapia farmacológica con agonistas beta 2, teofilina, anticolinérgicos y posiblemente los esteroides pueden ayudar a algunos pacientes, pero la prolongación de la sobrevivencia ha sido exitoso solamente con terapia de oxígeno continuo en enfermedad severa (AMA Departamento de medicamentos, 1991). Los agentes mucolíticos tales como la bromhexina o N-acetil cisteína no tienen un papel muy bien definido en el tratamiento de la bronquitis crónica. (*“The mainstays of therapy in patients with chronic bronchitis are hydration, humidification of inspired air, and antibiotics to treat bacterial infections. Drug therapy with beta-2 agonists, theophylline, anticholinergics, and possibly steroids may help some patients, but prolonged survival has been achieved only with continuous oxygen therapy in severe disease (AMA Department of Drugs, 1991). Mucolytic agents such as bromhexine or N-acetylcysteine have not had a well-defined role in the treatment of chronic bronchitis.”*)

b. Las acciones mucolíticas y expectorantes de la bromhexina han sido reportadas como benéficas para algunos pacientes con bronquitis crónica leve o moderada. Usualmente es inefectiva en enfermedad severa. El uso de la bromhexina debe ser considerado en terapias combinadas y en pacientes menos afectados severamente para incrementar la expectoración y posiblemente la capacidad ventilatoria. Sin embargo, esta no reemplaza modos más convencionales de terapia. La adición de bromhexina al formulario de hospital para esta indicación, debe ser justificada si el excesivo costo no es un factor. Investigaciones futuras sobre el uso de altas dosis de bromhexina (72-90 mg/d) tanto en bronquitis moderada o severa parecen garantizarlo. Estudios comparativos adicionales con otros agentes mucolíticos (S-

carboximetilcisteína) son también necesarios, así como estudios que aclaren el potencial beneficio de la combinación de la bromhexina con un antibiótico. (*“The mucolytic/expectorant actions of bromhexine have been reported to benefit some patients with mild or moderate chronic bronchitis. It is usually ineffective in severe disease. The use of this agent might thus be considered in combination therapy and in less severely affected patients to enhance expectoration and possibly ventilatory capacity. However, it will not replace more conventional modes of therapy. The addition of bromhexine to the hospital formulary for this indication might be justified if excessive cost is not a factor. Further studies investigating the use of higher doses of bromhexine (eg, 72 to 90 mg daily) in both moderate and severe bronchitis appear warranted. Additional comparative studies with other mucolytic agents (eg, S-carboxymethylcysteine) are also needed, as are studies to clarify the potential benefits of combining bromhexine with an antibiotic.”*)

c. Para otras indicaciones tales como bronquiectasias, síndrome de Sjögren e infecciones post-operatorias, requieren de estudios controlados para determinar el papel de la bromhexina. El fármaco parece no ser efectivo en otitis media con efusión. (*“For other indications, including bronchiectasis, Sjogren's syndrome, and postoperative infections, additional controlled studies are needed to determine the role of bromhexine. The drug appears ineffective in otitis media with effusion.”*)

“Sin embargo, Boehringer Ingelheim aparece como salvador y tratará la enfermedad desde sus inicios. Nada más irresponsable y cuyo principal objetivo, obviamente, es incrementar las ventas de Bisolvon, por una causa «noble». Es preocupante la pasividad de nuestra entidad regulatoria ante estas situaciones que atentan contra la promoción de medicamentos”, concluye López Gutiérrez.

En la misma línea, el Profesor José Gilberto Orozco Díaz (Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia) apunta (16 de mayo) que durante varias semanas ha oído en la emisora Caracol “esta misma propaganda disfrazada de educación y de labor «noble»”, según la cual, por cada cuatro frascos de Bisolvon que vendan darán en «donación» otro. Y nos comenta que también han dado a conocer los resultados de tan «noble» campaña: “donaron” varios miles de frascos de Bisolvon. Es decir, “con esta campaña ya vendieron los mismos miles de frascos que «donan». “Frascos que «donados» o comprados servirán poco a la salud de quienes los consuman (me atrevo a decir que nada). Otro resultado importante, no mencionado, es que se ha abonado el terreno para próximas ventas”, concluye Orozco.

Según la información brindada por la cadena Caracol (en horas de la mañana del 16 de mayo de 2008) se donaron 180.000 frascos; es decir, de enero a abril de 2008 se vendieron 720.000 frascos en Colombia. El costo de cada frasco es de 9.800 pesos colombianos [alrededor de US\$5] (precio de venta en mostrador en una droguería de cadena). Desde una lectura de costo-beneficio, la sociedad colombiana ha “invertido” 7.056.000 millones de pesos

colombianos en compras de Bisolvon MR durante los cuatro primeros meses de este año, para obtener un beneficio que podríamos decir que es “cero” en la disminución de la morbi-mortalidad por infección respiratoria aguda. Orozco destaca que durante ese periodo, según datos de la Secretaría de Salud de la ciudad de Bogotá, murieron 60 personas en esta ciudad por complicaciones de infecciones respiratorias agudas, en su mayoría niños (muchos de ellos seguramente desnutridos y con dificultades para el acceso oportuno a los servicios de salud). No solo no se ganó nada en costos de atención médica, sino que además se dejó de invertir ese dinero en identificar y tratar oportunamente a las personas que lo necesitaron.

“Con el supuesto objetivo de disminuir morbimortalidad por infección respiratoria aguda –continúa Orozco– se aprovechan de varias cosas: 1) de la existencia de un problema real y sentido como lo es la morbimortalidad por la infección respiratoria aguda, 2) de la imagen de una institución como la Cruz Roja (que no sabemos cómo se presta para esto), 3) del prestigio, reconocimiento e ignorancia en el tema de medicamentos de los periodistas que la ayudan a promover, quienes seguro tienen algún incentivo económico para participar –es justo que reciban sus honorarios–, tal vez si conocieran la verdadera utilidad de este medicamento y los resultados reales de esta campaña (poco en salud, mucho en publicidad y ventas) algunos de ellos no se prestarían para esta campaña publicitaria disfrazada de educación y donación, y 5) se aprovechan en fin, de la confianza que tienen los colombianos en los medios de comunicación, en los cuales se presenta publicidad de medicamentos, nutracéuticos y otros, disfrazada de noticia o de información científica equilibrada e independiente; los llamados publipreportajes son un ejemplo descarado de ello.”

“Habrá más que decir, por ejemplo que la campaña también ha servido para ayudar a medicalizar el manejo del resfriado común y a crear una ligazón entre el nombre de un medicamento con una serie de síntomas, para los cuales poco o nada sirve”, sostiene. Lo que es más grave es que desvía la atención de la sociedad de los problemas centrales relacionados con la morbi-mortalidad por infección respiratoria aguda (desnutrición, pobreza, falta de acceso a los servicios de salud) y la dirige al consumo de medicamentos, como si esta fuese la solución.

Al igual que López Gutiérrez, se pregunta por la labor del INVIMA. Y además pregunta: “¿Dónde está la ética?, ¿Dónde están los defensores de los consumidores y dónde estamos los profesionales de la salud y sus agremiaciones? ¿Dónde está la academia?”

México: Publicidad de medicamentos en medios masivos de comunicación

Contribución del Dr. José F. Rivas Vilchis, Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Ciencias de la Salud, para Boletín Fármacos.

La industria farmacéutica destina ahora un porcentaje importante de su presupuesto para publicidad a la inserción de mensajes en medios masivos de comunicación. En periódicos es común encontrar notas informativas que destacan problemas de salud para los cuales tiene una empresa farmacéutica una “solución”. En tiempos recientes se han destacado publicitariamente los siguientes problemas de salud: osteoporosis, disfunción eréctil, alteraciones del metabolismo de lípidos e hipertensión.

Si se observan las listas de IMS de los medicamentos *top* en ventas se encuentra en forma evidente una correspondencia con las enfermedades o trastornos que son destacados en notas informativas en periódicos o televisión.

Ahora es frecuente que en los llamados horarios *triple A* de la TV mexicana [horario de mayor audiencia] que está dominada por dos grandes cadenas Televisa y TV Azteca se presenten mensajes publicitarios de la industria farmacéutica que podemos catalogar en tres grupos:

1. Imagen de empresa: Pfizer, AstraZeneca, Bayer, etcétera destacan que realizan investigaciones “para desarrollar productos para el bienestar de pacientes mayores, niños, mujeres” y que siempre se encuentran en un “estado de preocupación constante por nuestra salud”.
2. Publicidad directa: ejemplo, una actriz mexicana (que vende un estereotipo de mujer “liberada” afirma en la pantalla de TV “la disfunción eréctil es un problema de dos, platica con tu pareja” consulta a tu médico por la solución que tiene Bayer (Levitra). para los problemas de erección.
3. Notas supuestamente informativas que son pasadas al aire en la TV por periodistas: una de las más recientes destacó “la gravedad y la elevada frecuencia en México del trastorno bipolar, que después fue acompañada de mensajes publicitarios directos de AstraZeneca. Inclusive está nota fue el encabezado del noticiero nocturno de Televisa que es el que tiene mayor audiencia en ese horario.

De esta manera medicamentos de prescripción son publicitados directamente a la población para que ejerzan sobre el médico algo que podemos llamar una *presión prescriptiva* o inclusive se fomente la autoprescripción, dado que en México la mayor parte de medicamentos son vendidos sin prescripción médica (*receta* en la jerga mexicana). Así la industria farmacéutica en su operación en México tiene como uno de sus objetivos fundamentales promover la compra de medicamentos de prescripción como medicamentos *over-the-counter*.

El sector industrial mexicano, en especial la industria farmacéutica, los medios de comunicación, la industria alimentaria se han opuesto a la reformulación de las leyes mexicanas respecto a los medios de comunicación y la publicidad. Además, la industria farmacéutica que opera en México se encuentra muy lejos de la autoaplicación de un código de ética.

Paraguay: Preocupación por publicidad indiscriminada de medicamentos

Resumido por Boletín Fármacos de: ABC (Paraguay), 15 de mayo de 2008.

Directivos de la Cámara de Farmacias del Paraguay (Cafapar) expresaron su preocupación ante la publicidad indiscriminada de algunos medicamentos, que no son de venta libre y se ofrecen a precios mucho más bajos que lo estipulado para la venta, los cuales se ofertan mediante promociones de dos por uno.

“Queremos alertar a la población a que no se dejen inducir por estas ofertas porque estos medicamentos son broncodilatadores, son antiespasmódicos y cada uno con la consecuencia que pueden acarrear”, expresó Beatriz Svetliza, titular de la Cafapar.

Lamentaron, igualmente, que las autoridades sanitarias no estén haciendo cumplir las pocas leyes que rigen al comercio farmacéutico. Comentaron que ya informaron de esta situación al Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, al Ministerio de Industria y Comercio; además de remitir una nota a los laboratorios cuyos productos se encontraban en las ofertas.

Según señalaron, el MIC se mostró interesado en el tema y conjuntamente estarían realizando una campaña de comunicación sobre los peligros de la automedicación. “Hacemos un llamado a la ciudadanía, que no se dejen impresionar por estas cosas, que el medicamento debe ser recetado por el médico y orientado por el farmacéutico”, expresó Svetliza.

Esperando un código

La titular de la Cafapar comentó igualmente que desde hace 8 años están esperando el tratamiento del código sanitario y la ley de distancias entre farmacias, que regirán de una manera más estricta el comercio farmacéutico. Expresaron que mediante la ley de distancias se podría evitar la polución de farmacias y el mercado negro de los medicamentos.

Europa

España: Bayer no tuvo que pagar compensaciones por Lipobay (cerivastatina)

Editado por Boletín Fármacos de: Emilio de Benito, Bayer sale indemne del escándalo del fármaco Lipobay en España, *El País* (España), 19 de abril de 2008.

En 2004, tres años después de su retirada del mercado, la compañía reconoció que había pagado en el mundo más de €1.000 millones en indemnizaciones a posibles afectados por Lipobay (cerivastatina). Pero ni uno sólo de ellos llegó a España. “Todos los procedimientos judiciales [siete, según la propia compañía] los ha ganado Bayer o se han

sobreseído”, declaró el portavoz de la filial española de la compañía.

El fármaco Lipobay, un tratamiento contra el colesterol de Bayer, era consumido en España por 200.000 personas cuando se retiró del mercado por sus efectos adversos. El Subdirector de Seguridad del Medicamento de aquel momento, Ramón Palop, dijo que se habían detectado 56 casos de rabdomiólisis e incluso se habló de cuatro posibles muertes asociadas.

El Congreso instó al Gobierno a hacer un seguimiento especial de los posibles afectados, pero éste se limitó a los controles rutinarios de los médicos de cabecera, según han admitido portavoces del Ministerio de Sanidad.

Una de las posibles afectadas, Ana Fenoy, ha llevado su batalla hasta la Audiencia Nacional, sin resultado. A pesar del certificado médico que lo acredita, la Sección Cuarta de lo Contencioso Administrativo indica que “no puede considerarse acreditada la ingesta por parte de la recurrente” del Lipobay y el Lopid, un fármaco que agravaba los efectos adversos del primero.

Fenoy ha decidido no recurrir la decisión judicial. “La culpa es del sistema judicial español, que para las negligencias exige que se demuestre una relación causa-efecto directa”, dice su abogado.

España: Los miembros de “No Gracias” avivan el debate sobre la relación con la industria

Editado por Boletín Fármacos de: Isabel Perancho, Crece la demanda de registros públicos para hacer transparente la relación con la industria, *El Mundo* (España), 3 de mayo de 2008.

Carlos Ponte, jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Central de Asturias, en Oviedo, rompió hace seis años sus relaciones con la industria. “Sí, he ido alguna vez financiado por un laboratorio a un congreso, pero ahora cuando quiero hacer algún curso me lo pago yo, aunque los costes son altos”, explica.

Su colega Juan Gervás, médico de atención primaria del centro de salud de Canencia de la Sierra y profesor de la Universidad Autónoma de Madrid, ha ido más allá a la hora de evitar el contacto directo con las empresas sanitarias. En 1974, apenas un año después de empezar a trabajar, dejó de recibir en su consulta a los visitantes médicos.

“No me aportan nada desde el punto de vista profesional, me obligan a perder tiempo y generan relaciones no deseadas”, justifica. Su consulta es un modelo de limpieza. “No hay nada que provenga de los laboratorios, ni bolígrafos, ni alfombrillas para el ratón del ordenador, ni calendarios...”, asegura.

Nuevo esquema

Ambos son miembros destacados de la plataforma “No gracias”, una iniciativa constituida por profesionales de la salud y del sistema sanitario que se presentó en sociedad el 26 de marzo de 2008. En apenas un mes, más de un millar de médicos ha enviado correos con firmas en apoyo de la propuesta: “Plantear un nuevo esquema de relaciones que sean transparentes y más equitativas, pensando en el interés del paciente”, subraya Ponte.

España ha sido uno de los últimos países en sumarse a un movimiento que surgió hace años en EE.UU. y que se ha ido expandiendo por todo el mundo como respuesta al complejo entramado de intereses y a la extendida cultura de patrocinio que impera en el sector de la salud.

“En Reino Unido, el 15% de los médicos generales no recibe a los visitantes. Aquí es algo insólito”, dice Gervás. En España es todavía difícil visualizar cualquier actividad médico-científica en la que las compañías farmacéuticas y de tecnología sanitaria no estén presentes. De hecho, sufragar la mayoría de ellas. “El 90% de las reuniones científicas no se celebraría si no existiera esta financiación”, reconoce Rogelio Altisent, Presidente de la Comisión Central de Deontología de la Organización Médica Colegial.

Lo cierto es que la formación continuada de los profesionales que trabajan en el sistema nacional de salud está casi exclusivamente en manos del sector industrial. ¿Se puede garantizar así la autonomía del facultativo? Para Carlos Ponte, la respuesta es un “no” rotundo. Y la responsabilidad de la situación recae en la propia administración sanitaria. “No se hace cargo de la formación de su personal y no parece que haya mayor interés en dar pasos en este sentido”, lamenta Altisent. “La dejación es absoluta”, asiente Gervás.

En medio se encuentra el profesional, que se debate entre la inercia, la complacencia y, últimamente y aún de forma minoritaria, la rebeldía. De hecho, como indica Gervás, la responsabilidad del actual juego de relaciones, calificadas de “incestuosas” en ciertos casos, entre la industria, la Administración, los médicos e, incluso, más recientemente los colectivos de pacientes, no recae en exclusiva sobre las empresas del sector sanitario.

Todos culpables

“Los profesionales somos víctimas, aunque no inocentes, y también culpables. Algunos denominados expertos médicos manipulan de forma mucho más eficaz que los representantes de los laboratorios. Para muchos, renunciar a la relación con estas empresas representaría perder un tipo de vida. No atender a los visitantes implicaría no recibir libros, ni suscripciones a revistas, ni ir a congresos. Es decir, romper el acceso a lo que se considera normal. De hecho, la industria se ha visto, a veces, forzada a entrar en un juego que no le gusta: le pueden bloquear la prescripción de un producto si no financian un congreso”, afirma el representante de “No gracias”.

Las sociedades científicas y organizaciones profesionales tampoco se libran de sus dardos. “Soy miembro de tres y

prácticamente no me llega un documento ni un libro de los que publican, ya que todos se canalizan a través de los visitantes de los laboratorios”, afirma.

El alto precio de los congresos también es objeto de crítica: las inscripciones pueden llegar a costar €600, sin contar el viaje ni el alojamiento. “Hay residentes que quieren adherirse a la plataforma, pero se rehusan porque dicen que no pueden pagarse ellos mismos la asistencia a estas reuniones”, agrega Ponte.

La iniciativa “No gracias” es la demostración más contundente de que algo está cambiando en el sentir general de la familia sanitaria. Sobre todo tras la reflexión generalizada sobre el verdadero alcance de estas relaciones que propiciaron los escándalos por las muertes asociadas al uso de fármacos como el rofecoxib (Vioxx) o la cerivastatina (Lipobay).

Tras estos hechos han sido numerosas las organizaciones profesionales y científicas, revistas médicas, universidades y hasta laboratorios que han revisado a nivel internacional la ética de sus actuaciones e interrelaciones. Como señala Julián Zabala, Director de comunicación de Farmaindustria, la patronal que aúna a los laboratorios españoles, “en algunos casos se habla de una industria farmacéutica que ya no existe. Las relaciones han cambiado de forma espectacular, aunque arrastramos los clichés de hace años”.

Farmaindustria optó hace tiempo por la autorregulación para supervisar la idoneidad ética de sus actividades. En breve dará a conocer un documento que amplía las recomendaciones recogidas en su “Código de Buenas Prácticas para la Promoción de Medicamentos” y profundiza en los contactos con los profesionales. “El objetivo es darles transparencia, que siempre que se produzcan se justifiquen con el objetivo que se pretende alcanzar, que consten por escrito y que si hay contraprestación económica, sea razonable”, explica José Zamarriego, Director de la Unidad de Supervisión Deontológica de Farmaindustria.

Esta institución ha verificado en los últimos cuatro años más de 7.000 eventos organizados por los laboratorios. El resultado de este trabajo de autorregulación han sido 6.000 acciones preventivas para evitar infracciones del código y 56 denuncias.

¿Existe entonces espacio para relacionarse con las empresas del sector sanitario sin riesgo? Para Gervás sí, si la relación es transparente, proporcional e independiente. “Debería explicitarse siempre antes de dar una conferencia, participar en la elaboración de un libro o de una guía”, ejemplifica.

De hecho, esta costumbre empieza a cundir al otro lado del Atlántico: la primera diapositiva que muestran los ponentes participantes en un congreso es la declaración de los denominados conflictos de interés, es decir, de las posibles colaboraciones y remuneraciones que han podido percibir de alguna compañía. Se supone que así la audiencia tiene información para poder decidir si los argumentos y

opiniones del experto pueden haber recibido algún tipo de influencia.

Crear registros públicos en las sociedades científicas y organizaciones profesionales en los que se expliciten las relaciones entre profesionales y empresas con nombres es otra de las fórmulas que se barajan para evitar riesgos.

Y sobre todo buscar cauces independientes para que el médico se forme y reciba información lo más objetiva posible. Los miembros de “No gracias” y otros profesionales defienden reforzar los denominados boletines farmacoterapéuticos, documentos elaborados por médicos y farmacólogos que revisan la eficacia de medicamentos y otros tratamientos al margen del influjo de intereses comerciales. “Varias comunidades autónomas los editan pero carecen de medios y recursos”, reconoce Ponte. Su poder de penetración es ínfimo frente al de las nutridas redes comerciales de los laboratorios.

Equilibrar las fuerzas a la hora de informar es precisamente el objetivo de la insólita iniciativa que acaba de arrancar en varios centros de salud de Cáceres. Con el aval de la Subdirección General de Farmacia de la Consejería de Salud de Extremadura se está formando a un grupo de 24 visitantes médicos independientes de la industria para contrarrestar la información de ésta. “Se trata de que los profesionales sepan distinguir la “buena mesa” de la “cocina basura”, es decir, de la información sesgada e interesada”, señala Luis Palomo, responsable de este Programa de Formación en Práctica Clínica Basada en la Evidencia.

Internet, punto de encuentro del movimiento de “rebeldía” médica

El bolígrafo promocional con el logotipo de un medicamento no es más que la punta del “iceberg” de la cadena de acciones comerciales con las que la industria sanitaria se acerca a los profesionales: invitaciones para asistir a congresos con los gastos pagados, que incluyen estancia en hotel, cenas y comidas; suscripciones a revistas científicas; libros y documentos de medicina gratuitos. Rechazar la nimia dádiva para la escritura es toda una declaración de intenciones.

Esta es una de las banderas que enarbola la organización estadounidense “No free lunch” (No a las comidas gratis), la pionera y más radical a nivel mundial a la hora de exigir mayor transparencia en las relaciones entre los profesionales sanitarios y las empresas del sector de la salud.

Una de sus propuestas más provocativas es precisamente la de conceder una amnistía a todos los “bolis” patrocinados y, para ello, sugiere a los sanitarios que los envíen a la organización, que los canjea por otros que exhiben su logotipo. Los primeros se reciclan enviándolos a una organización no gubernamental.

La iniciativa “No free lunch” es el germen de un movimiento que empieza a dar muestras de madurez. Existen otras similares en EE.UU. (“Ban the Bags”, para prohibir la distribución de canastillas en las maternidades) y

el resto del mundo: “No free lunch-UK” en Reino Unido, “No grazie, pago io” (No gracias, pago yo) en Italia o “No gracias” en España. Internet es el punto de encuentro y el escenario de esta creciente corriente de rebeldía contra la excesiva presencia de las compañías farmacéuticas y de productos sanitarios. Otros proyectos que van ganando popularidad son los de “Healthy Skepticism” (Escepticismo saludable), una organización no gubernamental australiana que difunde información independiente; la del Center for Medical Consumer, que publica “HealthFacts”, un boletín mensual con evaluaciones críticas sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos, o la de la Asociación para la Formación Médica Independiente (AIME, sus siglas en inglés), que edita otro sin patrocinio de la industria. En Francia, la revista *Prescrire* se hace eco de las informaciones enviadas por médicos que reciben a los comerciales farmacéuticos y evalúan la calidad de los contenidos que ofrecen. Después develan qué datos no están avalados por la ciencia.

La realidad es que el médico no tiene a su disposición muchas fuentes independientes de información terapéutica. Y las pocas que existen, muchas veces están en inglés. “Es cierto que si la información no te la da la industria te la tienes que buscar tú, pero puedes hacerlo; y con facilidad”, opina Juan Gervás. Luis Palomo, firmante igualmente de la plataforma “No gracias”, tampoco actualiza sus conocimientos a través de la literatura que le ofrecen las compañías farmacéuticas. También decidió dejar de recibir a sus visitantes. Reconoce, no obstante, que actualmente el profesional se enfrenta a un exceso de información que hace “impensable que por sí sólo sea capaz de desentrañar la que realmente le puede ser útil”. Por eso aboga por institucionalizar la figura de los visitantes médicos independientes para que ofrezcan a los facultativos contenidos libres de sospecha. “Por encima de cualquier información escrita y cualquier boletín, se ha demostrado que lo más eficaz a la hora de difundir información son los encuentros “vis a vis”, subraya.

La paradoja del programa formativo que se desarrolla bajo su supervisión en el área de salud de Cáceres es que se financia con fondos de la propia industria farmacéutica. El Servicio Extremeño de Salud ha dado apoyo a estas acciones a través del capital destinado a fomentar el uso racional del medicamento, un programa que se mantiene con las aportaciones de Farmaindustria.

Límites más estrictos

Numerosas organizaciones profesionales y académicas han marcado en los últimos años los límites que sus miembros no deberían cruzar:

- Asociación Americana de Facultades de Medicina. La organización que representa a 129 escuelas de Medicina de EE.UU. ha propuesto esta misma semana prohibir que los laboratorios y empresas de tecnología ofrezcan ágapes, regalos, viajes y remuneraciones por redactar artículos a sus médicos, profesores y estudiantes. Varias universidades se han declarado “Pharmafree” (Libre de empresas farmacéuticas).

- Consejo de Colegios de Médicos de España. En 2006 aprobó una declaración ética aconsejando explicitar los patrocinios recibidos e instando a la declaración voluntaria de intereses.
- Sociedades médicas. Las españolas de Cardiología y la de Ginecología han elaborado marcos éticos. Piden ejercer la autocritica a la hora de aceptar atenciones comerciales.

España: Un juez declara ilegales los incentivos a los médicos por recetar medicamentos genéricos

Editado por Boletín Fármacos de: Un juez declara ilegales los incentivos por recetar medicamentos, *El Global* (España), 18 de mayo de 2008.

El conflicto se inició en el año 2006, cuando el sindicato Uscal (Unión Sindical de Castilla y León) presentó en el Juzgado de lo Contencioso-Administrativo nº 2 de Valladolid una demanda contra la orden que permitía a la Sanidad de Castilla y León (Sacyl) establecer los denominados “objetivos estratégicos”, que incluían la posibilidad de incentivar con un máximo de €2.600 a los médicos que recetaran más genéricos.

Ahora, un fallo del Tribunal Superior de Justicia de esa Comunidad Autónoma (TSCL) corrobora lo que ya había dicho la Sala de lo Contencioso-Administrativo, asegurando que los médicos deben tener libertad para prescribir los fármacos que consideren más convenientes, “sin estar sometidos a presiones o promesas de premios o incentivos económicos”.

Uscal pide entonces que se ejecute el fallo del TSCL, que en la práctica supondría que los médicos beneficiados devolvieran las primas que ganaron. En 2006, único ejercicio afectado por la sentencia, se estaría hablando de un total de €2,3 millones como pago de los objetivos cumplidos, en realidad, durante el ejercicio anterior. Pero en el año 2007 han sido más los médicos y mayores los incentivos: hasta €2,6 millones para un total de 1.020 facultativos de toda la comunidad.

El argumento que el sindicato empleó para presentar la demanda contra la norma de Sacyl es doble. Por un lado, uno estrictamente jurídico: el de que la Junta de Castilla y León invade competencias al primar unos medicamentos sobre otros, un criterio que para el demandante, citando artículos recogidos en la Ley del Medicamento, es estrictamente estatal. Desde un punto de vista sanitario, la Uscal asegura además que no todos los fármacos de la misma familia cumplen la misma función.

El argumento industrial, que resalta que prescribir genéricos beneficia fundamentalmente a las compañías que los producen y comercializan, también ha sido aceptado por el TSCL. La tesis del ahorro económico que suponen las Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG) no le convence al Sindicato, puesto que en muchas ocasiones,

dice, “el medicamento con marca comercial es incluso más barato que el genérico.”

Francia: Investigación sobre promoción irresponsable de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Promoción irresponsable de medicamentos: Revelaciones en Francia, *Consumers International*, 2 de abril de 2008.

Una investigación del grupo francés de consumidores Unión Fédérale des Consommateurs-Que Choisir (UFC-QUE CHOISIR - <http://www.quechoisir.org/>) [a] ha estimado que entre 2002 y 2006 se ha gastado €1.000 millones como consecuencia de la prescripción de medicamentos de marca en lugar de genéricos. El grupo afirma que esta colosal apropiación indebida es el resultado de la presión de la industria sobre los médicos.

La promoción irresponsable de medicamentos es una vieja preocupación del movimiento de consumidores. Los más recientes informes de Consumers International, como “La salud patentada” y “Drugs, Doctors and Dinners”, han puesto de manifiesto las tácticas que las compañías farmacéuticas están utilizando para influir en los hábitos de prescripción de los médicos y explotar las lagunas en las regulaciones que la mayoría de los países usan para prevenir la publicidad directa de medicamentos a los consumidores. Sin embargo, mientras las prácticas son cada vez más conocidas, para muchos será un choque descubrir el impacto que esta promoción puede tener en los presupuestos de salud.

El impacto financiero

La primera fase de este estudio fue divulgada en septiembre de 2007 y puso de manifiesto que la prescripción sistemática de nuevos medicamentos de marca en lugar de medicamentos genéricos para el tratamiento de tres dolencias -trastornos gastro-esofágico, artritis y presión arterial- costó €660 millones al sistema sanitario francés.

Más recientemente, una segunda fase del estudio se centró en otro conjunto de medicamentos: anticoagulantes y agentes antiplaquetarios que se utilizan en la prevención de ataques cardiovasculares.

En conjunto, las dos fases del estudio indican que durante el período de cuatro años, de 2002 a 2006, se podrían haber ahorrado un total de €1.000 millones. Esta cifra sólo se refiere a los cinco tipos de fármacos incluidos en el estudio, que representan el 14% de todas las prescripciones realizadas por los médicos generales.

Hechos y cifras

La segunda fase del estudio analizó en particular el fuerte aumento -un 88% entre 2002 y 2006- en el gasto de los anticoagulantes y los agentes antiplaquetarios. Argumentó que en Francia esto se debe principalmente a la prescripción de un medicamento llamado Plavix (clopidogrel bisulfato), el segundo fármaco más prescrito en todo el mundo.

Se encontró que en un número significativo de casos, la versión genérica más barata de aspirina de baja dosis (llamada Protect) podría haber sido prescrita en lugar de Plavix.

UFC-QUE CHOISIR señaló que sólo en 2002, las autoridades sanitarias detectaron que el 50% de las recetas de Plavix son innecesarias o están mal prescritas. Esto significa que los €70 millones por año o €350 millones para el período que abarca de 2002 a 2006 podrían haberse ahorrado.

La influencia de la industria y el rumbo de la prescripción

En su estudio, UFC-QUE CHOISIR también destaca las revelaciones de dos informes independientes publicados recientemente por el Tribunal de Cuentas y la Inspección General de Asuntos Sociales (IGAS), y encontró que los resultados de las fases uno y dos de su propio estudio fueron consistentes con las de los otros dos informes.

Estos hallazgos sustentan los reclamos de UFC-QUE CHOISIR respecto a que los métodos de prescripción de los médicos “están muy influenciados por la industria farmacéutica y de que la industria farmacéutica influye en la prescripción estos comportamientos en particular a través de representantes de ventas que visitan los médicos”.

UFC-QUE CHOISIR argumenta que la información suministrada a los médicos durante las visitas de los representantes de ventas nunca puede ser objetiva y apunta a la investigación independiente de la red de salud y revista Prescrire y su Observatorio de Visitas Médicas en el período que va desde 1991 a 2006.

Esta investigación ha puesto de manifiesto que la presión ejercida por la industria de medicamentos en Francia es mayor que en cualquier otro lugar de Europa. El informe IGAS destacó el hecho de que Francia había una increíble cantidad de 22.702 representantes de ventas en el año 2005 o un representante de ventas de la industria farmacéutica por cada nueve médicos. Esto es el doble que en Inglaterra o Alemania, y cuatro veces más que en los Países Bajos. IGAS calcula que el costo anual de la industria es el equivalente a €25.000 por médico.

En Francia, todo el poder de ventas está dirigido a los médicos, debido a que a los vendedores de las farmacéuticas sólo se les permite visitar a los médicos y no a los farmacéuticos ni mayoristas distribuidores de medicamentos. Sin embargo, UFC-QUE CHOISIR también tomó nota de una nueva y preocupante tendencia según la cual la industria farmacéutica está tratando de eludir los médicos y llegar a los consumidores y pacientes directamente.

Objetivos de la campaña de UFC-QUE CHOISIR

La organización está llamando al Ministerio de Salud para que emprenda una reforma radical en la política de medicamentos y el suministro de información a los médicos en Francia. La asociación lamenta la falta de reacción del

Ministerio de Salud o su respuesta a estos informes, publicados recientemente.

También se cuestiona la eficacia y la credibilidad de los médicos que reciben la capacitación y / o educación continua, debido a que el 90% de estas actividades están financiadas por la industria farmacéutica como se prevé en las nuevas leyes de salud pública.

También está preocupada por la falta de formación en farmacología de los médicos. Con sólo 80 horas de estudio dedicadas a la farmacología, Francia ocupa el último lugar en Europa en materia de educación en este campo.

La organización francesa propone reequilibrar la información a los médicos a través de una iniciativa, que requiere que las autoridades del gobierno proporcionen una información más objetiva y, al mismo tiempo, se ponga freno a las prácticas de las compañías farmacéuticas.

UFC-QUE CHOISIR quiere que los vendedores de la industria farmacéutica sean reemplazados con la creación de un organismo público de 1.700 médicos visitantes bajo la autoridad de la Alta Autoridad para la Salud (HA).

El costo anual de esta medida se estima en €200 millones y podría ser financiado estableciendo impuestos al marketing farmacéutico.

Por el momento, hasta que estas medidas se adopten, UFC-QUE CHOISIR ha hecho un llamado a un “inmediato término de la promoción de medicamentos”. Esto se refiere al fortalecimiento de las siguientes dos medidas ya existentes:

- El aumento de los impuestos sobre la promoción de medicamentos
- Una reducción en el número de visitas a los médicos por los vendedores de las compañías en el caso de los más problemáticos tipos de medicamentos.

En Francia, el estudio ha atraído mucho la atención de los medios. Sin embargo, queda por ver si las medidas propuestas por UFC-QUE CHOISIR se adoptarán y si serán suficientes para resistir la embestida de la industria farmacéutica en su búsqueda, cada vez mayor, de hacer más dinero a través de los medicamentos de venta con receta.

Nota de los editores:

- a. El estudio se titula “Prescription des médicaments. Analyse des dépenses de médicaments remboursables suite à une prescription de ville” y se puede consultar en la web del grupo de consumidores (<http://www.quechoisir.org>), al igual que otra serie de estudios sobre medicamentos que también están disponibles.

Unión Europea - Francia: Denuncian que Sanofi-Aventis obstruye investigación sobre prácticas monopólicas

Resumida por Boletín Fármacos de: La Comisión Europea investiga a Sanofi por obstrucción, *Pm Farma* (España), 6 de junio de 2008.

La Comisión Europea ha abierto una investigación formal bajo las reglas de procedimiento antimonopolios del Tratado de la Comunidad Europea, en base a si la farmacéutica francesa Sanofi-Aventis obstruyó ilegalmente una inspección de sus instalaciones en enero. Los procedimientos se centran en el rechazo de la compañía a dejar que los inspectores examinen y copien documentos importantes hasta que las autoridades francesas emitieran una orden de registro nacional.

Otros fabricantes de fármacos investigados a principios de año, con respecto a establecer si se habían utilizado tácticas anti-competitivas para evitar o demorar la entrada de copias genéricas de fármacos al mercado, fueron Pfizer, Merck & Co, Johnson & Johnson, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Sandoz (la unidad de genéricos de la farmacéutica suiza Novartis) y Teva.

La Comisión afirma que, entre el 15 y el 18 de enero, sus oficiales acompañados por las contrapartes de la autoridad competente francesa, inspeccionaron las oficinas centrales de Sanofi-Aventis en Francia.

La regulación 1/2003 sobre la implementación de las reglas de competencia del Tratado de la Comunidad Europea de la Unión Europea, autoriza a la Comisión a buscar archivos de las compañías y sacar copia de los documentos durante inspecciones no anunciadas. A cambio, las compañías tienen la obligación de cumplir con las decisiones de la inspección de la Comisión y cooperar con los inspectores, en particular presentando documentos identificados durante la investigación y permitiendo a los oficiales de la Comisión que saquen las copias que sean requeridas.

Por su parte, Sanofi-Aventis ha tratado de minimizar el tema diciendo que solamente hubo un documento involucrado - relacionado con un litigio en los EE.UU.- y que éste ya ha sido entregado a la Comisión. Añadió que siempre ha intentado cooperar con la Comisión y que lo argumentaría así en los procedimientos formales.

No hay un plazo estricto para completar los requerimientos antimonopolistas. Su duración depende de un número de factores, incluyendo la complejidad de cada caso, el grado al cual las empresas involucradas cooperan con la Comisión Europea y el ejercicio de los derechos de defensa

Unión Europea: Resultados de la consulta sobre Información Dirigida al Consumidor (DTC)

Editado por Boletín Fármacos de: Carlos B Rodríguez, La información DTC de la industria sigue sin cuajar, *El Global* N° 386 (España), 1 de junio de 2008.

Casi la mitad de las 192 organizaciones o personas vinculadas al ámbito sanitario europeo que han participado en la consulta sobre la Información Dirigida al Consumidor (conocida como DTC, por sus siglas en inglés), lanzada por la Comisión Europea el 5 de febrero de este año, creen 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.

La propuesta de crear un sistema mixto parecía haber dado con la solución al conflicto que más enfrentaba a las asociaciones de consumidores con las autoridades comunitarias. No obstante, los resultados de la consulta indican que no sólo los usuarios tienen serias dudas sobre el papel de informadores que podrían asumir las compañías farmacéuticas. Las sospechas también son numerosas entre las instituciones y empresas que cubren los gastos de medicamentos y los profesionales sanitarios. Frente a ellos, los medios de comunicación consultados, además de las propias empresas, son los principales valedores de la información DTC de la industria farmacéutica.

Cabe resaltar que un 14% de los encuestados cree que las compañías podrían ser una buena fuente de información, pero sólo si se clarifica mejor la distinción entre información y publicidad, cuya prohibición se mantendrá fuera de toda duda.

Muchas de las contribuciones de los sectores se centraron en información al paciente en general, no sólo sobre fármacos de prescripción, que eran el objeto de la consulta. Teniendo en cuenta sólo este asunto, dos puntos fueron especialmente resaltados por los agentes. El primero, el ya mencionado de la industria farmacéutica. El segundo fue el rol de la televisión y la radio a la hora de diseminar la información sobre fármacos.

El texto de la consulta establecía una distinción entre los casos en los que el paciente recibe pasivamente la información y aquellos en los que la busca activamente. Este matiz se ha convertido en un argumento de peso a la hora de validar la fiabilidad de los distintos canales de información.

Entre las respuestas, sólo el 7% apoyaba impulsar la televisión y la radio como canales válidos de difusión de información. En cambio, una amplia mayoría (el 36%) no lo suscribe. De acuerdo a sus opiniones, la propia naturaleza de ambos medios no les hacen adecuados para ejercer esa

labor, y la información que llegaría pasivamente a los receptores no sería beneficiosa para el paciente individual.

Los consumidores y las asociaciones de pacientes subrayaron en concreto las dificultades de hacer una distinción clara entre información y publicidad en estos ámbitos, y la posibilidad del uso incorrecto del potencial que tienen ambos medios al difundir información.

En lo que respecta a los canales impresos, algunos ven el mismo peligro. Puede llevar a un mal uso, dicen, pero otros subrayan que también puede suponer una fuente fiable para los pacientes que no tengan acceso a Internet, un canal que según la gran mayoría tiene grandes posibilidades de crecimiento y que cuenta con grandes ventajas en cuanto a disponibilidad, alcance y precio.

En este caso, no parecen existir tantas barreras para que la industria informe, pues aquí es el paciente el que buscará activamente información. Se habla aquí de resúmenes de las características de los productos y folletos para los pacientes, aunque algunas respuestas, sobre todo de profesionales y reguladores, creen que dicha información tal vez podría centrarse mucho en nuevos productos, sobre los que puedan pesar más los intereses económicos.

Todas las dudas que rodean la información DTC de fármacos hacen indispensable un mecanismo de monitorización que también plantea dudas a los estados, que vaticinan un incremento de cargas y costes para las arcas nacionales.

Nota de los editores:

- Se puede consultar más información sobre este debate en el Boletín Fármacos (BF): “Unión Europea: En Foro Farmacéutico debaten mejorar la información al consumidor sobre medicamentos. Algunos temen que sea publicidad” en la Sección Economía y Acceso del BF 2006;9(5); “Información de salud relevante para los ciudadanos con capacidad para decidir. Declaración conjunta: HAI/AIS Europa, ISDB, AIM, BEUC, Foro Europeo de Medicamentos” y “Generando demanda de medicamentos que precisan receta: Un análisis de la propaganda televisiva dirigida al consumidor”, ambas en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización del BF 2007;10(3); y “Propaganda dirigida al consumidor: ¿Educación o propaganda?” en la Sección Regulación y Políticas del BF 2007;10(4).

Estados Unidos

La FDA descarta la Declaración de Helsinki como estándar ético en investigación con seres humanos
Traducido por Graciela Canal de: FDA Scraps Helsinki Declaration on Protecting Human Subjects, *Integrity in Science*, 5 de mayo de 2008.

Tras la autorización que obtuvieron la semana pasada, las compañías de medicamentos podrán disponer de los datos de ensayos clínicos extranjeros para la aprobación de medicamentos nuevos, aun cuando se trate de ensayos comparados solamente con placebo, en lugar de tratamientos comprobados y existentes. El cambio marca un claro alejamiento de lo que hasta ahora fue el estándar ético de

referencia para la FDA: la Declaración de Helsinki de 1989, documento fundamental de normas éticas para la investigación en seres humanos.

La nueva norma, que entrará en vigencia el próximo mes de octubre, fue impulsada por los fabricantes de medicamentos y dispositivos médicos, aunque se opusieron a ella numerosos grupos de interés público, de defensa del paciente, y de consumidores. La Declaración de Helsinki “es la abanderada de la ética de investigación internacional y goza del respeto del mundo en desarrollo,” dijo Peter Lurie, subdirector de Public Citizen’s Health Research Group. El rechazo de esa Declaración “es coherente con el afán de EE.UU. de menospreciar las costumbres internacionales.”

De acuerdo con la nueva norma, los ensayos clínicos realizados en otros países deben seguir las pautas de las buenas prácticas clínicas (GCP) e incluir la revisión y aprobación de un comité de ética independiente. No obstante, hay una diferencia significativa entre la Declaración de Helsinki y la GCP, pues la primera hace hincapié en que la investigación clínica debe anteponer la utilización de los métodos terapéuticos disponibles al uso de placebos. La vigencia de estos principios hizo que muchos individuos de países pobres, que participaban en las investigaciones, tuvieran acceso a los tratamientos existentes.

Es probable que el cambio impulse la ejecución de más ensayos clínicos en el exterior, donde hoy se realiza aproximadamente el 35 por ciento de los ensayos clínicos presentados a la FDA en las solicitudes de aprobación de medicamentos nuevos. A diferencia de lo que sucede en EE.UU., las empresas que desarrollan estudios clínicos en otros países no tienen que solicitar previamente a la FDA la autorización para investigar un medicamento nuevo antes de iniciar la investigación en otro país. La FDA estima que cada año se realizan – sin esa solicitud previa – aproximadamente 575 ensayos clínicos extranjeros, para presentarlos oportunamente a esa agencia como parte de los datos necesarios para la aprobación de medicamentos nuevos.

La FDA rechazó la idea de que adoptar un estándar autorregulado de buenas prácticas clínicas y eliminar las referencias a la Declaración de Helsinki “pueda perjudicar a los individuos de los países en desarrollo o resultar en una menor protección de aquellas personas que participan en estudios realizados en otros países.” Las buenas prácticas clínicas exigen que los patrocinadores de los proyectos de investigación vigilen de cerca el comportamiento ético de los ensayos clínicos e informen sobre las reacciones adversas”, observó la agencia.

GlaxoSmithKline recibe una fuerte advertencia de la FDA sobre el informe del ensayo de Avandia
PM Farma (España), 14 de abril de 2008

La FDA ha enviado una carta severa al director ejecutivo de la farmacéutica británica GlaxoSmithKline, Jean-Pierre Garnier, comunicando que en una inspección de rutina de la agencia en su sede corporativa americana ha revelado la omisión de la compañía en reportar los datos relativos a experiencia clínica, junto con otra información, para el fármaco antidiabético Avandia (rosiglitazona), requerimientos informativos acerca de experiencias adversas post-comercialización.

Avandia ha sido examinado con lupa desde el año pasado, cuando un estudio publicado en el *New England Journal of Medicine* vinculó al fármaco con un mayor riesgo de infarto de miocardio [a]. Las noticias actuales vieron una baja en las ventas del fármaco a US\$2.430 millones el año pasado, con una baja de las rentas del cuarto trimestre del 44%.

La noticia de la advertencia de la Administración, que llegó al dominio público el 8 de abril, causó que el precio de la acción de GSK bajara un 3,1%, hasta las 11,05 libras en la bolsa de Londres.

Se observaron desviaciones específicas

En particular, la carta de la Administración identificó tres desviaciones resultantes de su inspección:

- No todos los Informes periódicos de la firma contenían una historia de las acciones tomadas debido a experiencias adversas con el fármaco desde el último informe de experiencias adversas. Específicamente, el Informe Periódico 2001 para Avandia, Solicitud de Nuevos Fármacos 21-071, estaba incompleto porque GSK no incluyó información con respecto a la iniciación de los estudios 49653/211 y RECORD.
- No todos los informes anuales de la compañía contenían un informe de estatus para todos los estudios post-marketing que se estuvieran llevando a cabo por -o en nombre de- GSK. Específicamente, no se completaron los reportes anuales de Solicitud de Nuevos Fármacos para Avandia, NDA 21-071, debido a que la firma no incluyó los estudios referenciados.
- No todos los reportes anuales de GSK contenían el estatus de cada estudio post-marketing respecto a la eficacia clínica requerida por la Administración o los que la firma se había comprometido a realizar. Específicamente, el Informe Anual de Solicitud de Nuevos Fármacos para Avandia, NDA 21-071, no se completó porque la firma no incluyó información sobre el estudio ADOPT.

La carta de la Administración a Garnier acusó recibo de varias respuestas de la farmacéutica a la Agencia, pero también observó que durante la evaluación de los estudios 49653/211 y RECORD “encontró que los protocolos para los mismos identificaron claramente experiencias adversas con el fármaco como preocupaciones que provocaron la implementación de estos estudios”. Específicamente, la sección “Fundamentos” del protocolo para el estudio 49653/211 establece: “rosiglitazona (como otros

thiazolidinediones) causa un incremento moderado en el volumen de plasma. Un incremento en el volumen de plasma podría agravar la insuficiencia cardiaca existente a menos que se inicie una terapia diurética apropiada. (...). Este estudio investigará el efecto de rosiglitazona además de la terapia antidiabética secundaria en la estructura cardiaca y morbilidad y mortalidad cardiovascular en pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardiaca congestiva preexistente (NYHA grado I/II)”.

La carta de la agencia continuó: “las violaciones específicas observadas en esta carta son serias y pueden ser sintomáticas de fallas de seguridad post-marketing subyacentes. Ni esta carta ni las observaciones hechas en la Solicitud FDA 483 intentan ser una lista de todas las deficiencias que puedan existir en vuestra firma. Es vuestra responsabilidad asegurar la adherencia a cada requerimiento de la ley y sus regulaciones. La Administración espera que los solicitantes informen los datos relacionados a la experiencia clínica, junto con otros datos o información, para fármacos para los cuales hay una solicitud aprobada de acuerdo con la Sección 505 (k) (1) del la ley [21 USC N° 355(k) (1)] y 21 CFR N° 314.80 y 314.81”.

Añadió: “Uds. deben tomar pronta acción para corregir las violaciones descritas más arriba. Si no lo hacen, esto puede resultar en una acción reguladora sin previo aviso. (...). Otras agencias federales pueden tomar esta Carta de Advertencia en consideración al momento de otorgar contratos.” Además, se advierte que cualquier Solicitud de Nuevos Fármacos, Solicitud Abreviada de Nuevos Fármacos o requerimientos de certificado de exportación pendientes remitidos por GSK pueden no ser aprobados hasta que las violaciones indicadas sean corregidas.

GSK dice que las omisiones fueron “involuntarias”
Respondiendo a la carta de la Administración, el jefe médico de GSK, Ronald Krall, afirmó que la Compañía tomó los resultados seriamente y que “se han tomado medidas correctivas o se están tomando para asegurarnos que los informes periódicos se llenen completa y prontamente” observando que “las omisiones no interfirieron con la información oportuna sobre eventos adversos a la Administración”.

Adicionalmente, la portavoz de GSK, Nancy Pekarek, dijo que las omisiones fueron “involuntarias” y que la información fue provista a la Administración antes de que sus oficiales decidieran que el fármaco necesitaba una fuerte advertencia de “caja negra” estableciendo que Avandia podría incrementar el riesgo de ataques cardiacos. Pekarek apuntó que la agencia había anunciado el pasado noviembre que el fármaco podía permanecer en el mercado con el nuevo prospecto [b].

Nota de los editores:

- a. Hace referencia al siguiente artículo: Nissen SE y Wolski K, Effect of Rosiglitazone on the Risk of Myocardial infarction and death from Cardiovascular Causes, *NEJM* 2007; 356:2522-4.

- b. Se puede consultar en números anteriores del Boletín Fármacos (BF) más información sobre la seguridad de rosiglitazona, por ejemplo: “Rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos): Riesgo de fracturas en mujeres. EE.UU. y España” y “Rosiglitazona (Avandia): Su controvertido uso en la “pre-diabetes” en la Sección Advierten del BF 2007;10(2); “Rosiglitazona (Avandia, Avaglim, Avandamet, Avandaryl), de Núria Homedes, en la Sección Investigaciones del BF 2007;10(3); “Rosiglitazona y pioglitazona: Advertencia de caja negra en EE.UU. y modificaciones en el prospecto en Argentina” en la Sección Advierten del BF 2007;10(4); “Rosiglitazona (Avandia): Otro estudio identifica riesgos cardíacos” en la Sección Advierten del BF 2007;11(1).

La batalla de la ley de patentes beneficia a los cabilderos

Traducido por Boletín Fármacos de: Pear R, Patent law battle a boon to lobbyists, *The New York Times*, 30 de abril de 2008.

El Congreso de EE.UU. está discutiendo si debe permitir que las compañías farmacéuticas y otras empresas sigan manteniendo las patentes obtenidas tergiversando la información o haciendo trampas.

Este tema es uno de los más discutidos durante el proceso de actualización de la ley de patentes. Los tribunales han invalidado las patentes en varias ocasiones al descubrir que las compañías habían engañado intencionalmente a la Oficina de Patentes y Marcas.

Esta legislación, que afecta a una amplia franja de la economía americana, ha beneficiado a los cabilderos. En 15 meses, dos agrupaciones de compañías involucradas en este duelo han invertido US\$4,3 millones cabildeando esta ley, que incluye los cambios más importantes que se han hecho a la ley de patentes en los últimos 50 años. Compañías de prácticamente todas las industrias más importantes se han unido a la batalla.

Las patentes pueden proteger un invento hasta por un periodo de 20 años, pero los jueces pueden invalidarlas si descubren que las compañías adoptaron “comportamientos injustos” es decir que falsificaron o escondieron información con la intención de engañar a la oficina de patentes. En este caso, los jueces pueden decidir que no pueden utilizar las patentes.

Robert A Armitage, vicepresidente y asesor legal de Eli Lilly & Company, dijo “esto es como imponer una sentencia de muerte por faltas relativamente pequeñas”. Las grandes compañías farmacéuticas están presionando al Congreso para que elimine el castigo o lo reduzca, tal como se propone en una ley aprobada por la cámara baja.

Debra S. Barrett, vicepresidenta de la Teva Pharmaceutical Industries en EE.UU., la mayor compañía de medicamentos genéricos, dijo que los cambios que las compañías

innovadoras quieren introducir “facilitarían el fraude sin que hubiera consecuencias para las compañías que cometen el delito, sería más fácil que defendieran sus patentes y dificultaría nuestra capacidad para sacar genéricos al mercado en el momento adecuado”.

Los grupos de defensa del consumidor, como la asociación de jubilados (AARP) comparten la preocupación. Quieren acceso rápido a los medicamentos genéricos, que pueden ser entre el 30 y 80% más baratos que los productos equivalentes de marca.

La cámara baja ha aprobado una ley de patentes muy amplia que dificultaría probar que una compañía ha utilizado “comportamientos injustos.” Los senadores están trabajando en otro proyecto de ley, que ya ha aprobado el Comité sobre el Sistema Jurídico del Senado (Senate Judiciary Comité), y esperan discutirlo este verano.

Durante los últimos 15 años, la Corte Federal de Apelaciones de EE.UU. (United States Court of Appeals for the Federal Circuit) que se encarga de temas relacionados con las patentes, ha ratificado 40 casos de “comportamiento injusto”, incluyendo 14 casos relacionados con medicamentos o productos para la salud. Los jueces de distritos federales se han enfrentado a situaciones parecidas en un número indeterminado de casos que no han sido apelados.

Las cortes han descubierto que los productores de medicamentos han enviado documentos falsos a la oficina de patentes, han descrito experimentos inadecuadamente y han escondido información que contradecía sus afirmaciones.

En uno de los casos, la Corte de Apelaciones dijo que Novo Nordisk Pharmaceuticals no reveló que no había hecho un experimento que describían en su solicitud para patentar una hormona de crecimiento sintética. En otro caso, la Corte dijo que Pharmacia había utilizado una declaración jurada “imprecisa y engañosa” para obtener la patente de un medicamento contra el glaucoma.

Las compañías productoras de marcas se quejan de que las compañías de genéricos atacan rutinariamente a las patentes y los acusan de “comportamiento injusto” cuando son inocentes o solo han cometido errores involuntarios.

La organización que representa a la industria de biotecnología (Biotechnology Industry Organization) dijo al Congreso que el uso agresivo de estas acusaciones se ha convertido en una plaga para el sistema de patentes.

Harry F Manbeck Jr fue comisionado de patentes y marcas durante el mandato del primer presidente Bush y dijo que la condena vigente frena la mala conducta. El Sr. Maneck dijo “las patentes pueden ser muy valiosas. Hay muchos incentivos para desearlas. De cuando en cuando se hacen trampas. El principio de comportamiento injusto dice que si se han hecho trampas para obtener una patente no pueden utilizarla”.

Según la ley federal, los que solicitan patentes tienen la obligación de acercarse a la oficina de patentes con “sinceridad, buenas intenciones e integridad.” Deben decir si sus descubrimientos eran conocidos o los había utilizado alguien previamente, si han estado a la venta o se han descrito en una publicación. Cuando este es el caso, el descubrimiento puede no ser lo suficientemente innovador para merecer una patente.

Al revisar una solicitud de patente, los examinadores pueden revisar la literatura, pero es posible que no encuentren toda la información, es decir que dependen de la sinceridad del solicitante.

Robert D Budens, presidente de la Asociación de Profesionales de la Oficina de Patentes (Patent Office Professional Association) que representa a 5.500 profesionales, dijo: “Si el Congreso eliminase o redujese el castigo por comportamiento inequitativo, los solicitantes no tendrían que presentar toda la información que tienen”.

Un ejecutivo de Lilly dijo que “la doctrina de comportamiento injusto se utiliza tan agresivamente en los juicios que tienen consecuencias inesperadas. Los solicitantes entregan a la oficina de patentes y marcas demasiada información para evitar acusaciones por haber escondido datos, y se niegan a explicar la información para evitar acusaciones de tergiversación”.

James C. Greenwood, presidente de Biotechnology Industry Organization dijo “el pobre oficial de patentes recibe un camión de carga lleno de información que tiene que analizar sin recibir ayuda del solicitante”.

El número de solicitudes de patentes -467.243 en 2007- se ha doblado en los últimos 10 años y más que triplicado desde 1987.

Jon W. Dudas, subsecretario de comercio de propiedad intelectual dijo “Recibimos cada vez más ideas que no son patentables y la calidad de las solicitudes es cada día peor. Durante los últimos 40 años se concedían las patentes a entre el 62 y 72% de las solicitudes, se alcanzó el 72% en el 2000 pero durante el primer trimestre de este año se redujo al 43%”.

El mayor ímpetu para la ley de patentes es el deseo de las empresas de tecnología de limitar los gastos por compensaciones y costos legales que tienen que afrontar cuando violan las patentes. Empresas como Cisco y Palm dicen que invierten muchos recursos en disputas y sería mejor destinarlos a investigar e innovar.

Muchas de estas empresas han formado una Coalición para un Proceso Imparcial de las Patentes (Coalition for Patent Fairness), y en los últimos 15 meses se han gastado US\$2,5 millones en un pequeño ejercito de cabilderos incluyendo Mark W Isakowitz, un republicano, y Steven A Elmendorf, quién durante muchos años ha sido un estratega del partido demócrata.

Uno de los grupos contrincantes está formado por 50 compañías, la Coalición para la Reforma de Patentes para el Siglo XXI (Coalition for 21st Century Patent Reform), que protegen sus derechos de propiedad intelectual con mucho cuidado y son más propensos a iniciar juicios para proteger las patentes. Incluye compañías farmacéuticas y de biotecnología como Genzyme, Lilly, Merck y Pfizer. Esta coalición ha pagado US\$1,8 millones a cabilderos, y una gran parte de ese dinero ha ido a parar a manos de una la compañía de abogados Akin Gump.

Merck y Pfizer logran acuerdos en demandas por sus COX-2

Editado por Boletín Fármacos de: Merck agrees to settlement over Vioxx ads, *The Associated Press* (EE.UU.), 21 de mayo de 2008; Pfizer: acuerdos amistosos en las demandas por Celebrex y Bextra, *ElEconomista.es* (España), 5 de mayo de 2008.

Merck ha logrado llegar a un acuerdo con los fiscales generales de 29 estados y el distrito de Columbia para “resolver por completo” las investigaciones en virtud de las violaciones a leyes de protección al consumidor debido a la comercialización del famoso analgésico Vioxx (rofecoxib).

En concreto, la farmacéutica fue citada por presunta puesta en marcha de una agresiva y engañosa campaña publicitaria sobre la seguridad del fármaco y por ocultar indebidamente el aumento de los riesgos asociados con Vioxx, según el Fiscal General de Pensilvania, Tom Corbett.

Merck está obligado a no volver a utilizar escritores fantasmas y datos científicos engañosamente cuando asesore a los médicos. El acuerdo también insta a Merck a presentar a la FDA todas las campañas comerciales de televisión para su revisión y seguimiento. Durante siete años la empresa está obligada a efectuar cualquier cambio en las publicidades que recomiende el organismo. Además, por un período de 10 años, debe cumplir con las recomendaciones de la FDA para retrasar la publicidad televisiva de medicamentos para el dolor recién aprobados.

Por su parte, el grupo farmacéutico estadounidense Pfizer concluyó acuerdos amistosos para liquidar demandas en curso contra dos de sus productos antiinflamatorios, Celebrex (celecoxib) y Bextra (valdecoxib), sospechosos de aumentar los riesgos de ataques cardíacos.

Pfizer concluyó acuerdos preliminares con tres estudios de abogados que representaban a unos 200 de los miles de consumidores que presentaron demanda contra el grupo y sus dos productos. El laboratorio está negociando acuerdos con otros estudios jurídicos para concluir otros acuerdos.

Nota de los editores:

- El rofecoxib (Vioxx) se retiró en septiembre de 2004. Más información sobre lo sucedido con este medicamento se puede consultar en el Boletín Fármacos (BF): “Retiro del rofecoxib (Vioxx)” en la Sección

[Reportes Breves](#) del BF 2004;7(5); “Las secuelas del rofecoxib” en la Sección [Investigaciones](#) del BF 2005;8(2); “En EE.UU. arrancan los juicios a Vioxx” en la Sección [Ética y Derecho](#) del BF 2005; 8(4); “EE.UU.: Merck paga US\$1.752 millones para cerrar un pleito fiscal y continúan los litigios por Vioxx” en la Sección Ética y Derecho del BF 2007;10(2); y “Merck entre poner fin a las demandas judiciales individuales y acusaciones de ocultación de datos y “autores fantasmas” en sus estudios de Vioxx” en la Sección Ética y Derecho del BF 2008;11(2).

Revisión por pares en la balanza

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Curfman GD et al., Editorial: Peer Review in the Balance, *The New England Journal of Medicine* 2008;358(21).

Los editores de NEJM expresan que por muchos años han confiado en la revisión de pares para asegurar la calidad de los artículos que publicaban. La confidencialidad de la revisión por pares es un componente clave en el proceso de selección de manuscritos.

Ellos expresaron preocupación cuando en mayo de 2007 los abogados de Pfizer solicitaron los documentos relacionados con el proceso de revisión por pares de los manuscritos y editoriales relacionadas con los productos valdecoxib (Bextra) y celecoxib (Celebrex), en total se trataba de 11 artículos publicados y cualquier otro número de documentos que la revista había rechazado. Aunque Pfizer deseaba todos los documentos relacionados con estos productos, incluyendo las críticas de los revisores, para presentarlos en los juicios que involucran a estos productos, no solicitaron información específica.

Los editores de NEJM se negaron a compartir los documentos de revisión de pares. En enero de 2008 Pfizer volvió a la carga y envió una moción solicitando los documentos referidos. NEJM se rehusó nuevamente, apoyándose en la corte, donde explicaron que los documentos de la revisión por pares tienen cláusulas de confidencialidad.

La confidencialidad del proceso de revisión de pares ha sido resaltada en una editorial reciente [1] y por el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE); este último establece que “los editores no deben revelar información acerca de los manuscritos a nadie distinto a los autores y revisores. Esto incluye solicitudes para uso del material en procesos legales”.

Estos procedimientos están establecidos en la Ley Federal de Procedimientos Civiles, donde se menciona que la corte debe reducir la búsqueda de información cuando se determina que el gasto de lo que se desea probar termina siendo mayor que los beneficios que se esperan conseguir. Por tanto, se debe poner en la balanza ambos aspectos. En este caso, el juez Leo T. Sorokin decidió que mientras los materiales que Pfizer quería obtener pudieran ser relevantes,

su valor probatorio es limitado y que incluso si fueran relevantes, el interés de NEJM de mantener la confidencialidad del proceso de revisión por pares es muy importante, por lo que concluyó que la balanza se inclinaba a favor del NEJM.

El caso podía haberse quedado ahí pero el juez determinó que los editores que comentan políticas públicas y los que realizan la revisión por pares tienen derecho a los mismos niveles de confidencialidad que los académicos que hacen investigación “para evitar que enfrenten dificultades para recopilar y diseminar información”. Finalmente, el juez concluyó que “si el NEJM entregaba los documentos de los revisores de los artículos se perjudicaría la capacidad de NEJM para cumplir con sus misiones periodísticas y académicas.” Sorokin estableció que las revistas académicas tienen derecho a la misma protección de la confidencialidad que los periodistas. Esta decisión deja claro que revelar esta información sería perjudicial no solo para la revista sino también para la comunidad médica y científica, y para el interés del público en general.

Esta opinión fue presentada después de que un fallo similar fue dado en Illinois contra Pfizer, que había solicitado información similar al Journal of the American Medical Association [2]; en este caso, la corte rechazó el requerimiento de Pfizer basándose en que la información relevante se había publicado en los artículos y que existe una “fuerte política para preservar la confidencialidad de los procesos de revisión de pares”.

NEJM afirmó que resistirán cualquier futuro requerimiento de información de la revisión de pares, y que defenderían el interés de la revista y el de las personas que colaboran como revisores.

Referencias:

1. From the Department of Health Law, Bioethics, and Human Rights, Boston University School of Public Health, Boston (G.J.A.). Kennedy D. Confidential review — or not? *Science* 2008;319: 1009.
2. In re Bextra & Celebrex Mktg. Sales Practices & Prod. Liab. Litig., No. 08 C 402, 2008 U.S. Dist. LEXIS 21098 (N.D. Ill. March 14, 2008).

La FDA afirma que la promoción del fármaco para epilepsia de Novartis es “engañosa”

Editado por Boletín Fármacos de: *PM Farma* (Argentina), 20 de mayo de 2008

La FDA ha comunicado a la farmacéutica suiza Novartis que no utilice más un imán para promover su fármaco para epilepsia Trileptal (oxcarbazepina). De acuerdo a un informe, el frente del imán presenta dos afirmaciones con diferentes beneficios dependiendo del ángulo del espectador, pero la Administración dice que los datos con respecto a los riesgos del fármaco están impresos en el lado posterior donde nadie lo ve si el imán está adherido a una superficie.

Trileptal ha bajado sus ventas debido a la competencia genérica.

Novartis afirma que dejó de utilizar el imán en 2007 y que ya no utiliza visitadores médicos para promover el producto.

El senado investiga pagos de la industria a psiquiatras de Harvard

Editado por Boletín Fármacos de: Tres psiquiatras de Harvard, investigados por cobros millonarios de la industria farmacéutica, *El Mundo* (España), 9 de junio de 2008.

Al Dr. Thomas Spencer, de la Universidad de Harvard, se le “olvidó” mencionar que entre 2000 y 2007 cobró un millón de dólares procedente de compañías farmacéuticas en concepto de asesor y consultor. Sus colegas Joseph Biederman y Timothy Wilens, psiquiatras como él, pasaron por alto otros US\$1,6 millones cuando hicieron balance de sus posibles conflictos de intereses.

Los tres especialistas de Harvard, que ejercen además en el Hospital General de Massachusetts, incumplieron reiteradamente las normas internas de su universidad y la normativa federal diseñada para informar de los conflictos de interés entre investigadores y empresas privadas. Los Institutos Nacionales de Salud de EE.UU. (NIH, por sus siglas en inglés) obligan a que se declare cualquier pago superior a US\$10.000 al año por asesorar a fabricantes de fármacos.

Ahora, una investigación del senador republicano Charles Grassley acaba de desvelar las incongruencias entre las cantidades que ellos declaraban recibir y las que se embolsaron realmente. Y a pesar de las cifras conocidas, Grassley no descarta que las diferencias puedan ser aún mayores, debido a las disparidades que ha hallado en la información obtenida de los ficheros de algunos laboratorios.

Antipsicóticos para niños

Uno de los implicados en este conflicto, el Dr. Biederman, es un profesional reconocido de la psiquiatría mundial debido a su firme defensa del tratamiento farmacológico para los niños con trastorno bipolar. Esta postura le ha llevado incluso a defender el uso de fármacos psiquiátricos para estos pequeños aunque no estuviesen aún aprobados para este uso por las autoridades sanitarias.

La prensa de EE.UU. considera que su empeño en abordar este trastorno pediátrico está detrás de que el número de diagnósticos se haya multiplicado por 40 entre 1994 y 2003; con el consiguiente aumento del uso de fármacos para hacer frente a esas “crisis” infantiles. Se calcula que en 2007 unos 500.000 menores recibieron al menos un antipsicótico; de ellos, 20.500 tenían menos de seis años.

La investigación ha llevado al senador Grassley a solicitar un nuevo sistema nacional para hacer públicas las relaciones monetarias entre científicos y empresas. Un sistema, añade,

que no esté basado únicamente en el honor y en la confianza, sino que permita de alguna manera verificar las cifras. “Si alguien me dijese ahora que ha recibido US\$80.000 de una compañía farmacéutica no tendría ni siquiera manera de comprobarlo”, admite el decano de la Universidad de Yale, Robert Alpern.

Un portavoz del NIH, John Burklow, ya ha asegurado que si se confirma esta violación de la legislación, “se tomarán las medidas adecuadas”. Los científicos implicados en este fraude también recibieron importantes cantidades para sus estudios procedentes de organismos públicos, un dinero que ahora podría serles retirado o suspendido.

“Mi único interés ha sido el avance de los tratamientos médicos a través del estudio serio y riguroso”, se ha defendido Biederman. Por el contrario, muchos colegas temen que sus trabajos, publicados entre 2001 y 2006, han servido para expandir innecesariamente la definición y los síntomas del trastorno bipolar a muchos niños que, simplemente, no están enfermos.

Glaxo acusado de monopolizar el mercado de Wellbutrin (bupropion)

Traducido por Graciela Canal de: Glaxo Accused Of Monopolizing Wellbutrin Market, *Ed Silverman – Pharmalot*, 8 de mayo de 2008.

Un artículo del Legal Intelligencer informa que un juez federal ha certificado la demanda colectiva que acusa a Glaxo por las prácticas monopólicas que realiza para impedir que las versiones genéricas de Wellbutrin [bupropion] -su popular medicamento antidepresivo- ingresen al mercado.

La demanda iniciada por compradores directos sostiene que Glaxo diseñó un plan para mantener altos los precios de Wellbutrin mediante declaraciones fraudulentas ante la Oficina de Patentes y Marcas de EE.UU., y entablando un litigio de patentes sin ninguna base legal contra los productores de medicamentos genéricos.

Según la demanda, el plan funcionó porque el litigio sobre la patente impidió que las versiones genéricas de Wellbutrin ingresaran al mercado, y eso obligó a los compradores directos a adquirir el producto a altos precios debido a la falta de versiones genéricas de bupropion durante los dos años transcurridos desde que la patente de Glaxo debía caducar.

Para obtener la certificación de la demanda colectiva, los abogados hicieron la demanda en nombre de quienes adquirieron Wellbutrin en dosis de 100mg o 150mg directamente de Glaxo entre el 24 enero de 2002 -fecha en que se habría producido el ingreso del genérico- y el 30 de junio de 2006, en que los precios se estabilizaron a niveles competitivos.

Por su parte, los abogados de Glaxo argumentaron que habitualmente, cuando un medicamento de marca no enfrenta competencia de equivalentes genéricos, se vende a los tres mayoristas más importantes del país, quienes adquieren gran parte del producto para revenderlo a otros en la cadena de distribución.

Cuando un medicamento genérico ingresa al mercado - argumentó la defensa- perjudica a los mayoristas porque los fabricantes de genéricos venden directamente a otras partes en la cadena de distribución, pasando por encima de ellos.

Como consecuencia de ese hecho -argumentaron los abogados de Glaxo-, hay un conflicto entre los miembros del grupo de la acción colectiva propuesta, puesto que, por un lado, los mayoristas se benefician con la actividad competitiva que impide el ingreso del genérico y les garantiza altos volúmenes de ventas, y por el otro, los demás compradores directos se ven perjudicados por la misma actividad anticompetitiva en la forma de altos precios.

Pero el Juez Bruce Kauffman, del Tribunal de Distrito de EE.UU., consideró que el argumento de la defensa se basaba en un fallo del 2003 del Tribunal de Apelaciones del Circuito 11º de EE. UU. -el caso Valley Drug Co. v. Geneva Pharmaceuticals Inc.- que ha sido rechazado por otros tribunales. El tribunal dijo que en ese juicio, que incluyó a los tres mayoristas más importantes y a otros compradores directos, probablemente hubo intereses en conflicto porque los mayoristas se beneficiaron con la supuesta actividad anticompetitiva.

Kauffman rechazó el argumento de Valley Drug, y dijo que la defensa de Glaxo no había logrado convencerlo de que existe un verdadero conflicto en el caso Wellbutrin. “Aun suponiendo que en este caso los mayoristas se hayan perjudicado con la introducción de medicamentos genéricos, las versiones genéricas de Wellbutrin... han estado en el mercado desde el 2004. Por consiguiente, esos mayoristas ya no están aprovechando los supuestos beneficios de la demora del ingreso de genéricos, y sus intereses no resultan “perjudicados” por la restitución de ningún sobreprecio ilegal, dijo Kauffman.

“De hecho, cualquier beneficio económico que hayan experimentado los mayoristas en el pasado es jurídicamente irrelevante, porque el sobreprecio en sí -y no el efecto económico del sobreprecio- es la medida de restitución en este caso antimonopolio”.

El gobierno prueba medicamentos con graves efectos secundarios en veteranos de guerra

Editado por Boletín Fármacos

El gobierno de EE.UU. experimenta medicamentos que tienen graves efectos secundarios en veteranos de guerra a los que se les paga pequeñas cantidades de dinero, informó el diario The Washington Times. “Las pagas sirven para atraer pacientes a los experimentos médicos que a menudo

buscan a los soldados angustiados que retornan de Irak y Afganistán”, señaló el artículo [1].

En uno de esos experimentos con el controvertido medicamento vareniclina (comercializado en EE.UU. y Europa como Chantix), para dejar de fumar, el Departamento de Asuntos de los Veteranos “tardó” tres meses en alertar a los pacientes sobre los graves efectos mentales secundarios que ocasionaba. “La advertencia no se divulgó hasta después de que uno de los veteranos que tomaba el medicamento sufrió un episodio psicótico que concluyó en un enfrentamiento casi mortal con la policía” [1].

Miles McFall, director de programas del Departamento de Asuntos de los Veteranos para los pacientes con ese trastorno, dijo al diario que, en su opinión las autoridades “tomaron todas las medidas responsables informando a los médicos, que son quienes están más en contacto con los pacientes, para que estuvieran alerta sobre cualquier efecto potencial” de los medicamentos [1].

La investigación del Washington Times duró quince semanas y permitió mostrar que en 300 estudios sobre el trastorno de estrés post-traumático se probaron 25 medicamentos en veteranos que sufrían el trastorno, y cinco de esos compuestos tuvieron avisos de posible suicidio o impulsos suicidas [1].

El diario sostuvo que hay 830.000 veteranos de guerra que sufren el trastorno, y que 300.000 soldados que han vuelto de Irak o Afganistán padecen depresión o el trastorno por estrés post-traumático (TEMP) [1].

El Secretario del Departamento Asuntos de los Veteranos, James Peake, reveló que había habido 26 “efectos adversos graves” en el grupo de veteranos que prueba Chantix, entre ellos tres de los casos se contempla el suicidio. No fue hasta que la FDA emitió una segunda advertencia y hasta que el propio fabricante realizó un alerta, que el Departamento comenzó a advertirle a los veteranos en el estudio [2].

Pero incluso entonces, el Departamento omitió la palabra “suicidio” de la carta enviada a los veteranos. Según lo que informó el Secretario, la nueva carta de advertencia especificará que el suicidio es uno de los posibles efectos secundarios de Chantix. Y agregó que no se dudará en poner fin al estudio si es necesario, como han pedido algunos miembros del Congreso [2].

“No estamos inscribiendo a gente nueva en este estudio”, dijo, pero no hay planes para detener el proyecto actual. “Chantix es un fármaco aprobado por la FDA,” dijo Peake, “y estamos tratando de encontrar la mejor manera de apoyo para dejar de fumar”. Para el Secretario no hay pruebas que sugieran que el estudio deba ser detenido [2].

La postura del Congreso

“Casi 40 suicidios y más de 400 incidentes de comportamiento suicida se han vinculado a Chantix, sin embargo, el Departamento de Asunto para los Veteranos ha optado por continuar con el estudio y administrar Chantix a los veteranos con TEPT”, dijo el congresista demócrata por California, Bob Filner [3].

Filner junto con Ed Markey y Paul Hodes enviaron una carta a James Peake expresando su preocupación por el informe de ABC News / The Washington Times y pidiendo, entre otras cosas, las copias de consentimiento y formularios de notificación relacionados con el estudio [3].

“Permitir, e incluso alentar, que militares veteranos que ya han hecho enormes sacrificios para nuestro país, participen en estudios de fármacos que pueden causar graves efectos a largo plazo sobre la salud equivale a romper nuestra promesa nacional para honrar y apoyar a nuestros veteranos”, sostuvo Ed Markey, representante por Massachussets [3].

Mientras tanto, el Departamento de Asuntos de los Veteranos considera que el informe como “inexacto y engañoso” [3].

En una declaración hecha pública en el sitio web del Departamento, este organismo manifiesta que con los estudios sobre TEPT y el dejar de fumar, “pretenden saber si es más fácil dejar de fumar cuando el tratamiento se combina con la terapia de TEPT, o si las dos terapias son más eficaces si se proporcionan por separado” [3].

“En ambos casos, los pacientes están recibiendo el tratamiento recomendado por sus propios médicos mediante el asesoramiento, con o sin la inclusión del medicamento vareniclina (Chantix). La participación en este programa es voluntario, y todos los participantes están estrechamente supervisados clínicamente por profesionales de la salud mental que proporcionan métodos para dejar de fumar que los pacientes se compromete a usar”, agrega la declaración [3].

Referencias:

1. El gobierno experimenta medicamentos con soldados que vuelven de la guerra, *Terra Actualidad / Efe* (España), 17 de junio de 2008.
2. Brian Ross y Vic Walter, 32.000 Vets To Be Warned About Suicide-Linked Drug Chantix, *ABC News* (EE.UU.), 29 de junio de 2008.
3. Vic Walter y Maddy Saber, Congress: Stop Drug Testing on Vets Now and Investigate, *ABC News* (EE.UU.), 18 de junio de 2008.

Asia y Australia

China: Encarcelan a cinco personas tras escándalo de fármaco contaminado con diglycol

Editado por Boletín Fármacos de: Encarcelan a cinco tras escándalo de fármaco falso, *Xinhua* (China), 30 de abril de 2008

Cinco personas involucradas en un escándalo de fabricación de medicamentos falsos que provocó la muerte de 13 pacientes en 2006 recibieron condenas de entre cuatro y siete años, informaron fuentes del Tribunal Popular Intermedio de la ciudad sureña china de Guangzhou.

Los cinco encarcelados, pertenecientes a la Compañía Farmacéutica Qiqihar nº 2, con sede en la provincia de Heilongjiang, fueron responsables de permitir el uso de una sustancia química letal que ocasiona fallas renales, el diglycol, para producir el medicamento Armillarisin A, que es usado en el tratamiento de enfermedades hepáticas y biliares.

Los responsables procesados fueron Yin Jiade, director general de la compañía, Zhu Chuanhua y Guo Xingping, dos subdirectores, Chen Guifen, a cargo del laboratorio de pruebas de la compañía y Niu Zhongren, un agente comprador.

Según el veredicto del tribunal, Niu compró una tonelada de diglycol en septiembre de 2005 a Wang Guiping, un comerciante de drogas de la provincia de Jiangsu, para fabricar gotas de Armillarisin A.

En abril de 2006, las gotas fueron suministradas en inyecciones a 15 pacientes de un hospital en Guangzhou. Murieron 13 de los pacientes por falla renal, mientras que el químico exacerbó los síntomas de los otros dos pacientes.

Después de este incidente se cerró la compañía de Qiqihar. El Subdirector de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Qiqihar, Xun Fubo, fue destituido de su cargo por el escándalo, y otros once funcionarios locales también fueron sancionados.

Según el tribunal, Wang, el comerciante quien falsificó documentos de producción y vendió ese químico mortal a Niu, ha sido arrestado por la policía en la provincia de Jiangsu y su juicio está en proceso en dicha provincia.

Australia: La industria farmacéutica revela los gastos en seducir a los médicos

Traducido por Boletín Fármacos de: Burton B, Australian drug industry gives details of money spent courting doctors, *BMJ* 2008;336:742.

La industria de medicamentos de Australia ha dicho que solo en los últimos seis meses de 2007 organizó más de 14.633 “eventos educativos” para profesionales de la salud. Informes mensuales detallados de 43 compañías revelan que

gastaron más de 31 millones de dólares australianos (18.1 millones de euros, 28 millones de dólares americanos) y atrajeron a 385.221 personas.

Si bien muchos de los eventos se realizaron en hospitales y tuvieron una audiencia de unas doce personas, otros eventos fueron más elaborados. Amgen Australia, por ejemplo, gastó 328.206 dólares americanos en comida, alcohol, viajes y hoteles para los 142 hematólogos que participaron en una reunión de hematología que duro dos días en un hotel de Sydney.

En julio 2006 la Comisión Australiana de Consumidores y Competencia (Australian Competition and Consumer Comision), una agencia reguladora del gobierno, reautorizó un código de conducta sobre autorregulación que había escrito Medicines Australia, la organización más grande que tiene la industria farmacéutica.

Sin embargo, la comisión exigió que las compañías presentaran informes mensuales explicando cada uno de los eventos realizados para la profesión médica, el lugar, el objetivo del evento, la naturaleza de los servicios de hospitalidad provistos, el número de participantes, y los costos totales del evento. Medicines Australia apeló la decisión pero el Tribunal Australiano de Competencia (Australian Competition Tribunal) la desestimó.

La industria, antes de presentar los informes, sacó anuncios de página entera en las revistas médicas para asegurar a los médicos que no identificarían a los participantes en sus eventos y que la participación en estas actividades “no implica que la provisión de información oportuna por parte de las compañías farmacéuticas sea inadecuada”.

Ian Chalmers, director ejecutivo de Medicines Australia, dijo que la industria había “escuchado la ansiedad de la comunidad sobre lo que ocurren en privado entre las compañías farmacéuticas y los médicos” y había aceptado el nuevo requisito de información. Dijo “la transparencia tiene un valor intrínseco.” Sin embargo, no comentó si la industria debiera copiar el estándar de transparencia adoptado en Australia al nivel internacional.

La Presidenta de la Sociedad Médica Australiana defendió los eventos organizados por la industria como una estrategia para mantener a los médicos informados de los tratamientos nuevos. Dijo “los médicos no se benefician por prescribir un medicamento en lugar de otro... nunca lo hemos analizado desde el punto de vista del conflicto de interés”.

Peter Mansfield, el vocero de un grupo que monitorea el comportamiento de la industria Healthy Skepticism, dijo “los informes son útiles porque dan idea de la magnitud del problema pero no tendrán ningún impacto en evitar que las compañías farmacéuticas influyan en los hábitos prescriptivos de los médicos”. Los médicos, al acudir a estos eventos, “están erosionando su capacidad de hacer recomendaciones no sesgadas... Las compañías

farmacéuticas no auspician estos eventos para ‘educar’ a los médicos en los mejores tratamientos, sino para vender sus productos”, detalló.

La Ministra Federal de Salud, Nicola Roxon, no respondió con ningún comentario. Pero en respuesta a un artículo previo publicado en BMJ (BMJ 2008;336:416-7) sobre el patrocinio de la educación médica dijo que la prescripción “no debería verse influenciada por quien patrocina los eventos educativos” y que la “transparencia completa” era

deseable. También dejó claro que el gobierno federal no intervendría para limitar la participación de los patrocinadores en la educación de los médicos.

Nota de los editores:

- Recomendamos ver: “Australia: Comunicado de la Asociación Australiana de Estudiantes de Medicina sobre marketing farmacéutico” en la sección Ética y derecho del Boletín Fármacos 2008;11(2).

Generales

Cobayos (conejiillos de indias) humanos se profesionalizan por dinero

Traducción por Boletín Fármacos de: Shirley S. Wang, *The Wall Street Journal*, 18 de enero de 2008.

Créase o no, existen personas que viven como “cobayos profesionales” en ensayos clínicos con fármacos experimentales. Algunos se preguntan si estos ensayos utilizando con frecuencia los mismos “sujetos voluntarios” se aprovechan de la gente pobre o si comprometen la calidad de los datos.

En un número reciente del “New Yorker”, en un artículo titulado “Guinea-Pigging” (Cobayeando) el profesor de bioética Carl Elliot, de la Universidad de Minnesota, detalla cómo los ensayos clínicos se han convertido en un más que un esfuerzo científico. También profundizará este tema como parte de un libro que está escribiendo sobre corrupción, dinero y medicina que está pensando titular “Túnica blanca, sombrero negro” y que se publicaría el próximo año. Le enviamos a Elliot, que está en periodo sabático en Nueva Zelanda, algunas preguntas por correo electrónico. He aquí los puntos cruciales de la conversación a larga distancia:

¿Cómo afectan los datos de los ensayos clínicos el uso de “cobayos profesionales”?

Escuché que frecuentemente los sujetos distorsionan sus historias médicas para poder entrar en los estudios y recibir un pago alto por participar en el ensayo. Esto parece ser bastante frecuente. No sé qué tipo de impacto tiene esto sobre los resultados, pero puede ser terrible, espantoso. Tenemos un sistema de estudios para verificar la seguridad de los nuevos medicamentos en el que los sujetos no tienen ningún interés en los resultados del estudio, no confían mucho en los financiadores del estudio, y creen que no van a tener acceso a los fármacos que son desarrollados en dichos ensayos. Dado que la gente pobre está siendo usada para testear fármacos para el beneficio de los ricos, no debería sorprendernos que los pobres no siempre sean perfectamente complacientes.

¿Deberíamos cambiar el sistema para desalentar el uso de “cobayos profesionales”?

Bien, una cosa que me preocupa es el daño que todos esos estudios podrían estar haciendo en la salud a largo plazo de los “cobayos”. Frecuentemente, esta gente se encuentra sin

seguro, no está en posición de acceder a cuidados médicos comunes, y nadie, por razones económicas, tiene un interés en monitorear su salud. El pago en sí mismo es un dilema. Es necesario que se investigue sobre la seguridad de los nuevos medicamentos. Y no puedo imaginar gente voluntaria que se ofrezca sin compensación alguna participar en ensayos clínicos en los que se va a estudiar la seguridad de nuevos fármacos, especialmente si esto significa quedarse en un centro de estudio por tres semanas para someterse a procedimientos médicos invasivos. Pero parece poco ético responsabilizar a la gente pobre, que acepta “voluntariamente” participar porque no pueden tener otro tipo de trabajo. Si vamos a tener un sistema basado en el pago debemos asegurarnos que los sujetos pobres no sean explotados.

¿Qué cambios se necesitan por motivos de seguridad?

Además de los grupos “de vigilancia” tipo Circare -que trabajan con presupuestos escasos- y de los periodistas investigadores, hay muy poca gente que monitorea los ensayos a parte de las compañías responsables de la investigación. La “vigilancia” formal se transfiere a las llamadas Juntas Institucionales de Revisión (Institutional Review Boards, IRBs), empresas financiadas por las compañías que hacen la investigación, y que se limitan a mirar los datos recolectados. He escuchado a veces quejas de los “cobayos” respecto a las condiciones durante el trabajo de campo que las IRBs nunca observaron. No creo que se le haya ocurrido a ninguna IRB preguntar a SFBC Internacional (una compañía que tenía el mejor sitio para estudios farmacológicos en todo EE.UU.) si testaron medicamentos en inmigrantes indocumentados en un motel en estado de ruina. Algunos centros de estudio usan procedimientos que no son realmente peligrosos, pero que son incómodos o degradantes, como por ejemplo solicitar a los sujetos un examen rectal aunque no sea relevante para el estudio. Y por supuesto, alguien debería asegurar que no se les permita continuar haciendo estudios a los investigadores que hacen trampas.

¿Qué puede o debe hacerse por los participantes que sufren daños o efectos adversos durante un ensayo clínico?

Lo primero que hay que hacer es garantizar que puedan tener cuidados médicos, cualquiera que sea el costo. Tal como sucede ahora, los “cobayos” no cuentan con dichos cuidados. Esto no es un problema solo en los estudios que hace la industria. Aún los participantes en los estudios

apoyados por el gobierno federal en universidades carecen de esta garantía. Robert Steinbrook publicó un artículo en la *New England Journal of Medicine* hace un par de años, mostrando que sólo un 16% de los centros de salud académicos en EE.UU. dieron atención médica gratuita a las personas damnificadas, y ninguno de ellos compensó a los sujetos por el dolor y el sufrimiento incurrido.

¿Dónde cree Ud. que van a tener lugar los ensayos clínicos en los que participan seres humanos?

En países en vías de desarrollo. Es menos costoso y la vigilancia es menos rigurosa. Pienso que los problemas deben ser los mismos que aquí, sólo que se darán más.

Nota de los editores:

- Recomendamos leer “Investigación clínica en países en desarrollo” de Emilio Pol Yanguas, en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2008;11(1).

Ensayos clínicos no éticos con sucedáneos de la sangre

Traducido por Boletín Fármacos de información aparecida en *e-drug Unethical blood substitute trials*, 26 de mayo de 2008.

A pesar de que se ha comprobado en ensayos clínicos que los sucedáneos de la sangre aumentan el riesgo de muerte y de infarto de miocardio, se están llevando a cabo ensayos clínicos con estos productos en el Reino Unido, Suecia, Holanda, la República Checa, Polonia, Bélgica, Grecia y Sudáfrica. Estos ensayos clínicos deberían interrumpirse inmediatamente. *JAMA* publicó recientemente un artículo sobre el tema y a continuación se puede leer la traducción del resumen que ha hecho el Boletín Fármacos.

- Sucédáneos de sangre a base de hemoglobina sin células (HBBS) y riesgo de muerte e infarto de miocardio (*Cell-Free Hemoglobin-Based Blood Substitutes and Risk of Myocardial Infarction and Death*)
Natanson C et al., *JAMA* 2008;299 (19):2304-2312.
Artículo completo disponible en : <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/299.19.jrv80007>

Contexto: Los sucedáneos de sangre a base de hemoglobina (HBBS) son líquidos de aplicación endovenosa que pueden transportar oxígeno, permanecen estables durante un período largo de tiempo, no necesitan refrigeración ni que se realicen pruebas cruzadas, y son ideales para tratar el shock hemorrágico en áreas remotas. Ensayos clínicos que se realizaron durante la década pasada demostraron que aumentan los riesgos sin que se detecten beneficios clínicos.

Objetivo: Evaluar la seguridad de los HBBSs en pacientes quirúrgicos, afectados de un accidente cerebrovascular y en pacientes traumatizados.

Fuentes de información: Se realizó una búsqueda de artículos utilizando las palabras hemoglobina y sucedáneos de sangre en PubMed, EMBASE y la Biblioteca Cochrane; y se obtuvieron todos los artículos publicados entre 1980

hasta el 25 de marzo de 2008. También se interrogó la documentación de las reuniones del comité asesor de la FDA, y se realizaron búsquedas en Internet de todas las notas de prensa que habían hecho los laboratorios.

Selección de los estudios: Criterios de inclusión: ensayos clínicos aleatorios que incluyeran a pacientes mayores de 19 años que hubieran recibido tratamiento con HBBS. Identificamos 70 ensayos clínicos y 13 cumplían con los criterios de inclusión; además encontramos dos notas de prensa que informaban sobre otros dos ensayos, y un ensayo clínico adicional en una revisión de la FDA.

Datos: Recabamos la información sobre el número de muertes o de pacientes que sufrieron un infarto de miocardio.

Resultados: Identificamos un total de 16 ensayos clínicos que utilizaron cinco productos diferentes y 3.711 pacientes de diferentes grupos poblacionales. Una prueba de heterogeneidad de los resultados no resultó ser significativa ni para mortalidad ni para infarto de miocardio (para los dos $I^2 = 0\%$, $P \geq ,60$) y se combinaron los datos utilizando un modelo de efectos fijos. En general, se observó un aumento en el riesgo de muerte para el grupo tratado con HBBSs que resultó ser estadísticamente significativo (164 muertes en el grupo tratado con HBBS y 123 en el grupo control; el riesgo relativo [RR]=1,30; IC del 95% =1,05-1,61) así como el riesgo de infarto de miocardio (59 IM en el grupo tratado con HBBS y 16 en el grupo control; el riesgo relativo [RR]=2,71; IC del 95%=1,67-4,40). El análisis de subgrupo indicó que el aumento del riesgo no se limitaba a un HBBS específico o en su utilización para un cuadro clínico determinado.

Conclusión: La información disponible indica que el uso de HBBS se asocia a un riesgo significativamente más elevado de muerte e infarto de miocardio.

Damnificados por talidomida buscan reconocimiento y compensaciones adecuadas

Editado por Boletín Fármacos

La recién creada Alianza Internacional de Asociaciones de Víctimas de la Talidomida (ICTA, por sus siglas en inglés) presentó en abril en Londres una campaña que llevará ante los Parlamentos de los países afectados para pedir el reconocimiento y compensación que necesitan las víctimas de uno de los mayores escándalos médicos de la historia [1,2].

El consumo de este medicamento para evitar las náuseas del embarazo provocó entre 1957 y 1963 el nacimiento de cerca de 10.000 bebés con graves malformaciones irreversibles, la mitad en Alemania [a].

La ICTA está integrada por organizaciones nacionales y regionales provenientes de Canadá, Reino Unido, Suecia, España y Alemania. Sus reclamos y presentaciones

parlamentarias comenzarán por Alemania, donde tiene su sede Grünenthal, la empresa que primero fabricó el fármaco y que luego lo vendió internacionalmente bajo marcas como Contergan y Distaval [2,3].

El líder de la campaña de la ICTA, Nick Dobrik, dijo que los planes de compensación acordados en los 70 resultan insuficientes, porque estos se acordaron cuando se creía que los afectados tenían muy baja expectativa de vida. Se estima que en la actualidad aún viven 3.500 víctimas cuya vida se complica a medida que se hacen mayores y sus padres - sus principales cuidadores - se enferman o mueren [3].

Hasta 1971 y tras un acuerdo con las víctimas, Grünenthal aceptó indemnizar a las víctimas con €56 millones. El gobierno alemán destinó otros €51 millones a un fondo de indemnizaciones que ya se ha agotado [1].

Las partidas han ido variando, y mientras que las víctimas en Alemania recibieron sólo una fracción de la de sus homólogos en Reino Unido, las víctimas de Austria, Italia y España no han sido reconocidas y, cuando sí lo han sido, no han recibido compensación o ésta ha sido insuficiente. En España, los sucesivos gobiernos han negado la comercialización del producto y recién el actual Ministerio de Sanidad ha empezado a elaborar un protocolo clínico para llegar a determinar quién resultó afectado. En Italia también lo han reconocido hace muy poco tiempo [4].

En Reino Unido la empresa Diageo, que se responsabilizó de la distribución de talidomida, ha indemnizado con ayudas que les permiten vivir con independencia. En Escandinavia los afectados gozan de asistencia sanitaria especializada y otras ayudas [4].

Como consecuencia de esta disparidad en el reconocimiento a las víctimas, ICTA quiere que el Gobierno alemán lidere las negociaciones conjuntas con Grünenthal para asegurar que cada víctima superviviente con unos niveles medios de discapacidad obtenga un millón de euros a lo largo de 10 años. Asimismo busca un aumento a las pensiones mensuales de las víctimas elevándolas hasta los €2.100 euros en promedio [1].

“No queremos destruir a esta empresa. Lo que pretendemos es sentarnos en una mesa con ellos y el Ejecutivo alemán para buscar una solución al problema”, explicó en rueda de prensa Nick Dobrik, portavoz de la asociación británica Thalidomide Trust [2].

Grünenthal se niega a reabrir el periodo de reclamaciones que cerró en 1983 (pese a que la mayoría de las víctimas no supo de su existencia), mientras el Estado alemán rehúsa revisar una antigua ley que prohíbe a los afectados que aceptaron la pensión mínima en ese país presentar nuevas reclamaciones en el futuro [4].

Grünenthal dijo en un comunicado que no estaba claro a quién representaba la ICTA o por qué se le autorizó a hacer este tipo de demandas, y acusó al grupo de atacar a la compañía “activa y agresivamente”. Grünenthal ya había

decidido contribuir voluntariamente a mejorar la calidad de vida de las víctimas, agregó [3].

El Parlamento alemán está discutiendo redoblar las pensiones por invalidez. La gran coalición entre CDU-CSU y el SPD, en el gobierno desde fines de 2005, propuso un aumento de €15 millones de los fondos necesarios para pagar las pensiones, que llegan actualmente a un máximo de €545 en segundo grado de impedimento y debería pasar a €1.089 al mes para cada una de las 2.700 personas aún con vida [4].

La decisión de redoblar las pensiones por invalidez no satisface aún los pedidos de la Asociación de Víctimas del Talidomida en Alemania, la cual pide triplicar el monto junto al pago de unos €100.000 euros a cada una de las víctimas, para afrontar las deudas acumuladas y los gastos en aumento con el progreso de la edad [4].

El escándalo de la talidomida incentivó a la supervisión mundial de los sistemas de experimentación de los medicamentos e impulsó la reputación de la FDA, que expresó su negativa a aprobarlo. Llama la atención que la talidomida ha recibido recientemente un impulso como tratamiento contra el cáncer, como parte de un programa de la estadounidense Celgene, y también se la utiliza para la lepra; y ya se han reportado nuevos casos de malformaciones por su uso [3].

Nota de los editores:

- a. Para profundizar en los daños de la talidomida se puede consultar la Ventana Abierta del Boletín Fármacos 2007;10(5) titulada “Cincuenta años después de una tragedia: ¿Se ha avanzado desde que talidomida salió al mercado?”, a cargo de Antonio Ugalde y Núria Homedes.

Referencias:

1. Eva Usi, Víctimas de la talidomida fundan una alianza internacional, *Deutsche Welle* (Alemania), 7 de enero de 2008.
2. Talidomídicos: Uno de los mayores escándalos médicos del siglo XX, *Efe*, 3 de abril de 2008.
3. Ben Hirschler, Las víctimas de la talidomida buscan compensación tras 50 años, *Swiss Info* (Suiza) / *Reuters*, 3 de abril de 2008.
4. Indemnización paciente víctimas de Talidomide, *ANSA* (Argentina), 11 de abril de 2008.

El Tribunal Permanente de los Pueblos (TPP) condenó a empresas transnacionales

Editado por Boletín Fármacos

El Tribunal Permanente de los Pueblos (TPP) condenó “moral y éticamente” a 24 corporaciones multinacionales europeas por “graves, claras y persistentes violaciones” de los derechos civiles, sociales, económicos y ambientales [1,2].

Este tribunal, que actúa simbólicamente desde hace 29 años para dar visibilidad a las denuncias de violaciones de los derechos fundamentales, también condenó el modelo y las prácticas económicas permitidas por la Unión Europea (UE) [2]. Su dictamen será enviado a cinco instancias internacionales, a los países afectados y a las naciones de origen de las empresas cuestionadas [3].

Según opinó el secretario general de la TPP, Gianni Tognoni, esta condena, si bien no deja de ser “simbólica”, es lo “suficientemente específica como para ser empleada como herramienta jurídica en un tribunal” [1]. “En el dictamen hay argumentos suficientes para animar un movimiento y un enjuiciamiento que no sea solo simbólico”, afirmó Tognoni [2].

Un jurado compuesto por economistas, políticos, juristas y sociólogos de ambos continentes, presidido por el sacerdote belga François Houtart, escuchó denuncias presentadas por organizaciones sociales americanas.

Para el TPP cada caso juzgado “ha puesto muy claramente en evidencia que las violaciones que se denuncian no son accidentes casuales sino expresiones normales de como las prácticas concretas de violación de derechos por las transnacionales pueden desarrollarse con total permisividad de las autoridades públicas responsables” [2].

Asimismo, el Tribunal expresó su preocupación porque, según dijo, en la política económica europea “la prioridad parece reconocida a los intereses comerciales por encima de los principios de desarrollo sustentable y respecto a los derechos humanos y de los pueblos” [2].

El TPP tomó resolución en siete aspectos. Uno de ellos fue elevar el expediente de los 24 casos a la fiscalía de la Corte

Penal Internacional, al Consejo Económico y Social de las Naciones Unidas, al Consejo de Derechos Humanos de las Naciones Unidas y a los relatores especiales competentes para esta materia, al Tribunal Europeo de los Derechos Humanos y a la Comisión Interamericana de Derechos Humanos.

Además, se comprometió a entregar la misma documentación a las instancias del sistema de justicia y los defensores del Pueblo de América Latina y del Caribe así como a los gobiernos de los países de origen de las compañías que fueron colocadas en el banquillo.

Acusación a una farmacéutica

Rede Brasileira Pela Integração dos Povos (REBRIP) denunciaron la violación del derecho ciudadano a la salud y al acceso a los medicamentos genéricos como consecuencia de la aplicación del derecho de propiedad intelectual por parte de las transnacionales. Al mismo tiempo, destacaron como la conducta de Roche (por ejemplo, interponiendo acciones judiciales) está atentando a la sustentabilidad del programa de acceso universal al tratamiento médico en Brasil y a los derechos reconocidos por la misma Constitución federal [1].

Referencias:

1. Fallo del TPP: “Políticas Neoliberales y Transnacionales Europeas en América Latina y el Caribe”. Dictamen completo disponible en: <http://www.movimientos.org/ea3/veredictofinal.pdf>
2. Tribunal moral condenó a multinacionales europeas por violar DD.HH en América, *Los Tiempos.com* (Bolivia), 16 de mayo de 2008.
3. Condena moral a corporaciones europeas, *La Jornada* (México), 17 de mayo de 2008.

Revista de revistas

Actitud de los médicos frente a las prácticas de promoción de la industria farmacéutica

Castresana L et al., *Medicina* 2005; 65(3):247-251.

Artículo completo disponible en:

<http://www.medicinabuenaaires.com/revistas/vol65-05/3/ACTITUD%20DE%20LOS%20MEDICOS%20FRENTE%20A%20LAS%20PRACTICAS%20DE%20PROMOCION.pdf>

Hay evidencia de que las prácticas de promoción de la industria farmacéutica influyen en los patrones de prescripción de los médicos y en el consumo de medicamentos, pudiendo generar conflictos de intereses que alteren el juicio clínico. El objetivo del presente trabajo fue estimar la frecuencia con que los médicos reciben beneficios de la industria farmacéutica y su opinión acerca de este tipo de actividades de promoción. Se realizó un estudio multicéntrico, descriptivo, de corte transversal en el cual se aplicó una encuesta anónima, autoadministrada, a médicos/as clínicos, cardiólogos y dermatólogos que practican atención ambulatoria de adultos en la ciudad de Buenos Aires. De 96 cuestionarios entregados se

recuperaron 78 (tasa de respuesta 81%). La edad promedio fue de 41 años, 44% fueron mujeres y 35% residentes. El 86% de los encuestados recibe muestras médicas con elevada frecuencia, 39% útiles de escritorio, 19% inscripciones a congresos y 12% invitaciones a comer. La mitad de los médicos opina que los beneficios de la industria farmacéutica influyen en la prescripción, pero sólo el 27% reconoce que modifica su propia prescripción. Los residentes consideran con mayor frecuencia que estas actividades los afectan (42% vs. 18% p = 0.007, global: 30%); La mayoría de los encuestados considera apropiado recibir estos beneficios. Sin embargo, el 35% acuerda que éstos inciden en el costo final de los medicamentos. En conclusión, la población encuestada muestra una alta interacción con la industria farmacéutica. Si bien reconocen que las actividades de promoción influyen en la prescripción y elevan el costo final de los productos, encuentran apropiado recibir esos beneficios.

Interrumpir un ensayo clínico de oncológicos: ¿Bueno para los pacientes o para la industria?

Traducido por Boletín Fármacos de: Trotta F et al., Stopping a trial early in oncology: for patients or for industry? *Ann Onc Advance* April 9, 2008

Antecedentes: El objetivo de este estudio es evaluar la utilización provisional de los análisis de ensayos controlados al azar (RCTs, por sus siglas en inglés) en los que se prueban nuevos medicamentos para el cáncer, centrándose en los ensayos clínicos oncológicos interrumpidos antes por los beneficios obtenidos.

Materiales y métodos: Se utilizaron todos los ensayos clínicos de medicamentos oncológicos detenidos en los últimos 11 años a causa de los beneficios obtenidos, y que tuviesen un análisis intermedio.

Resultados: Según el protocolo, la evaluación de la eficacia debía hacerse según medidas de impacto de tipo temporal, y

más del 40% de ellas estaban relacionadas con la supervivencia. En el 95% de los estudios, en el análisis intermedio, la eficacia se evaluó utilizando el mismo criterio de valoración que el previsto para el análisis final. Como consecuencia de la interrupción anticipada luego del análisis provisional, se ahorraron 3.300 pacientes/eventos en el total de los estudios. Más del 85% de los RCTs publicados en los últimos 3 años fueron utilizados con fines de registro.

Conclusión: A pesar de que las críticas sobre la mala calidad de los ensayos oncológicos parecen fuera de lugar, por desgracia la interrupción anticipada plantea nuevas preocupaciones. La relación entre menos pacientes y ahorrar tiempo y costos en los ensayos clínicos indica que es el mercado el que impulsa. Los autores consideran que solo la continuación de los ensayos hasta su etapa final puede proporcionar un nivel completo de evidencia que luego puede traducirse en la práctica clínica, sin la necesidad de posteriores ensayos de confirmación.

Economía y Acceso

Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes

Comunicaciones

Comentario de Essential Action en referencia a las negociaciones del Grupo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual al cierre de la 61^{ava} Asamblea Mundial de la Salud

24 de mayo de 2008

Traducido por Boletín Fármacos

Hoy la comunidad mundial ha dado un paso muy importante al aprobar la estrategia para reformar el sistema global de investigación y desarrollo (I&D) en medicamentos que no ha sido capaz de responder a las necesidades de los residentes en países en desarrollo.

Tras una ronda de negociaciones difícil, los países se han puesto de acuerdo y han elaborado una estrategia global muy buena que estimulará el desarrollo de medicamentos y otros productos necesarios para resolver problemas de salud prioritarios, y que además permitirá que estos sean económicamente accesibles a los que los necesiten. El modelo de I&D vigente, basado en patentes y monopolios, ha resultado en un sistema en que el objetivo de innovar se contraponen el de tener acceso. Gracias al Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual por primera vez las naciones del mundo han reconocido que la innovación y el acceso son objetivos complementarios de salud pública; es decir que podemos tener “innovación más acceso”.

Los países se han puesto de acuerdo en los siguientes temas:

- Explorar incentivos para estimular la I&D, por ejemplo premios, para que los innovadores no tengan que depender del sistema de patentes y monopolios ni de la perspectiva de establecer precios altos.
- Estimular la discusión de un Tratado de I&D que incluya un acuerdo por el que todos los países contribuyan a la I&D a nivel global, o al menos participen en el sistema de I&D, si bien el nivel de compromiso de cada país dependería de su nivel de riqueza.
- Animar a los países en desarrollo a que aprueben e implementen legislación para prevenir y penalizar las prácticas anti-competitivas relacionadas con las patentes de medicamentos.
- Reconocer la importancia de crear una base de datos global de las patentes de medicamentos para promover la innovación y el acceso a los mismos.
- Reconocer que la OMS tiene un papel crucial en todo lo que se refiere a documentar y analizar el impacto de las patentes y las reglas de propiedad intelectual para la salud, y en especial en la provisión proactiva de asistencia técnica a los países en desarrollo que tengan problemas de acceso financiero a medicamentos. Esta asistencia técnica debe promover la utilización de las

estrategias incluidas en las reglas internacionales de comercio para facilitar el acceso a los tratamientos nuevos y a los protegidos por las patentes.

Por otra parte, queda todavía mucho trabajo importante por hacer para promover modelos de I&D que sean útiles para el mundo en desarrollo. Los países miembros deben implementar el nuevo acercamiento a la I&D que se ha aprobado en la Asamblea Mundial de la Salud. Para que se cumpla lo prometido por el Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual, es muy importante que los países ejecuten y experimenten con las nuevas estrategias para estimular la I&D, como por ejemplo las propuestas que adelantaron Bolivia y Barbados a principios de mes y en las que se proponía la utilización de premios no vinculados a las patentes para responder a las necesidades prioritarias de los países en desarrollo. Se espera que este trabajo empiece muy pronto, en cuanto la OMS –en respuesta al mandato de la Asamblea Mundial de Salud– convoque al Grupo de Trabajo en Investigación y Desarrollo.

Para mayor información puede contactar a Sarah Rimmington, srimmington@essentialinformation.org

Nota de los editores:

- El Informe del Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual, presentado en la 61^a Asamblea Mundial de la Salud A61/9, Punto 11.6 del orden del día 19 de mayo de 2008, está disponible en: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_9-sp.pdf (58 pág.)

Comentario de Knowledge Ecology International en referencia a las negociaciones del Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual al cierre de la 61^{ava} Asamblea Mundial de la Salud

24 de mayo 2008

Traducido por Boletín Fármacos

Seis años y medio después de la Declaración de DOHA y cinco después de que se crease la Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (CIPIH), la OMS ha dado un paso importante para cambiar la forma como abordamos la innovación y el acceso a los medicamentos.

La Asamblea Mundial de la Salud ha aprobado por consenso un documento largo y sustantivo que incluye una plétora de

temas difíciles e importantes, algunas veces con un impresionante nivel de claridad y detalle, en temas que hasta hace poco se consideraban controvertidos. A nosotros nos impresiona positivamente que la Asamblea Mundial de la Salud haya recomendado:

- el uso de licencias obligatorias y otras flexibilidades para proteger la salud pública
- que los requisitos para registrar medicamentos respeten la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos

Y siga ampliando su apoyo para:

- desarrollar un tratado de investigación y desarrollo (I&D) en biomedicina
- conseguir que se establezca un mecanismo de gestión colectiva de los derechos de propiedad intelectual, y
- el uso de nuevos mecanismos, por ejemplo premios, de incentivos innovadores que no estén vinculados al precio de los productos

Es un lástima que la Asamblea Mundial de la Salud no haya aún estimado las necesidades de financiamiento para la I&D de productos prioritarios, o creado un marco de fuentes de financiamiento sostenible. Además, el secretariado de la OMS aun debe involucrarse en el tema de nuevos mecanismos que separan los incentivos para I&D de los precios de los productos. Estos y otros temas serán objeto de la nueva ronda de negociaciones que empezará pronto.

Para mayor información puede consultar a James Love, james.love@keionline.org

Nota de los editores:

- El Informe del Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual, presentado en la 61ª Asamblea Mundial de la Salud A61/9, Punto 11.6 del orden del día 19 de mayo de 2008, está disponible en: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_9-sp.pdf (58 pág.)

Reflexiones sobre la Estrategia Mundial sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual del único representante de las ONG de la salud de América Latina que asintió a la 61ª Asamblea Mundial de la Salud

Estrategia Mundial sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual

Germán Holguín Zamorano, Director de Misión Salud, 17 de junio de 2008

Introducción

La 61ª Asamblea Mundial de la Salud se realizó en Ginebra, Suiza, del 19 al 24 de mayo pasado, con la participación de delegaciones de alrededor de 180 países, expertos de distintas partes del mundo y representantes de instituciones

de la sociedad civil.

El autor de estas notas asistió a la Asamblea por honrosa invitación de HAI Global (Acción Internacional para la Salud), como único representante de las ONG de la salud de América Latina. Asistieron también en representación de las ONG de la salud el Director y los altos ejecutivos de HAI Global, los coordinadores de HAI Europa y HAI Asia Pacífico, y sendos representantes de las ONG de la Unión Europea, Asia Pacífico y África, EE.UU. y Canadá, EFTA, Alemania, Hungría, Lituania y Ucrania.

El hecho más destacado de este evento internacional, desde el punto de vista del futuro de la salud en el mundo en desarrollo, fue que la Asamblea adoptó, mediante Resolución del 24 de mayo, la Estrategia Mundial sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual –en adelante la Estrategia Mundial o simplemente la Estrategia–, que, en concepto de reconocidos analistas internacionales, que nosotros compartimos, constituye “el documento mundial más importante sobre propiedad intelectual y salud pública desde la Declaración de Doha” [1]. Inclusive algunos la han catalogado como de mayor trascendencia que la Declaración de Doha, ya que no sólo reafirma los principios y los derechos consagrados en la Declaración, en particular el derecho de los Miembros de la OMC de utilizar al máximo las flexibilidades previstas en el ADPIC para la defensa de la salud pública y de promover el acceso a los medicamentos para todos, sino que abarca muchos nuevos temas, algunos de los cuales eran considerados inconsensuales.

Conviene resaltar que la Resolución se aprobó por consenso, lo que significa que todos los Estados Miembros de la OMC, incluidos EE.UU., los integrantes de la Unión Europea, los integrantes de la AELC y Colombia están comprometidos a respetarla y aplicarla.

La Estrategia está contenida en un documento de 52 páginas, que comprende tres partes: la Resolución Aprobatoria (3 páginas), la Estrategia (19 páginas) y el Plan de Acción (30 páginas). Este último deberá ser completado por la OMS en los próximos meses en lo relativo al calendario y la estimación de las necesidades de financiación. El texto oficial del documento (versión en inglés y en español) puede encontrarse en la siguiente dirección de Internet: http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/A61/A61_R21-sp.pdf

Trascendencia de la Estrategia

Es muy importante tener en cuenta que la Estrategia es el resultado de una conclusión profunda y grave a la que llegaron órganos de la OMS tras de 5 años de investigación y deliberaciones [2]: El modelo de incentivos para la innovación sanitaria vigente, basado en las patentes y la perspectiva de altos precios de monopolio, no sirve a los países en desarrollo. No sirve porque no se traduce en medicamentos y otros productos para las enfermedades que afectan de manera desproporcionada a la población de esos países (las llamadas enfermedades “desatendidas”, como

malaria, tuberculosis, leishmaniasis, Chagas, dengue, lepra, etc.), sino para las enfermedades de los países ricos (diabetes, cáncer, enfermedades cardiovasculares, etc.), porque las primeras no representan un potencial de mercado atractivo. Además, porque si bien es cierto que hay algunas innovaciones para las enfermedades de los países ricos, que obviamente también son causas importantes de enfermedad y muerte en los países pobres, también lo es que los frutos de esas innovaciones no son accesibles para los pacientes o los sistemas de salud de estos últimos, debido a los altos precios.

La Estrategia se fundamenta, además, en el reconocimiento de “la creciente carga de morbilidad que afecta de forma desproporcionada a los países en desarrollo”, donde vive el 80% de la población mundial, lo que hace necesario redoblar esfuerzos para desarrollar nuevos medicamentos destinados a combatir las enfermedades que los agobian y para asegurar el acceso de todos a los productos existentes.

Consecuente con lo anterior, la Estrategia establece una nueva manera de concebir la innovación y el acceso a los medicamentos, con miras a la satisfacción de dos necesidades fundamentales: fomentar la investigación y el desarrollo (I&D) de medicamentos y otros productos necesarios para resolver los problemas de salud prioritarios del mundo en desarrollo, basadas no en el mercado sino en las necesidades reales de salud, y mejorar el acceso de la población de estos países tanto a los productos resultantes de este esfuerzo innovador como a los que ya están en el mercado.

Lo anterior implica, según la propia Estrategia, i) evaluar y priorizar las necesidades de investigación de los países en desarrollo con respecto a las enfermedades que los afectan, ii) crear y mejorar la capacidad de innovación tanto en los países desarrollados como en los países en desarrollo en función de tales necesidades, iii) identificar incentivos para los inventores desligados de los precios de monopolio, iv) asegurar mecanismos de financiación sostenibles a largo plazo, y v) estimular la discusión de un Tratado de I&D que incluya un acuerdo por el que todos los países contribuyan al éxito de esta causa, en la medida que se los permita su nivel de riqueza.

En nuestra opinión, estas tareas deberían significar nada menos que la revisión del Acuerdo sobre los ADPIC, con miras a poner el sistema de propiedad intelectual y el modelo de I&D al servicio de la salud de los pobres. Hasta ahora ambos han estado, casi siempre, al servicio de los intereses comerciales. Cada vez que se sientan el gobierno de un país desarrollado y el de un país en desarrollo a dialogar sobre propiedad intelectual, es para concebir mecanismos, no para el fortalecimiento de los derechos del consumidor ni para asegurar el equilibrio entre derechos y obligaciones de los titulares de los derechos de propiedad intelectual, sino para el fortalecimiento de los estándares de protección vigentes. En el caso del Acuerdo de Asociación CAN-UE, por ejemplo, la propuesta de la UE sobre PI comienza anunciando que el objetivo es “alcanzar un adecuado y efectivo nivel de protección y observancia de los

derechos de propiedad intelectual”, para nada menciona los derechos de la sociedad. En adelante postulados como éste serán contrarios al espíritu de la Estrategia Mundial y al compromiso asumido por todas las naciones al aprobarla.

En palabras la Dra. Margaret Chang, Directora General de la OMS, la Estrategia Mundial es “Un enorme paso hacia adelante para la salud pública. Con él, la salud avanza hacia la satisfacción de dos necesidades fundamentales y de larga data: mejorar el acceso a las intervenciones existentes e incluir enfermedades de los pobres en la vocación de desarrollo de nuevos productos. Este es un gran adelanto para la salud pública, y los felicito a todos. Es un adelanto que beneficiará a millones de personas durante muchos años. Constituye una contribución sustancial a la imparcialidad en la salud. Es salud pública preventiva en su esplendor” [3].

Papel de la OMS

Otro hecho que imprime trascendencia a la aprobación de la Estrategia es que con ésta los gobiernos del mundo entero han colocado a la OMS en el centro de la formulación de políticas de propiedad intelectual e innovación sanitaria a nivel global, como corresponde a su objetivo constitucional de “alcanzar para todos los pueblos el grado más alto posible de salud”.

En efecto, aun cuando las “partes interesadas” en la Estrategia son muchas -los Estados Miembros de la OMS, organizaciones intergubernamentales internacionales invitadas, como OMPI, OMC y UNCTAD, y otros agentes invitados, como las instituciones nacionales e internacionales de investigación, las instituciones académicas, la industria farmacéutica, las ONG, etc.-, es claro que la OMS es la entidad responsable de su ejecución, así como de la coordinación de las instituciones invitadas a adoptar medidas para su implementación, del apoyo a los Estados Miembros para su aplicación, de la conformación de un grupo de expertos encargado de examinar la actual financiación de las necesidades de investigación e identificar nuevas fuentes de financiación para estimular dichas actividades, y de la labor de seguimiento y evaluación, que incluye informar periódicamente los progresos a la Asamblea Mundial de la Salud.

De esta manera, la Asamblea Mundial de la Salud asignó a la OMS “una función estratégica y central en la relación entre la salud pública, la innovación y los derechos de propiedad intelectual”, y así resolvió el debate que se había planteado entre los Estados Miembros en torno al grado de participación que corresponde a la OMS en cuestiones relativas a la propiedad intelectual.

Como es sabido, alrededor de este debate se formaron tres grupos de países, a saber:

- i) Un grupo integrado por EE.UU., Japón y Colombia, profundamente identificado con los intereses de la industria farmacéutica internacional y las industrias biotecnológicas, grandes beneficiarias del actual modelo de propiedad intelectual, que abogaban por una

- participación limitada de la OMS, con el argumento de que la propiedad intelectual no tiene ninguna relación con el derecho a la salud;
- ii) Una muy fuerte coalición de países en desarrollo, liderada por Brasil y Kenia, con una visible participación de países como Argentina, Chile y Venezuela en América Latina, India, China y Tailandia en Asia, y África del Sur en África. Su pretensión era otorgar a la OMS un mandato amplio y sustancial, que le devuelva el liderazgo de la innovación en salud y le otorgue herramientas para enfrentar las consecuencias sanitarias de las decisiones comerciales, y
 - iii) Un grupo integrado por la Unión Europea y Canadá, que buscaba posiciones intermedias y puntos de encuentro.

Duele registrar que el consenso de las Naciones Miembros de la Asamblea Mundial de la Salud a favor de la injerencia central de la OMS en estas materias “se produjo –según comentarios de algunos delegados- a pesar del Gobierno colombiano, pues su representante –un funcionario de la Cancillería- hizo causa común con EE.UU.”. Igual ocurrió con el contenido mismo de la Estrategia, al punto que “varios temas de beneficio para la salud de los países en desarrollo, como algunos relativos a criterios de patentabilidad y protección de datos de prueba, no pudieron ser incluidos en atención al veto del binomio EE.UU.- Colombia, contra el parecer del resto de países en desarrollo”. También quedaron por fuera las cinco acciones encaminadas al Inicio Rápido del Plan de Acción, así como una referencia que se hacía a la salud como derecho fundamental “con preeminencia sobre el comercio”.

La sensación que el vocero colombiano dejó entre las delegaciones fue que “sus posiciones extremas en los temas de fondo y su actitud poco diplomática no podían obedecer a instrucciones de la Cancillería, sino a intereses de otra índole. Esto motivó la decisión de no incluirlo en la subcomisión encargada de la redacción final del texto de la Estrategia, lo que de alguna manera facilitó el consenso”.

Principios fundamentales de la Estrategia Mundial

Además de la conclusión de la Comisión CIPIH citada atrás, según la cual el modelo de estímulos a la innovación en materia de salud, basado en las patentes y la expectativa de precios altos, no sirve al mundo en desarrollo, la Estrategia Mundial está inspirada en los siguientes principios fundamentales, entre otros:

- La salud es un derecho fundamental de todo ser humano, sin distinción de raza, religión, ideología política o condición económica o social.
- Los derechos de propiedad intelectual no deberán impedir que los Estados Miembros de la OMS adopten medidas para proteger la salud y utilicen al máximo las salvaguardas de la salud establecidas en el ADPIC y reafirmados en la Declaración de Doha, en particular las licencias obligatorias.
- La protección de los derechos de propiedad intelectual deberá contribuir a la promoción de la innovación tecnológica y a la transferencia de la tecnología, de

modo que favorezca el bienestar social y económico y el equilibrio de derechos y obligaciones.

- Las actividades de I&D de los países desarrollados deben tener más en cuenta las enfermedades de los países en desarrollo. Para ello se requieren incentivos basados no en consideraciones sobre el tamaño del mercado, sino sobre las necesidades reales de salud.
- Urge promover el desarrollo de los productos sanitarios que necesitan los países en desarrollo, los cuales deben estar disponibles en cantidades suficientes y ser accesibles para todos.
- El fomento de la competencia, particularmente la producción y oferta de versiones genéricas, puede mejorar la disponibilidad y la asequibilidad de los medicamentos y otros productos sanitarios.
- Para reducir los precios de los productos sanitarios y aumentar la accesibilidad, deben eliminarse los aranceles de importación, reducirse los impuestos, y monitorearse las cadenas de distribución y las prácticas de adquisición, a fin de reducir al mínimo los costos.

Elementos predominantes de la Estrategia Mundial

La Estrategia está estructurada sobre ocho elementos predominantes, que deben ser alcanzados mediante la adopción de medidas específicas, las cuales están definidas en términos generales por la Estrategia y de manera más concreta por el Plan de Acción. A continuación presentamos una síntesis sobre cada uno de los elementos.

Elemento 1: Establecimiento de un orden de prioridad de las necesidades de I&D en materia de salud

Algunas de las medidas que han de adoptarse para lograrlo son:

- Conocer periódicamente las necesidades de salud de los países en desarrollo con respecto a las enfermedades que los afectan;
- Identificar las “lagunas de investigación” existentes en relación con tales necesidades en los diferentes niveles (nacional, regional e internacional);
- Evaluar sus consecuencias para la salud pública, y
- Determinar las prioridades en materia de I&D.

Elemento 2: Promoción de las actividades de I&D

Algunas de las medidas que han de adoptarse para lograrlo son:

- Elaboración de la política de investigación sanitaria de cada país, teniendo en cuenta sus propias necesidades;
- Ampliar sustancialmente las medidas destinadas a promover y financiar, tanto en los países en desarrollo como en los desarrollados, las actividades de I&D relacionadas con las enfermedades de los primeros.

Elemento 3: Creación y mejora de la capacidad de innovación

Comprende la formulación y el desarrollo de políticas que fortalezcan la capacidad de innovación sanitaria en los países en desarrollo, en particular las capacidades relacionadas con la ciencia y la tecnología, la producción local de productos farmacéuticos y la realización de ensayos clínicos.

Elemento 4: Transferencia de tecnología

Comprende la promoción de una corriente de transferencia de tecnología sanitaria, mediante la cooperación entre los países y las redes locales y regionales de investigación, a fin de crear y mejorar la capacidad innovadora referente a las enfermedades de los países en desarrollo.

Elemento 5: Aplicación y gestión del régimen de propiedad intelectual para contribuir a la innovación y promover la salud pública

Algunas de las medidas que han de adoptarse para lograrlo son:

- Apoyar la aplicación y gestión del régimen de PI de una manera que maximice la innovación relacionada con las necesidades de salud de los países en desarrollo, sea compatible con las disposiciones del ADPIC y promueva el acceso a los productos sanitarios.
- Promover los esfuerzos de las instituciones nacionales y regionales encaminados a crear y mejorar la capacidad para gestionar y aplicar el régimen de PI de forma orientada a atender las necesidades y prioridades de salud de los países en desarrollo.
- Facilitar un acceso generalizado a bases de datos mundiales sobre patentes de productos sanitarios.
- Identificar y aplicar nuevos incentivos para las actividades de I&D relacionada con las enfermedades y las prioridades de investigación de los países en desarrollo, diferentes a las patentes y la perspectiva de precios altos, por ejemplo la constitución de un fondo internacional para premiar los esfuerzos innovadores relativos a tales prioridades.
- Estudiar la posibilidad de adaptar la legislación nacional para aprovechar plenamente las flexibilidades para la protección de la salud pública contenidas en el ADPIC y en la Declaración de Doha, de forma orientada a atender sus necesidades y prioridades de salud pública.
- Observar el impacto de las medidas comerciales sobre la salud.

Elemento 6: Mejora del acceso de los productos sanitarios

Algunas de las medidas que han de adoptarse para lograrlo son:

- Fortalecimiento de los sistemas de salud.
- Adopción de políticas apropiadas para reducir los costos de los productos sanitarios, como la vigilancia de la fijación de precios, la eliminación de aranceles de importación, la eliminación o reducción de impuestos, y la utilización de mecanismos de compras conjuntas,
- Alentar a las empresas farmacéuticas a considerar políticas que favorezcan el acceso de los países en desarrollo a medicamentos de calidad, incluida la de fijación diferencial de precios.
- Fomento de la competencia en los países en desarrollo para mejorar la disponibilidad y la asequibilidad de los productos farmacéuticos de modo congruente con las necesidades de salud pública, específicamente la producción e introducción de medicamentos genéricos, en particular de los medicamentos esenciales, mediante la expedición de leyes y/o la elaboración de políticas apropiadas, incluida la excepción Bolar.

- Aumentar la información de que disponen los formuladores de políticas, los usuarios, los médicos y los farmacéuticos acerca de los productos genéricos.
- Estudiar la posibilidad de adoptar medidas para prevenir el abuso de los derechos de propiedad intelectual por sus titulares o el recurso a prácticas que limiten el comercio de manera injustificada.
- Promover la aplicación de principios éticos a los ensayos clínicos en los que participen seres humanos, como requisito para el registro de medicamentos, haciendo referencia a la Declaración de Helsinki.

Elemento 7: Promoción de mecanismos de financiación sostenible de las actividades de I&D

Comprende el fortalecimiento de los mecanismos de financiación sostenible para las actividades de I&D de interés para el tratamiento de las enfermedades comprendidas en esta estrategia. Para este efecto la OMS establecerá un grupo de expertos de duración limitada, con la misión de examinar los sistemas de financiación actuales, así como propuestas de fuentes nuevas e innovadoras de financiación.

Elemento 8: Establecimiento de sistemas de seguimiento de esta Estrategia

Comprende la labor de seguimiento de la Estrategia Mundial, a cargo de la OMS, que incluye la finalización del Plan de Acción, la formación del grupo de expertos, que se espera empiece a operar en los próximos tres meses, y el proceso de supervisión y evaluación de resultados. Cada dos años la OMS presentará a la Asamblea de la Salud un informe sobre los progresos realizados. La primera evaluación completa de la Estrategia se llevará a cabo en cuatro años.

La Estrategia Mundial y los TLC

El tema de los acuerdos de comercio está presente en varios pasajes de la Estrategia y del Plan de Acción, lo que nos parece obvio si se tiene presente que el Capítulo de Propiedad Intelectual que suelen incluir los acuerdos, por presión de los países desarrollados y de la industria farmacéutica internacional, siempre tiene por finalidad establecer estándares de propiedad intelectual ADPIC plus, que tienen la capacidad de causar grave daño a la salud pública de los países en desarrollo, en términos de incremento de los principios activos protegidos, aumento del gasto en salud y pérdida de acceso a los medicamentos y otros productos sanitarios.

Entre las medidas recomendadas para evitar o reducir el daño destacamos las siguientes, no sin antes recordar que la Estrategia Mundial fue aprobada por todas las naciones por consenso, por lo que todas, incluidas EE.UU., la UE y la AELC, están comprometidas a respetarla y aplicarla:

- Promover la participación activa y efectiva de representantes del sector de la salud, en las negociaciones de los acuerdos de comercio relacionadas con la propiedad intelectual, a fin de que esas negociaciones recojan las necesidades de salud pública.

- Tomar en cuenta y respetar en las negociaciones de tales acuerdos las flexibilidades previstas en el ADPIC y en la Declaración de Doha.
- Al considerar la posibilidad de adoptar o aplicar una protección de la PI ADPIC plus, tener en cuenta las consecuencias de salud pública.
- Tanto en la negociación como en la implementación de estos acuerdos, deben adoptarse criterios coherentes con la promoción de la salud pública, teniendo en cuenta las circunstancias del país.

Comentarios finales

Es indudable que la Estrategia Mundial constituye la decisión más importante sobre propiedad intelectual y salud pública adoptada a nivel mundial desde la Declaración de Doha. Ella nos brinda un nuevo enfoque sobre la innovación y la propiedad intelectual, para encauzarlas hacia la satisfacción de las necesidades de salud de los países en desarrollo. Por primera vez las naciones han reconocido que el modelo de innovación actual no genera soluciones para las enfermedades de los pobres y que para generarlas es preciso identificar y aplicar incentivos para los inventores diferentes a las patentes y la expectativa de altos precios. O sea que debe revisarse el régimen internacional de propiedad intelectual.

Aunque la Estrategia Mundial no obliga a los países, ya que la Resolución aprobatoria no es vinculante en términos técnicos, lo cierto es que el hecho de su aprobación por consenso compromete a todos los países y a todas las partes interesadas, a respetarla y aplicarla. Según expresión de la OMS, “constituye un compromiso para todos” [5].

El reto grande ahora es lograr que todos cumplan. Conseguir que todos los protagonistas -Estados Miembros, OMS y demás organizaciones internacionales competentes, instituciones de investigación, academia, alianzas publico-privadas, industria relacionada con la salud, ONGs de la salud, etc.- adopten las medidas concretas contenidas en la Estrategia y el Plan de Acción. Mediante esfuerzos concertados podremos lograr que las actividades de I&D y los regímenes de PI den prioridad a las necesidades de salud del mundo en desarrollo y convertir en realidad el sueño del acceso universal a los medicamentos y demás productos sanitarios.

En lo que respecta a Colombia, nuestra propuesta es que el Gobierno Nacional, representado por el Viceministerio de Salud, que es el ente responsable de la salud pública, desencadene un proceso dirigido a la aplicación pronta y plena de la Estrategia Mundial en el país. El ideal sería convertir a Colombia en “país piloto” para la ejecución de la Estrategia, lo que nos aseguraría cuantiosos recursos de apoyo, humanos y económicos, pero consideramos poco probable que el Gobierno en pleno posea la voluntad política necesaria para este empeño. La actitud asumida por la Cancillería colombiana en el Grupo IGWG y en la 61^{ava} Asamblea Mundial de la Salud, alimentan este sentimiento. Nuestra esperanza está en el Viceministerio de Salud, dado su compromiso de velar por la salud de todos.

Nosotros, como sociedad civil, haremos cuanto esté a nuestro alcance, solos y unidos con otras organizaciones, para asegurar la aplicación de la Estrategia en Colombia y en la región. Concretamente, enfocaremos nuestro esfuerzo a tres tareas: i) Apoyar a la OMS -en particular a la Secretaría para la Salud Pública, la Innovación y la Propiedad Intelectual (PHI) y a la OPS- en el cumplimiento de sus funciones relacionadas con la Estrategia; ii) Apoyar al Viceministerio de Salud de Colombia en el cumplimiento del compromiso de aplicar plenamente la Estrategia en Colombia, y vigilar el proceso de implementación correspondiente, y iii) Cumplir las funciones que nos puedan corresponder como parte interesada que somos.

Adicionalmente, contribuiremos al funcionamiento de una alianza de la sociedad civil andina y latinoamericana, con la misión de hacer seguimiento a la implementación de la Estrategia Mundial en la región. Sabemos que para desarrollar una labor exitosa se requiere el fortalecimiento de las organizaciones de la salud, las redes y las plataformas de diálogo y concertación existentes, y haremos el esfuerzo de ubicar y gestionar las fuentes de financiación adecuadas.

Como parte de este empeño integrador, seguiremos adelante con la conformación y la coordinación de la alianza de la sociedad civil andina y la sociedad civil europea frente al proceso de negociación del Acuerdo de Asociación CAN-UE (Alianza SC CAN-UE), a fin de procurar que dicho Acuerdo aplique las recomendaciones de la Estrategia Mundial en materia de acuerdos comerciales.

Referencias:

1. IP Watch, “La OMS adopta el documento más importante sobre propiedad intelectual y salud pública desde la Declaración de Doha”, por William New, 30.05.2008.
2. La Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (CIPIH), creada por la Asamblea Mundial de la Salud hace 5 años, el Grupo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (Grupo IGWG), creado por la Asamblea Mundial de la Salud en 2006, y tres grupos de redacción, integrados por el Grupo IGWG. En todos estos órganos participaron Estados Miembros de la OMS y otras partes interesadas, entre ellas expertos e instituciones de la sociedad civil.
3. Comentarios de la Dra. Margaret Chang en la ceremonia de clausura de la 61^a Asamblea Mundial de la Salud, 24.05.2008. Tomados del artículo de IP Watch titulado “La OMS adopta el documento más importante sobre propiedad intelectual y salud pública desde la Declaración de Doha”, por William New, 30.05.2008.
4. Tito von Schoen, Director de la Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos Sin Fronteras. Tomado del artículo de IP Watch citado en la nota 1.
5. Elil Renganathan, Secretario Ejecutivo de la Secretaría para la Salud Pública, la Innovación y la Propiedad Intelectual (PHI) de la OMS. Tomado del artículo de IP Watch citado en la nota 1.

América Latina

Brasil: Boehringer no lanzaría tipranavir en el país por falta de garantías en la protección de patentes

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Empresa deixa de lançar anti-retroviral por discordar de lei de patentes no país, afirma O Estado de S.Paulo, *Agencia de Noticias de AIDS / O Estado de S.Paulo*, 20 de enero de 2008.

El laboratorio farmacéutico Boehringer Ingelheim decidió no lanzar en Brasil un medicamento contra el sida. Según el diario O Estado de S.Paulo, el medicamento tipranavir no será registrado en el país por falta de garantía de la patente y la decisión fue tomada a mediados de 2006 ante la licencia compulsiva de efavirenz, en mayo del año pasado. Ante el hecho, colaboradores de la empresa afirmaban que con el licenciamiento compulsivo enterraron la posibilidad de que el remedio estuviese disponible en Brasil.

Las informaciones no son confirmadas por el laboratorio que promete traer el antirretroviral al país.

El medicamento tipranavir se utiliza en pacientes que ya no tienen éxito con otro tipo de medicamentos. Al no registrar el remedio en el país, la empresa dificulta el acceso de los pacientes que lo necesitan como última alternativa de tratamiento. Ningún medicamento puede ser vendido ni entregado por el SUS, sin registro.

“El laboratorio decidió no registrarlo y esa decisión fue unilateral. Condicionó el registro a la garantía de que la patente fuese respetada. Como el gobierno tiene un trámite para eso, el presidente del laboratorio decidió no registrarlo, a pesar del esfuerzo de la filial de aquí. Realmente el laboratorio decidió que no lo iba a registrar por falta de garantía de la patente. Fue una decisión extremadamente equivocada”, afirma el infectólogo Aduato Castelo Filho, que participaba en el grupo de especialistas que analizaban los estudios con medicamentos en Brasil.

Según Castelo, la decisión fue tomada a mediados de 2006, es decir antes de la quiebra de patentes del otro medicamento para el sida, efavirenz, ocurrida en mayo de 2007. Sin embargo, no se hizo pública. Colaboradores de la empresa, sin embargo, afirmaron al gobierno que el licenciamiento compulsivo había sepultado las posibilidades de que el medicamento estuviese disponible. A su vez, el hecho de que el mercado brasileño del medicamento no es una prioridad de la empresa pesó en la decisión de negar el acceso a los pacientes brasileños –el medicamento se vende en Europa y EE.UU.

Boehringer indicó que respetaría la legislación de Brasil y prometió traer el producto a Brasil. “La sustancia tipranavir, tratándose de un medicamento importante para el control de la infección (...) figura en los lanzamientos de la compañía programados para los próximos años”, informó en una nota la empresa.

“Sin embargo, todo lanzamiento de Boehringer Ingelheim previsto en un cronograma basado en estrategias globales de la compañía puede sufrir alteraciones”, dice el texto. Según la empresa, 92 pacientes que formaron parte del estudio con el medicamento en Brasil, continúan recibiendo el tratamiento, pagado por el laboratorio.

La decisión de registrar o no un producto es un derecho del dueño de la patente. Sin embargo, en la actualidad, aún sin contar con la garantía de que tendrán exclusividad en la producción de un medicamento en el país, otras empresas no dejan de ofertar sus productos. El lanzamiento se hace antes de que termine el largo proceso de análisis que realizan en conjunto el Instituto Nacional de Propiedad Industrial (INPI) y la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

La decisión de la compañía tampoco es novedad en el mundo de las farmacéuticas –otras se niegan a lanzar sus medicamentos en países que tienen legislaciones sobre patentes consideradas perjudiciales para sus negocios, como Tailandia, que también ha quebrado patentes.

Falta de negociación

Castelo Filho calcula que entre 2.000 y 3.000 pacientes podrían beneficiarse con tipranavir. Para él, faltó negociación con el gobierno y el Ministerio, que no han trabajado lo suficiente para que llegase el medicamento, que es caro.

Perú: Conflictos con la Comunidad Andina por el TLC con EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos de: Perú: entre el TLC con EEUU y la Comunidad Andina, *Associated Press*, 21 de mayo de 2008.

Para Perú es necesario conseguir la flexibilización de la Decisión Andina n° 486, a fin de poder adaptar su legislación a las exigencias que le impone el TLC aprobado con EE.UU.

El Viceministro de Comercio Exterior, Eduardo Ferreyros, informó que Bolivia y Ecuador se opusieron al pedido de Perú basándose en criterios políticos y no en cuestiones técnicas. “Espero que no nos pongan en la decisión de escoger entre la normativa andina o seguir adelante en los intereses por los cuales hemos luchando”, sostuvo Ferreyros.

Elmer Díaz de la oficina de prensa de la CAN, dijo que los viceministros de los países andinos, Perú, Colombia, Bolivia y Ecuador, se reunieron a mediados de mayo en una sesión reservada en la que discutieron el pedido peruano. La votación terminó en 2-2.

Según explicó Ferreyros, Perú propuso a sus socios andinos que los países que lo deseen puedan profundizar su normativa sobre propiedad intelectual, mientras que aquellos

que lo prefieran puedan mantener la situación actualmente vigente.

Para Perú las decisiones andinas son vinculantes, pero necesita adaptar la decisión 486 al TLC que firmó con EE.UU., y que comprende temas como compensación por uso de patentes farmacéuticas, derecho a usar patentes no farmacéuticas, derecho a usar patentes protegidas en actos preparatorios, y otros. Ferreyros dijo que Perú puede aún insistir en su pedido a un nivel político con los cancilleres y los presidentes.

La Ministra de Comercio Exterior y Turismo, Mercedes Aráoz, declaró que “seguiremos peleando y elaborando las normas como si fuéramos a implementar el TLC”, y que el próximo espacio de discusión podría ser el diálogo político. Afirmó que si allí no se consiguen resultados, “tendremos que tomar las decisiones que corresponden”.

Perú se encuentra en un proceso de implementación del TLC para que pueda entrar en vigencia, después que el acuerdo fuera aprobado en diciembre pasado por el senado norteamericano. Las autoridades peruanas se trazaron como meta culminar este proceso, que supone adaptar su legislación al TLC, a principios del 2009.

Nota de los editores:

- Para más información sobre la propuesta peruana de modificación de la Decisión Andina n° 486 se puede consultar en el Boletín Fármacos (BF): “Colombia - CAN: Carta abierta al Ministro de la Protección Social por propuesta de modificación al Régimen Común de Propiedad Industrial de la CAN” de Misión Salud, IFARMA, AIS y AIS LAC, 26 de febrero de 2008; y “Propuesta peruana pone en riesgo acceso a medicamentos” de Nota de Prensa de Acción Internacional para la Salud, abril del 2008, ambas en la Sección Economía y Acceso del BF 2008;11(2).

Europa

España: La OCU denuncia que el actual sistema de patentes de fármacos beneficia a los laboratorios, no al paciente

Contribución de Judit Rius para el Boletín Fármacos en base a: Laboratorios: Innovan cada vez menos, *Revista OCU-Salud* febrero 2008, n° 76. Artículo completo disponible en: http://www.medicuba-europa.org/IMG/pdf/Laboratorios_OCU_0002-3.pdf

La Organización de Consumidores y Usuarios de España (OCU) considera que el actual sistema de patentes está favoreciendo claramente el beneficio industrial de los laboratorios en detrimento del derecho a la salud de los ciudadanos.

Esta es la conclusión más relevante que se extrae del artículo publicado en la revista OCU-Salud del mes de febrero (n° 76).

La industria farmacéutica ha impulsado la extensión del sistema de patentes, presionando a los países en desarrollo para que este sistema sea respetado. El argumento que utilizan es que sin patentes no hay innovación ni progreso, sin embargo, la OCU afirma que el sistema de patentes actual es ineficiente, menos de una cuarta parte de los fármacos que se ponen en el mercado son innovadores. Además, el coste real de la investigación no sólo recae en las compañías, aunque estas sostienen que la mayor contribución la realizan ellas, los gobiernos y consumidores financian el 84% de la investigación en salud, el 12% corresponde a los laboratorios y un 4% a organizaciones no lucrativas.

Otro mito que cae es el referido al coste de investigación de los fármacos. La industria afirma, basándose en un estudio, que cada nuevo fármaco que pone en el mercado requiere más de US\$800 millones en investigación, sin embargo, varios estudios que recopilaban datos de 117 proyectos de

investigación concluyeron que el coste real rondaba los US\$78 millones.

Las comisiones autonómicas de evaluación de productos farmacéuticos en España coinciden en señalar que sólo un pequeño porcentaje de los nuevos medicamentos aportan alguna ventaja terapéutica. La OCU denuncia que en España un medicamento para ser aprobado sólo tiene que demostrar que es seguro e igual de eficaz que los que ya existen, no que es más eficaz que otro. Las farmacéuticas son cada vez menos eficientes, pero siguen reclamando seguir siendo financiadas con el dinero extra que estamos pagando todos los consumidores.

La OCU denuncia que, para marcar el precio, las farmacéuticas no tienen en cuenta el coste real de producir el medicamento. El laboratorio podrá sacar un fármaco con un precio más elevado cuantos menos fármacos competidores haya en el mercado. Mientras que hasta un 35% de los ingresos se van en promoción y publicidad, el gasto en investigación no supera el 20% de estos ingresos. Los márgenes netos de la industria farmacéutica rondan el 18%.

La OCU considera que la mejor vía para reducir el enorme gasto farmacéutico es promover los medicamentos genéricos. Las farmacéuticas lo saben y tratan de entorpecer la llegada de los genéricos al mercado, hasta tal punto que Farmaindustria llegó a lanzar una campaña de desprestigio de los genéricos bajo el lema, “¿A qué la marca importa?”

La OCU cree necesario reformar el sistema de patentes, que lejos de fomentar la innovación, está favoreciendo el beneficio industrial de los laboratorios en detrimento del derecho a la salud de los ciudadanos y por tanto, se ha dirigido al Ministerio de Sanidad y Consumo para que promueva:

- La revisión del sistema internacional de patentes, de forma que el número de años de explotación exclusiva sea proporcional al beneficio que el medicamento aporta a la salud pública. Para demostrar este beneficio, los laboratorios deben realizar estudios clínicos comparando su fármaco con el mejor tratamiento existente, no con un placebo como ahora es habitual.
- La búsqueda de distintas vías de apoyo a la innovación, destinando más fondos públicos a la investigación básica y evitando que se utilicen para financiar estudios sin valor terapéutico.
- Una mayor transparencia a la industria farmacéutica y un estricto cumplimiento de las limitaciones en materia de publicidad y promoción de los medicamentos.
- La evaluación coste/efectividad de los nuevos fármacos para decidir si se van a financiar o no dentro del sistema nacional de salud.

Estados Unidos

Realiza modificaciones a su lista roja por falta de respeto a los derechos de propiedad intelectual

Editado por Boletín Fármacos de: La Argentina sigue en la lista de la Casa Blanca de países donde prolifera la “piratería”, *Noticias Argentinas* (Argentina), 29 de abril de 2008.

Al tope de la preocupación de EE.UU. por acciones de “piratería” o falta de respeto a los derechos de propiedad intelectual están China y Rusia, en tanto que hay otros siete países en la Lista Prioritaria (Priority Watch List): junto con Argentina, Chile, India, Israel, Pakistán, Tailandia y Venezuela. Así lo difundió la oficina de la Representante de Comercio Exterior de EE.UU. (USTR, por su sigla inglés), Susan Schwab, en el Informe Especial 301 correspondiente al año 2008 [a].

Según la entidad gubernamental, esos países no proveen un adecuado nivel de protección de los derechos de propiedad intelectual o no dan acceso a mercados a personas o empresas que sostienen esos derechos. Esos países serán objeto de esfuerzos “particularmente intensos” por parte de la Casa Blanca durante el año próximo, a través de “discusiones bilaterales” para que reviertan sus políticas en ese aspecto. La Argentina, junto con Chile [b] y Venezuela, ya habían aparecido el año pasado en esa lista.

La Casa Blanca le reconoció a la Argentina “progresos”, aunque el país, según consideró, “aún no provee adecuada protección” en relación a la industria farmacéutica. “EE.UU. urgen a Argentina a implementar una coordinación efectiva de sistemas entre sus autoridades de salud y de patentes para prevenir la emisión de autorizaciones de mercado para copias no permitidas de productos farmacéuticos patentados”, se indicó.

Al mismo tiempo, la Casa Blanca quitó de la nómina “prioritaria” a Egipto, Líbano, Turquía y Ucrania, por demostrar “mejoras” en sus políticas de protección de la propiedad intelectual.

La USTR también incluyó a 36 países en un nivel menor de vigilancia, entre los que están Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, República Dominicana, Ecuador, Guatemala, México y Perú en América Latina.

La USTR compila su informe a partir de quejas de las empresas estadounidenses, información recogida por las embajadas y otras agencias del país y comentarios aportados por gobiernos extranjeros.

Nota de los editores:

- El “2008 Special 301 Report” está disponible en: http://www.ustr.gov/assets/Document_Library/Reports_Publications/2008/2008_Special_301_Report/asset_upload_file553_14869.pdf (52 pág.)
- Para más información sobre la calificación de Chile en la Lista Prioritaria ver: “Chile / EE.UU.: PHRMA solicitó bajar calificación de Chile en propiedad industrial” en la Sección Derechos de Propiedad Intelectual y Libre Comercio del Boletín Fármacos 2006;9(2). El 8 de enero de 2007 el representante de comercio de EE.UU. anunció su determinación de elevar a Chile del nivel País en Observación a País en Lista Prioritaria (Priority Watch List). Una de las razones que se dan para el cambio es que “Chile ha autorizado la venta de productos farmacéuticos que infringen la ley de patentes y ha fracasado en proveer un mecanismo apropiado y efectivo a través del cual los dueños de las patentes puedan impedir en este caso la venta de los productos” (Fuente: National Legislative Association on Prescription Drug Prices. Newsletter)

Gilead obtiene un dictamen positivo en la oficina de patentes por una de las patentes de tenofovir

Editado por Boletín Fármacos de: U.S. Patent Office Confirms First of Four Viread Patents, *El Economista.es* (España), 21 de mayo de 2008.

Gilead Sciences ha informado que la Oficina de Patentes y Marcas (PTO, por sus siglas en inglés) ha completado el primero de los cuatro procedimientos de reexaminación y ha confirmado la patentabilidad de la patente en EE.UU. N° 6043230, que cubre un método de uso de Viread (tenofovir disoproxil fumarato). “Nos complace que la oficina estadounidense, a raíz de un detallado y completo análisis, ha llegado a la conclusión de este primer reexamen”, declaró un directivo de la firma.

La oficina aún no ha anunciado su decisión sobre las restantes tres patentes de Viread, todas ellas en proceso de reexaminación desde julio de 2007 en respuesta a una contestación de la Fundación Pública de Patentes (PUBPAT) [a].

Nota de los editores:

- a. Para más información sobre este proceso de revisión de patentes se puede ver “Brasil, India y EE.UU.: Cuestionan patente de tenofovir” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2008;11(2).

Glaxo acusado de monopolizar el mercado de Wellbutrin (bupropion)

Traducido por Graciela Canal de: Glaxo Accused Of Monopolizing Wellbutrin Market, *Ed Silverman – Pharmalot*, 8 de mayo de 2008.

Nota de los editores: Ver el contenido de esta noticia en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Generales

Acceder a medicamentos más baratos es tan importante como tener mejor infraestructura

Traducido por Boletín Fármacos de: Weissman R (Director de Essential Action), Cheaper drugs are as important as improved health infrastructure, *The New Times* (Kigali), 6 de mayo de 2008.

Thompson Ayodele está en lo correcto cuando en un artículo reciente (Africa’s Failing Infrastructure Renders Compulsory Licensing Pointless,” April 28) afirma que es urgente mejorar la infraestructura sanitaria de África.

Desgraciadamente, el Sr. Ayodele saca el tema de la infraestructura como estrategia para menoscabar la discusión que se está llevando en la OMS para mejorar el sistema de investigación y desarrollo (I&D) de medicamentos y rebajar sus precios.

El Sr. Ayodele se equivoca al sugerir que una de las razones para no prestar atención al precio de los medicamentos es la necesidad de fortalecer los sistemas de salud. No se puede escoger entre las dos estrategias.

Los pobres que viven en África necesitan más inversión en cuidados de salud y mejores sistemas de salud; pero también necesitan poder acceder a medicamentos que salvan la vida, y se necesita I&D de medicamentos nuevos que puedan utilizarse en la lucha contra las enfermedades del continente.

Las discusiones que se están realizando en la OMS pretenden identificar caminos para hacer las dos cosas: innovar y acceder a los frutos de la innovación. La idea es generar incentivos para que se desarrollen medicamentos nuevos que respondan a las necesidades de salud de los países en desarrollo, y conseguir que esos productos estén disponibles a un precio que estos puedan pagar.

El Sr. Ayodele podría estar convencido ideológicamente de que se necesita el sistema de monopolios a través de patentes para estimular la I&D, pero hay acuerdo en que este modelo no es útil para los países en desarrollo – especialmente para los países más pobres del mundo.

Big Pharma cobra por sus medicamentos protegidos por patentes, sobre los cuales tienen el monopolio, mucho más de lo que los pacientes o gobiernos africanos pueden pagar.

Los precios de miles de dólares por persona – algunas veces superiores a US\$100.000 por persona al año - están ahogando a los consumidores en los países ricos.

Estos precios están totalmente fuera del alcance de los residentes -excepto las elites- en países en desarrollo. La competencia por genéricos es el mecanismo que permitirá que se reduzcan los precios y que los residentes de países africanos y de otros países en desarrollo puedan acceder a ellos.

El caso de VIH/sida es un buen ejemplo. Hace 10 años, antes de que aparecieran los genéricos, las compañías que producen medicamentos de marca cobraban lo mismo en África que en los países ricos por los antirretrovirales que salvan vidas -como mínimo US\$10.000 por persona y por año. El diagnóstico de VIH era una sentencia de muerte.

Hoy el precio es de US\$100 por persona -una reducción que ha hecho posible que aumentasen las donaciones de dinero, que de no haber sido por eso no hubiera estado disponible. A pesar de los severos problemas de infraestructura de salud, en África hay dos millones de personas afectadas por VIH/sida que están recibiendo tratamiento.

Hay que hacer mucho más -y mejorar la infraestructura es una de las prioridades más importantes. Solo el 30% de los afectados están recibiendo el tratamiento que necesitan. Pero sin las reducciones de precio que se consiguieron a través de la competencia de los genéricos, casi los dos millones de personas que residen en África y que están recibiendo tratamiento estarían hoy muertos o a punto de morir.

Más que criticar a países como Tailandia por hacer uso legal de las licencias obligatorias (permisos gubernamentales para permitir la competencia por genéricos cuando el producto está protegido por patente) el Sr. Ayodele debería reconocerlas como un ejemplo a seguir.

Al fin y al cabo, están promoviendo la competencia en el mercado y reduciendo los precios. En el caso de Tailandia, las licencias obligatorias han permitido triplicar el número de personas que están recibiendo los tratamientos que necesitan. Sin embargo, África y otros países en desarrollo parecen necesitar algo más que medicamentos más baratos. Necesitan I&D para problemas de salud que no son de

interés para las compañías farmacéuticas. Las patentes no valen mucho cuando ofrecen el monopolio de ventas a una población -sin importar su tamaño- que tiene poca capacidad de compra.

El 80% de la población reside en países en desarrollo pero solo consumen el 13% de los productos para la salud (África representa menos del 2% del mercado farmacéutico). El resultado es que pocas corporaciones invierten en I&D para los países en desarrollo. Una revisión de Médicos Sin Fronteras encontró que de los 1.556 medicamentos que salieron al mercado entre 1975 y 2004, solo 21 eran para enfermedades olvidadas -problemas de salud endémicos en los países en desarrollo.

En las negociaciones que se están realizando en la OMS, se están discutiendo alternativas para incentivar al sector

privado a invertir en I&D, se están lanzando ideas que beneficiarían a las compañías farmacéuticas pero que no impondrían precios altos. Una de las opciones es otorgar premios a los medicamentos, se pagarían grandes sumas por los medicamentos innovadores pero todos los medicamentos estarían inmediatamente disponibles en forma genérica a precios bajos.

Los ideólogos y los que tienen más interés en defender los intereses comerciales del Big Pharma que los objetivos de salud pública, tienen razones para defender el sistema de I&D basado en los monopolios que generan las patentes y que no está respondiendo a los países en desarrollo. Todos los demás, podemos agruparnos alrededor del creciente interés en desarrollar nuevos mecanismos institucionales para promover dos objetivos de salud pública que son complementarios: innovación y acceso.

Otros temas de Economía y Acceso

Reportes Breves

América Latina: En varios países denuncian desabastecimientos de medicamentos en centros de salud Editado por Boletín Fármacos

Las denuncias por desabastecimientos son hechos bastante frecuentes para los sistemas de salud de los países de América Latina. En este reporte daremos cuenta de las denuncias que tuvieron difusión periodística en los últimos meses en Honduras, Ecuador, El Salvador, Perú y Panamá.

Honduras

En Honduras se recriminó a la Secretaría de Salud la falta de medicamentos oncológicos y el cobro a los pacientes para acceder a ellos. La Secretaría de Salud reconoció públicamente su incapacidad para adquirirlos por falta de presupuesto. El director de redes y servicios de la Secretaría de Salud, Manuel Gamero, señalaba que “los cobros que se han hecho han sido consensuados de cierta manera con el paciente, debido a que Salud no maneja un presupuesto tan amplio como para incluir los medicamentos” [1].

Otro reclamo era por el desabastecimiento de medicamentos de uso más frecuente en los hospitales. Un miembro de Colegio Médico informó a la Comisión Interinstitucional para la Compra de Medicamentos (CICM) que el Almacén Central de Salud mantenía un 95% de abastecimiento. Para la Secretaría de Salud el problema radicaba en la falta de vehículos para reparto y anunció que podría disponer de los vehículos de transporte de la Comisión Permanente de Contingencias (Copeco) y las FF.AA. para mejorar la distribución [2].

Un representante de la iglesia católica en la CICM señalaba que el desabastecimiento se debía “al desorden administrativo en la Secretaría de Salud que mucho favorece a la corrupción.” “La compra de medicinas se solicita en

base al presupuesto existente no en base a las necesidades y las líneas de distribución no funcionan, pues la Secretaría tiene solo un camión para repartir medicinas en todo el país”, añadió el religioso. También advirtió sobre las compras privadas que suelen realizarse cuando se producen retrasos en las entregas a los hospitales, tipos de compras que la Comisión intenta evitar [3].

Ecuador

En Ecuador ya tienen más de un año las denuncias por presuntas compras excesivas de medicamentos para el Seguro Social Campesino (SSC, que cuenta con unos 800.000 afiliados) y su nula distribución [4].

Según un informe de auditoría presentado en febrero de 2007 por un miembro del Consejo Directivo del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social (IESS) como representante de los empleadores, los procesos de compra de fármacos para el 2005, 2006 y 2007 estuvieron plagados de irregularidades. El informe indica que el Consejo Directivo del IESS aprobó las compras, con dos votos a favor y uno en contra, pese a no contar con informes básicos sobre consumo de medicinas, precios comparativos, entre otros [4].

Este informe se hizo público a propósito de las denuncias presentadas por la Confederación Única del Seguro Social Campesino (Confeunassc CNC). Esta organización sostenía que en 2006 permanecían en los depósitos, sin ser distribuidos, unos 400.000 frascos de amoxicilina y otros medicamentos. Según la denuncia, otros 70.000 frascos que se compraron en 2005, la mitad había caducado, pero había sido repuesta por la casa farmacéutica contratada [4].

Algunos sectores del SSC sostenían que estas denuncias formaban parte de una persecución al entonces Director del

SSC, quien terminó siendo destituido en julio de 2007 por la Superintendencia de Bancos y Seguros, junto a dos colaboradores más [4,5].

El Director del SSC que asumió en su lugar, Fausto Dután, señaló a principio de este año que estaba trabajando para mejorar la situación, pero que había medicamentos que yo no podían utilizar. El funcionario pensaba que los antibióticos que todavía servían podían ser donados a las provincias afectadas por el fuerte invierno [5].

El Subdirector del SSC, indicó que el mayor problema es la amoxicilina caducada. Por ello anunció que se trata de canjear con las farmacéuticas. “Lo que sucedió es que se compró demasiado medicamento. Tenemos amoxicilina para 10 años. Compraron sin informes “técnicos”. Calculó que con esa compra el Seguro Social Campesino perdió al menos 1 millón de dólares [5].

El Salvador

En este país uno de los reclamos que tuvo difusión fue la falta de medicamentos para el tratamiento de la hemofilia. Por el momento los pacientes cuentan con la terapia a base de plasma. Salud Pública ha informado que no incluirá ese fármaco en el cuadro básico de medicamentos hasta el 2009. Mientras eso llega, el Ministro Guillermo Maza dijo que “vamos a ir sacando dinero de otros lados cuando se presente una emergencia. Si tuviéramos dinero tendríamos todo lo que se necesita.” Maza también explicó que el factor VIII, que es para la hemofilia tipo A, se adquiere todos los años, pero reconoce que no tienen la capacidad de comprar lo suficiente debido al precio del fármaco y a lo ajustado del presupuesto. Cada frasco le cuesta a la institución unos \$600 [6].

“Le mentiría si le digo que tenemos capacidad para poder tener el medicamento disponible, porque si no, no tendría como combatir la diarrea, el dengue, las infecciones respiratorias...” justificó el funcionario. La entidad invierte en salarios la mayor parte del presupuesto de \$356 millones [6].

Salud está por hacer la licitación del producto a fin de comprar 3.150 frascos del factor VIII, también gestionarán el factor IX [6].

Perú

Desde diciembre de 2006 en Perú se realizan compras corporativas de medicamentos entre el Ministerio de Salud (Minsa), Essalud y las sanidades de las Fuerzas Armadas y Policiales [a]. En abril de 2008 el Minsa anunció que realizará la tercera compra de este tipo por un valor referencial total de 68.241 millones nuevos soles. Además de un ahorro significativo, esta compra se realizará para evitar el supuesto desabastecimiento de medicinas que la Defensoría del Pueblo observó en algunos establecimientos de salud, indicó el Minsa en la nota de prensa. El titular de Salud, Hernán Garrido-Lecca, aclaró que dicha falta de medicinas es provocada intencionalmente, para inducir a los

pacientes a adquirir los medicamentos en farmacias privadas [7].

La Defensoría del Pueblo había detectado que en once hospitales, todos ellos de jurisdicción del Minsa, del Seguro Social (EsSalud) o de Fuerzas Armadas, existe un desabastecimiento parcial de medicinas con alta rotación. La verificación se hizo a partir de la revisión en las farmacias de los nosocomios de las reservas de 36 medicinas de uso frecuente, además de cinco insumos utilizados en la planificación familiar [8].

El informe preliminar detalla que, por ejemplo, que el hospital Arzobispo Loayza (bajo administración del Minsa) carece de ácido acetil salicílico (aspirina), biperideno en tabletas (antiparkinsoniano), doxiciclina (antibiótico) y furosemida (diurético) [8].

Especial preocupación despertó el hospital Daniel Alcides Carrión (también del Minsa), pues allí se estableció que faltaban 12 tipos de medicamentos, entre estos clindamicina (antibiótico), aspirina, enalapril (antihipertensivo) y lidocaína (anestésico local), mientras que no había suficiente stock de salbutamol inhalador (antiastmático), cloruro de sodio (suero) e ibuprofeno (antiinflamatorio) [8].

Aunque los hospitales Guillermo Almenara y Sabogal del EsSalud salieron mejor parados de la inspección, no sucedió lo mismo con el Hospital de Emergencias Grau donde se detectó un grave déficit en ácido acetil salicílico, alprazolam (ansiolítico), amiodarona ampolla (antiarritmia), biperideno (antiparkinsoniano), cefalexina (antibiótico), ciprofloxacina (antibiótico), clindamicina, cloruro de sodio (suero), enalapril (antihipertensivo) y metamazol (analgésico) [8].

El Dr. Abdías Sotomayor, de la Defensoría del Pueblo, comentó que este diagnóstico permitirá establecer si se trata de problemas relacionados con la adquisición de medicamentos o si se trata de problemas logísticos al interior de estos nosocomios estatales [8].

El Gerente de Logística de EsSalud indicó que los problemas con el abastecimiento de medicinas en los hospitales del Seguro Social se deben a demoras de los proveedores y procesos burocráticos, y que se resolverían en pocos días [8].

Un funcionario de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid) dijo que el Ministerio de Salud ha realizado compras corporativas de los medicamentos con alta demanda. Explicó que los problemas en la gestión y la programación presupuestal de los hospitales pueden estar ocasionando un déficit de medicamentos en determinados períodos. El funcionario indicó que otro problema que perjudica a los pacientes es que los médicos solo recetan medicamentos con marca, y no colocan la alternativa de los genéricos. “Esto les hace pensar a los pacientes que no hay dicha medicina en stock”, acotó [8].

Según el Ministerio del Interior el desabastecimiento de medicamentos en el Hospital Central de la Policía Nacional

es parcial y atribuye esta situación a problemas administrativos y a la altísima demanda de remedios que atiende el fondo de salud policial [9].

El Colegio Médico del Perú expresó su preocupación por la poca importancia que –a su entender- le presta el Ministro de Salud al tema del desabastecimiento y el desinterés que muestran los administradores de los hospitales antes las demandas de los pacientes [10].

Panamá

Grupos de jubilados y pacientes del Hospital Oncológico Nacional (ION) denunciaron la carencia de algunos medicamentos en la Caja de Seguro Social (CSS), y la Defensoría del Pueblo decidió entonces abrir una investigación para verificar esta situación. Las autoridades de salud insisten en que la falta de fármacos es solo del 7% [11].

Personal especializado de la Defensoría confirmó que algunos medicamentos del ION están próximos a agotarse. A raíz de esta situación, la Defensoría solicitó un informe por escrito al Director Médico del hospital.

Con anterioridad, el Director del ION explicó que parte del problema es la ejecución del presupuesto, ya que las asignaciones de las partidas proporcionadas por la CSS son mensuales y para la compra de los medicamentos se requiere la utilización del Sistema Único de Precios, proceso que tarda de seis meses a un año [11].

Por su parte, el Director de Compras del Seguro dijo que el único medicamento de alta demanda que hace falta en las farmacias de la institución es el verapamilo (antiarrítmico, antihipertensivo y antianginoso) de 80mg. Aseguró que tienen atenolol (antihipertensivo) para 4 meses y amlodipina (antihipertensivo) para un mes [11].

El ION espera el nuevo cargamento de medicamentos para terminar de suplir las necesidades de sus pacientes. Un comunicado del Ministerio de Salud, citando declaraciones del Subdirector del ION, señala que en estos meses llegará el cargamento, por lo que se cumple con el abastecimiento de fármacos hasta el próximo año [12].

Nota de los editores:

- a. Tipo de cambio: 1 \$US= 3,32 soles. Para más información sobre el primer proceso de compras corporativas con la modalidad subasta inversa que se realizó en diciembre del 2006 y en enero del 2007, se puede consultar: “Perú: Con algunas críticas finalizó la primera compra corporativa de medicamentos por subasta inversa” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(2).

Referencias:

1. Honduras: No hay fondos para medicinas, *La Prensa* (Honduras), 5 de febrero de 2008.
2. Honduras: Salud reinicia distribución de medicamentos, *La Prensa* (Honduras), 7 de febrero de 2008.
3. Honduras: Sin medicamentos y sin esperanzas, *El Heraldo* (Honduras), 12 de febrero de 2008.
4. Compra ilegal de medicinas en Seguro Social Campesino, *El Universo* (Ecuador), 26 de febrero de 2007.
5. Ecuador: 700 000 dosis de amoxicilina, caducadas, *ElComercio.com* (Ecuador), 4 de enero de 2008.
6. Yamileth Cáceres, El Salvador: No alcanza para comprar toda la medicina para hemofilia, *El Diario de Hoy* (El Salvador), 19 de febrero de 2008.
7. Perú: Ministerio de Salud realizará compra corporativa de medicamentos por más de 68 millones de soles, *Andina* (Perú), 22 de abril de 2008.
8. José Santillán Arruz, Defensoría detecta carencia de medicinas en once hospitales, *El Comercio* (Perú), 9 de abril del 2008.
9. Viceministro del Interior sostiene que es “parcial” desabastecimiento de medicinas en Hospital de la PNP, *CMP Radio* (Perú), 9 de abril del 2008, <http://www.cpnradio.pe/html/2008/04/09/3/198.htm>.
10. CMP lamenta “poco interés” que da el Minsa a desabastecimiento de medicamentos en hospitales, *CMP Radio* (Perú), 9 de abril del 2008, <http://www.cpnradio.pe/html/2008/04/09/3/199.htm>.
11. Juan Manuel Díaz C. Ombudsman quiere saber por qué no hay medicamentos, *Panamá América* (Panamá), 19 de abril de 2008.
12. ION está a la espera de los medicamentos, *La Prensa* (Panamá), 30 de abril de 2008.

América Latina

Argentina: Avances y retrocesos para la producción pública de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos

El primer antecedente de producción pública de medicamentos en Argentina fue EMESTA (Especialidades Medicinales del Estado) de los años 50, creada el Dr. Ramón Carrillo, primer Ministro de Salud de la Argentina. Desde entonces las experiencias han estado inmersas en la lógica de segmentación y descentralización que avanza sobre el sector salud, y pueden contabilizarse en la actualidad alrededor de 35 “laboratorios” estatales de

producción de medicamentos y vacunas, que funcionan bajo diferentes dependencias administrativas (nacional, provincial, municipal, universitaria y de organismos descentralizados) y se ubican en las distintas regiones del país. La producción de estos laboratorios prioriza medicamentos del vademécum hospitalario y de atención primaria, y cubre algunos “nichos” como el de la tuberculosis multirresistente. En los últimos siete años ha habido importantes esfuerzos para articular estas experiencias, mejorar sus resultados y alcances. El reclamo es construir una política de Estado sostenible, y en los

últimos meses ha habido señales a favor y en contra de este objetivo.

En los últimos años, aún cuando la producción pública de medicamentos y vacunas fue uno de los temas considerados estratégicos en el Plan de Gobierno del ex presidente Néstor Kirchner (2003-2007) y en la actualidad lo es en el Plan Nacional de Ciencia y Técnica 2006-2010, los que se movilizaron en torno a su mejoramiento y articulación fueron los responsables técnicos y/o políticos de las propias experiencias, una serie de actores sociales y solo algunas áreas del gobierno nacional. Así, a fuerza de decisiones y convicciones, y luego de varias marchas y contramarchas, estos actores lograron que en septiembre de 2007 se conformara la Red de Laboratorios de Producción Pública de Medicamentos.

Esta Red busca articular el trabajo de unos 20 laboratorios estatales y está integrada por laboratorios dedicados a la producción, al control de calidad y también por alguno que avanza sobre desarrollo e investigación. El trabajo en red implicará concretar varias actividades en equipo, como por ejemplo: realizar compras conjuntas de insumos y equipamiento, intercambiar productos y servicios, y avanzar en la integración del sector productor con el científico-tecnológico. La Red también les permitirá obtener créditos en mejores condiciones [1,2].

La constitución de la Red fue promovida por la Dirección de Programas y Proyectos Especiales de la Secretaría de Ciencia y Técnica de la Nación (SeCyT), la Cátedra Libre de Salud y Derechos Humanos de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y el Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI) [2].

Según explicaron los impulsores de la iniciativa, con esta Red buscan hacer más eficiente lo que se tiene, y lograr, a través de la racionalización y la sistematización del gasto, una articulación entre los laboratorios y los centros de investigación de universidades e institutos del país [1].

Desde la Red se cuestiona el papel que ha jugado hasta el momento el Ministerio Nacional de Salud con respecto a la producción pública de medicamentos y su preferencia por el Programa Remediar (programa nacional de suministro gratuito de medicamentos a la población sin cobertura, lanzado a fines de 2002). “El Programa Remediar, de ese Ministerio, prohíbe la compra de medicamentos a laboratorios públicos –comentó Claudio Capuano de la Cátedra Libre de Salud y Derechos Humanos –. Ocurrió recientemente que el laboratorio Glaxo ganó una licitación para proveer de levotiroxina al programa Remediar, pero como no llegaba a cumplir con los plazos comprometidos, por falta de capacidad en su planta, tuvo que contratar el laboratorio de la Universidad Nacional de San Luis para tercerizar la producción, mientras que ese laboratorio universitario no pudo presentarse al concurso” [2].

Un nuevo capítulo a favor parece abrirse a partir de diciembre de 2007 cuando asumieron nuevas autoridades en el Ministerio de Salud nacional. Por medio de una

resolución ministerial (Nº 286/08) se crea el Programa Nacional para al Producción Pública de Medicamentos, Vacunas y Productos Médicos.

La resolución sostiene que “la inaccesibilidad, la inequidad y el desabastecimiento de medicamentos y productos médicos merece tratamiento estructural por parte del gobierno” y rescata la importancia que en el trabajo anónimo de todos los días miles de profesionales farmacéuticos, bioquímicos, médicos y otros trabajadores de la salud desarrollan en pos de lograr insertar con excelencia, investigación y desarrollo el medicamento como un bien social de todos los argentinos. El objetivo del programa es proveer “a toda la gente del país la medicina de mayor calidad al precio más económico”. También busca fijar precios testigo en todo el país [3].

“Este programa dará un marco institucional al trabajo en red entre los encargados de cada laboratorio estatal. Se intentará racionalizar la producción, garantizando a la vez las buenas prácticas de manufactura”, dijo Ocaña al diario Clarín [4].

La base de la estructura operativa para la ejecución del programa será la Red de Laboratorios Públicos de Medicamentos, formada a fines de 2007, y se prevé que el programa cubra desde la producción de materia prima hasta el abastecimiento del sector público [3].

No se descarta la posibilidad de producir fármacos en colaboración con Brasil y de priorizar a los laboratorios estatales en las licitaciones de compra de medicamentos que hace el mismo Estado argentino [8]. Para comenzar el Ministerio de Salud está evaluando proveer a todo el sistema sanitario del paracetamol fabricado en uno de los laboratorios y la amoxicilina fabricada en otro [3]. Si bien esta resolución ha generado expectativas, los actores participantes la toman con cautela y esperan ver propuestas y financiamiento concretos.

El Poder Ejecutivo de la Ciudad de Buenos Aires, en contra En la legislatura de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires las diputadas Beatriz Baltroc y Ana María Suppa (Frente para la Victoria, fuerza política que gobierna a nivel nacional desde 2003) presentaron un proyecto que disponía la creación del Laboratorio Estatal de Producción de Medicamentos, en el ámbito de la Ciudad, y regulaba su funcionamiento. El organismo sería “exclusivamente de propiedad, administración y gestión estatal” y tendría “como funciones el desarrollo de medicamentos, especialidades medicinales y fórmulas para la atención primaria y hospitalaria del subsector estatal, así como la capacitación de recursos humanos y la investigación y desarrollos”. Contemplaba tanto la producción de medicamentos básicos como “huérfanos” (es decir, aquellos no desarrollados por la industria farmacéutica privada por su baja rentabilidad o de escaso interés comercial), todos imprescindibles para atender los problemas de salud de los sectores más desprotegidos [5].

El Laboratorio Estatal funcionaría sobre la base del Taller Protegido Nº 4, que empezó funcionando con pacientes del

Hospital Borda en rehabilitación y después se desarrolló con personal técnico. El Taller depende de Salud Mental y su producción se destaca por incorporar psicofármacos y tuberculostáticos.

Es importante subrayar que ninguno de los medicamentos de la lista de tuberculostáticos se encuentran en el mercado (los adquiere el Estado para el Programa de Tuberculosis) y además dos de ellos (PAS Sódico y etionamida, utilizados específicamente para la Tuberculosis Multirresistente) no se puede obtener de otro sitio que no sea de los Talleres (no se importa ni se produce en otro lugar). El total de la producción anual de este Laboratorio ronda los 10.000.000 de comprimidos (la mitad de ellos son tuberculostáticos).

El proyecto de Ley preveía a largo plazo la construcción de una nueva estructura edilicia en el predio de Villa Lugano otorgado hace dos años por la Ciudad a empresas farmacéuticas privadas para la creación del Polo Farmacéutico [a]. El predio les permitirá a estas empresas ampliar sus instalaciones y poder exportar; y tiene reservado un espacio para el laboratorio estatal [5].

El proyecto ya había sido presentado en años anteriores, pero por primera vez logró ser aprobado por las Comisiones de Salud y Presupuesto, con un despacho mayoritario y otro en minoría. El proyecto contaba con el apoyo de todos los bloques, menos del “macrismo” (fuerza política que fundó Mauricio Macri, ex empresario y jefe de Gobierno de la Ciudad desde diciembre de 2007), que en su dictamen en minoría buscó restringir la órbita del futuro Laboratorio solo a los medicamentos llamados “huérfanos”. El despacho en mayoría, en cambio, apuntaba básicamente a elaborar fármacos esenciales, para facilitar el acceso de la población, aunque también se ocupaba de los medicamentos huérfanos [5].

El destino del proyecto fue incierto durante varios meses. Según puntualizó la diputada Baltroc la actitud del bloque macrista “fue muy rara: cuando nuestro proyecto se debatió en la Comisión de Salud, no acompañaron pero sin presentar ninguna propuesta; en la Comisión de Presupuesto y Hacienda, que sólo debería considerar la financiación del proyecto, aparecieron con una propuesta de fondo distinta. La presión real es para que no llegue a votarse”. La aprobación con despacho de minoría obligó a que el proyecto volviese a ser analizado por los Asesores y Legisladores de la Comisión de Presupuesto, para recién después poder ir al recinto. Los impulsores del Laboratorio afirmaban que este dictamen en minoría solo buscaba trabar y dilatar el proyecto [5].

Según comentó un legislador favorable a la creación del Laboratorio, en “cuatro o cinco sesiones estaba en el orden del día pero, cada vez que la sesión llega a este punto, se levanta”. Según este legislador, “algunos sectores del macrismo querían acompañar el proyecto pero recibieron, ‘desde arriba’, la orden de que no” [5].

Finalmente, el proyecto fue tratado en la legislatura porteña el 29 de noviembre de 2007 y aprobado por 22 votos contra

21 (Ley N° 2.566) [b]. Durante el tratamiento aparecieron otra vez las “trabas”, cuando la iniciativa debió votarse cuatro veces por un presunto mal funcionamiento del sistema electrónico de votación [5,6].

Como era de esperar, el Poder Ejecutivo vetó la Ley de creación del Laboratorio Estatal de Medicamentos (Decreto N° 2.135/08, publicado en el Boletín Oficial el 4 de enero de 2008). Llamó la atención que su veto fuese total, a todos los artículos, pues se esperaba un veto parcial porque los legisladores macristas parecían aceptar la creación del laboratorio si se limitaba a los medicamentos “huérfanos”, que al no ser rentables no interesan a la industria privada. A partir del veto, el proyecto volvió a la Legislatura, que podría a su vez rechazarlo con los dos tercios de los votos, aunque esto parece improbable [7,8].

El Decreto observa que “si bien el Poder Ejecutivo comparte el espíritu del emprendimiento, apreciando los beneficios que reportaría un laboratorio de las características descriptas en el mentado proyecto de ley, el desarrollo del laboratorio en cuestión no resulta viable, sin perjuicio de que oportunamente se lleven adelante acciones de gobierno que permitan sentar bases sólidas que posibiliten contar con un Laboratorio Estatal de Producción de Medicamentos” [8].

El veto considera que, según el proyecto, el Laboratorio habría de producir “un muy amplio espectro de drogas, lo que exigiría contar con una estructura significativa y con recursos técnicos y humanos capacitados para producir tan vasta gama de productos medicinales”; advierte que “la estructura edilicia exige el cumplimiento de las disposiciones de la Anmat” y que éstos “no pueden ser satisfechos en las condiciones actuales del laboratorio que funciona en los Talleres Protegidos de Rehabilitación Psiquiátrica”. Además, en la visión del macrismo, el proyecto plantea “la imperiosa necesidad de contar con recursos humanos altamente capacitados, que no pueden ser satisfechos en lo inmediato con el personal que cumple funciones”, y sostiene que “actualmente se carece de recursos específicos para ser destinados al desarrollo del laboratorio en cuestión” [8].

Un vocero del Ministerio de Salud porteño destacó a Página 12 que “se trata de una cuestión estrictamente presupuestaria: los legisladores no incluyeron la creación de este laboratorio en el presupuesto para 2008: sin los recursos, es imposible llevarlo adelante. Para elaborar medicamentos hay que contar con profesionales, lugar, aprobación de la ANMAT y, sin los recursos presupuestarios, todo esto se hace imposible” [8].

En cuanto a la objeción presupuestaria, Beatriz Baltroc sostuvo que la ley tenía partida asignada, ya que el proyecto pasó por la Comisión de Presupuesto y Hacienda. Considerando que la suma necesaria para iniciar el proyecto era de un millón de pesos, Baltroc encuentra sin sentido esta argumentación al ver que en esas mismas semanas se habían votado leyes especiales que le otorgaron al Gobierno de la Ciudad facultades para contratar en forma directa por sumas millonarias. Es decir que, aún cuando no estuviera en el

presupuesto, el jefe de Gobierno estaba en condiciones de asignar esa cantidad [8].

Los reales motivos de las constantes trabas parecen más bien orientados a no enfrentarse con los laboratorios privados. La decisión de vetar la Ley oculta o niega la situación concreta de actual funcionamiento del Taller Protegido, que hace más de 10 años produce medicamentos para el sistema público de salud de la ciudad y que con la Ley se pretendía fortalecer y optimizar en la utilización de sus recursos y capacidades. El Taller seguirá funcionando, con todos los logros y avatares que en él se presentan, pero el gobierno parece no estar dispuesto a esforzarse en solucionar aquello que señala como déficit o, peor aún, como condiciones que lo hacen a su entender “inviable”.

Nota de los editores:

- a. Para más información sobre el proceso de creación y negociación de este polo se puede ver “Argentina: Once laboratorios se mudarán al polo farmacéutico de Villa Lugano” en la Sección Noticias de la Industria del Boletín Fármacos 2006;9(3).
- b. Ley N° 2.566 disponible en:
<http://www.cedom.gov.ar/es/legislacion/normas/leyes/ley2566.html>

Referencias:

1. Laura García Oviedo, Crean una red de 21 laboratorios públicos, *La Nación - Agencia CyTA-Instituto Leloir* (Argentina), 18 de septiembre de 2007.
2. Eduardo Videla, Los laboratorios públicos lograron formar una red, *Página 12* (Argentina), 2 de octubre de 2007.
3. Promueven la producción pública de medicamentos y vacuna para abaratar costos, *Misiones On line*, 6 de mayo de 2008.
4. Valeria Román, El Gobierno les dará apoyo para producir drogas que no le interesan a la industria, *Clarín* (Argentina), 23 de abril de 2008.
5. El macrismo pone trabas a la creación de un laboratorio público en la Ciudad, *Página 12* (Argentina), 2 de octubre de 2007.
6. Eduardo Videla, Argentina, Capital Federal: La ciudad tendrá un laboratorio para producir remedios a bajo costo, *Página 12* (Argentina), 30 de noviembre de 2007.
7. El Gobierno de Macri vetó la creación del laboratorio estatal de medicamentos, *Clarín* (Argentina), 5 de enero de 2008.
8. Pedro Lipcovich, El gobierno porteño veto la ley que impulsaba la fabricación estatal de remedios, *Página 12* (Argentina), 6 de enero de 2008.

Brasil: Farmanguinhos / Fiocruz y DNDi desarrollan medicamento antimalárico

Editado por Boletín Fármacos de: Brasil, El país crea su primer medicamento contra una enfermedad olvidada, *El Mundo* (España), 19 de abril de 2008; Lanzan en el país un

medicamento simple y barato contra el paludismo, *Terra Actualidad* (España), 17 de abril de 2008.

El nuevo medicamento ASMQ combina dos fármacos antipalúdicos existentes (artesanato y mefloquina) y es la primera contribución de Brasil a la lucha contra las enfermedades olvidadas. Este medicamento contra la malaria, presentado como un remedio más barato y eficiente de los que actuales, acaba de ser registrado y ya esta disponible en el país.

El ASMQ es fruto de la colaboración entre el laboratorio público Farmanguinhos/Fiocruz y la Iniciativa de Medicinas para Enfermedades Olvidadas (DNDi), una organización internacional para la investigación y desarrollo de medicamentos para enfermedades olvidadas fundada en 2003 a iniciativa de Médicos sin Fronteras (MSF).

Este tratamiento, que debe ser tomado durante tres días, es una de las cuatro combinaciones recomendadas por la OMS para combatir la enfermedad y contrarrestar la resistencia de los parásitos ante los medicamentos antipalúdicos clásicos.

El antimalárico es el primer fruto de esa alianza y el primer medicamento desarrollado y registrado en Brasil contra una enfermedad olvidada, tropical o del tercer mundo.

Ese atraso no es porque Brasil también hubiese olvidado las enfermedades olvidadas, garantiza el director del Centro de Desarrollo Tecnológico en Salud de la Fundación Oswaldo Cruz (Fiocruz), Carlos Morel. “El problema es que Brasil siempre fue muy bueno en producir artículos científicos pero se quedó atrás en la innovación tecnológica”, dijo el representante de esta fundación estatal, que es considerada como el principal centro de investigaciones en salud de América Latina.

“A Brasil no le hace falta la investigación. Lo que le falta es transformar ese conocimiento en productos, vacunas, medicinas... Por más que contemos con una investigación científica avanzada, eso no significa que tenemos mas productos en el mercado”, afirma Morel, ex director del Programa de Enfermedades Tropicales de la OMS.

Los números son elocuentes. La Fiocruz produce anualmente cerca de 1.000 artículos científicos, principalmente sobre las enfermedades olvidadas que más afectan el país, como malaria, Chagas y leishmaniasis, y es considerada como la institución que más conoce esos males en el mundo.

Entre 2003 y 2007 el Ministerio de Salud de Brasil financió 381 investigaciones en enfermedades como dengue, malaria, leishmaniasis, Chagas, tuberculosis y lepra.

Brasil registra cerca de 500.000 nuevos casos de malaria cada año y 74.000 de tuberculosis. Es uno de los cinco países con mayor número de casos de leishmaniasis en el mundo.

Farmanguinhos, el laboratorio de la Fiocruz y que será responsable por la producción del ASMQ para los países latinoamericanos, fabrica 66 medicamentos diferentes.

El laboratorio estatal produce unas 2.000 millones de medicinas por año para el tratamiento de enfermedades endémicas como malaria, lepra y tuberculosis, así como varias de las drogas contra el sida que Brasil distribuye gratuitamente a los portadores de ese virus.

“La gran mayoría de las medicinas producidas en Farmanguinhos fueron desarrolladas por otras instituciones”, reconoce Morel.

Alianza

Según Morel, el desarrollo del ASMQ solo fue posible gracias a la asociación con la DNDi, una asociación impulsada por Médicos Sin Fronteras y de la que forman parte organizaciones multilaterales y centros de estudios como Fiocruz.

El desarrollo del remedio contra la malaria tuvo un coste de €7,8 millones, que la DNDi recaudó con acuerdos de cooperación firmados con la Unión Europea y con los gobiernos de Francia, España, Países Bajos y Reino Unido.

“La asociación con el DNDi fue exactamente la que nos permitió salir de la investigación básica y desarrollar un nuevo producto, probarlo clínicamente, producirlo y poder venderlo a los países que lo necesitan a un precio bastante reducido (US\$2,5 por tratamiento completo para adultos)”, según Morel.

“Esta nueva combinación de dosis fijas (...) fue desarrollada para responder a las necesidades de los pacientes. Es más fácil utilizarla, más accesible financieramente, sin dejar de ser un producto de calidad”, indicó el Dr. Bernard Pecoul, Director Ejecutivo de DNDi.

Jean-René Kiechel, Director de proyecto de DNDi, destacó la pequeña talla de las pastillas, la estabilidad del producto en regiones muy húmedas y su empaquetamiento particularmente práctico. El desarrollo del producto en el Sudeste asiático se hará en alianza con el grupo farmacéutico indio Cipla, anunció DNDi.

Tras lanzar la medicina contra la malaria, la Fiocruz ya firmó acuerdos con la DNDi para desarrollar medicinas contra la enfermedad del sueño (Tripanosomiasis Humana Africana), la leishmaniasis y la enfermedad de Chagas.

“Los proyectos están en fase de investigación y la financiación dependía de la conclusión del proyecto de la malaria”, afirmó Morel, uno de los socios fundadores de la Iniciativa.

Para DNDi se trata del segundo lanzamiento al mercado de un medicamento antipalúdico desarrollado en asociación con un grupo farmacéutico. El año pasado, DNDi y Sanofi-Aventis habían lanzado un tratamiento basado en la

asociación de artesunato y amodiaquina, a un costo de un dólar por adulto y 0,50 dólares por niño.

Brasil: Pacientes con sida se radican en Brasil para recibir antirretrovirales de manera gratuita

Editada por Boletín Fármacos de: Más de mil enfermos de sida se radicaron en el país para recibir gratuitamente medicamentos, *La Tercera* (Chile), 19 de abril de 2008.

El Servicio Único de Salud (SUS) atiende actualmente a 1.256 extranjeros –muchos de ellos sin visa de residencia– quienes reciben los medicamentos antirretrovirales sin cargo, informó el diario Estado de San Pablo.

Mariangela Simao, funcionaria del SUS, dice que la obligación del estado brasileño es “cuidar a todos los residentes en el país, brasileños o extranjeros”. Y agrega que no se trata de una dádiva de Brasil sino de “un derecho” de todo enfermo.

Simao recuerda que el servicio público de salud entrega medicinas a 180.000 enfermos de sida en Brasil y considera inadecuado obstaculizar el ingreso de personas enfermas al país como hace EE.UU. De todos modos fueron establecidos algunos límites a la atención de paraguayos en Foz de Iguazú, en la frontera de ambos países.

El Director del Instituto de Enfermedades Infecciosas Emilio Ribas, Dr. Sebastiao de Felice dijo que “sería una crueldad exigir una pila de documentos a alguien que llega necesitando atención urgente”.

Brasil: Acuerdos con Cuba y Mozambique para producir medicamentos y negociaciones para crear una mega empresa farmacéutica

Editado por Boletín Fármacos

Brasil comenzará a producir este año dos medicamentos desarrollados por Cuba: eritropoetina e interferón alfa, cuyos derechos fueron cedidos por el gobierno cubano en un acuerdo de cooperación en salud. Los medicamentos serán producidos por Biomanguinhos, el laboratorio estatal vinculado al centro estatal de investigación en salud Fiocruz [1].

Brasil en una primera etapa empaquetó en el país los medicamentos importados desde Cuba y después comenzó a producir sus propios envases y a realizar las pruebas de control de calidad. Ahora comenzará a producir el ingrediente farmacéutico activo, informó Fiocruz en su sitio web [1].

Brasil gasta unos 150 millones de reales (cerca de US\$84,7 millones) en la adquisición de los dos fármacos importados de Cuba. La producción local reducirá en una tercera parte esos costos y permitirá aumentar el número de personas que reciben estos medicamentos gratuitamente [1].

El acuerdo de cooperación que permitió la transferencia de tecnología fue fruto de una visita realizada por técnicos de la Fiocruz a Cuba en agosto de 2003, en la que fueron identificados productos, procesos y tecnologías cubanas a los que Brasil desea acceder [1].

Además del convenio que permitió a Brasil acceder a la tecnología cubana, Biomanguinhos firmó acuerdos de transferencia de tecnología con los laboratorios cubanos Cimab S.A., del Centro de Inmunología Molecular (CIM) de Cuba, y Heber Biotec, propietarios de las licencias [1].

El proceso preveía tres etapas, la última de las cuales comenzó en febrero de 2008, hasta la completa nacionalización de los medicamentos [1].

Esta última fase prevé la construcción de una nueva planta de producción en las instalaciones de Biomanguinhos, la adquisición de los equipos necesarios y la capacitación de los empleados en las tareas de control y garantía de calidad de todas las etapas del proceso [1].

Biomanguinhos en asociación con el Instituto Finlay de Cuba produce la vacuna contra la meningitis meningocócica A y C. A principios de enero de este año, la OMS precalificó esta vacuna [a]. La agencia recibirá una provisión de unos 3,6 millones de dosis. Un millón será para la reserva estratégica en Europa y el resto será enviado a los países que forman parte del Cinturón de la Meningitis, en África, en caso de epidemia [2].

El director de Biomanguinhos, Akira Homma, explica que los procedimientos para la obtención de este reconocimiento de la OMS son “muy complejos, detallados, exigentes y, por eso mismo, son pocos los laboratorios productores de vacunas que consiguen obtenerlo” [2].

La experiencia tan elogiada de Brasil en la producción de 8 de los 17 medicamentos que distribuye gratuitamente para tratar el VIH/sida quiere ser replicado en otros países. Así, por ejemplo, desde el año 2004 el Ministerio de Salud brasileño viene trabajando con el gobierno de Mozambique, una de las naciones más pobres de África, para la construcción de un laboratorio en el país africano que produciría una serie de medicamentos, incluyendo ARVs, y que podrían ser vendidos a otros países de la región [3,4].

Brasil entregó en mayo de 2007 un estudio de factibilidad técnica y económica [3], y recientemente la Viceministra de Salud de Mozambique anunció la aprobación del proyecto que significará una inversión de US\$23 millones [4].

Mozambique está luchando para conseguir el dinero que le permita reconstruir su devastado sistema de atención médica, que fue relegado durante los 17 años de guerra civil que finalizó en 1992 [4].

Mozambique planea aumentar la financiación de la planta con donaciones internacionales. Todavía no se sabe cuándo comenzará la producción ni está claro si alguna compañía farmacéutica estará involucrada en la operación. Brasil

controlará la calidad y transferirá tecnología a la planta, pero no tiene compromiso con su financiamiento [4].

La antigua colonia portuguesa ha sido duramente golpeada por la epidemia de sida. Alrededor de 1,6 de sus 18 millones de habitantes están infectados con VIH, y sólo una pequeña proporción de esas personas reciben los ARVs que necesitan. La mayoría de los medicamentos se importan desde la India [3,4].

También trascendió la intención del Presidente de Brasil, Luiz Inácio Lula da Silva, de crear con fondos estatales y privados una mega empresa farmacéutica. El gobierno apunta a estimular la fusión entre fábricas nacionales de medicamentos, en asociación con el Banco Nacional de Desarrollo Económico y Social (BNDES) [5].

El jefe del Departamento de Productos Químicos y Farmacéuticos del organismo estatal de fomento brasileño, Pedro Palmeira, dijo al diario Folha de Sao Paulo que el modelo utilizado sería similar al adoptado en la fusión entre dos grandes empresas de telecomunicaciones anunciada recientemente. La telefónica OI compró a su competidora Brasil Telecom en US\$3.500 millones y se quedó así con el 70% del mercado brasileño [5].

El BNDES ya empezó a estimular negociaciones entre grupos locales del sector farmacéutico, con el objetivo de crear una nueva empresa cuyas ventas anuales asciendan a entre US\$1.200 millones y US\$1.800 millones [5].

El BNDES apoyaría esas “alianzas” mediante una participación en el capital de la futura empresa, que oscilaría entre un 20 y un 30%. Además, el BNDES admite la posibilidad de una participación accionaria minoritaria de empresas extranjeras, siempre que su aporte incluya la transferencia de tecnología de punta a Brasil [5].

“La innovación es el oxígeno de esa industria. Si los empresarios no aceptan esa idea, estaremos condenados a un papel de periferia eterna en el juego global de las industrias farmacéuticas”, remarcó Palmeira [5].

El objetivo del gobierno es reducir el déficit comercial brasileño, que en 2007 llegó a US\$2.775 millones en el campo de medicamentos y a US\$1.327 millones en el rubro de insumos para la producción del sector farmacéutico [5].

La estrategia del BNDES se encuadra en el marco del Programa de Apoyo al Desarrollo de la Cadena Productiva Farmacéutica (Profarma) lanzado por el gobierno de Lula en 2004 y que contempla inversiones por unos US\$1.800 millones hasta 2012, especialmente para producción de nuevos medicamentos [5].

Según Palmeira, el BNDES busca además financiar la construcción de nuevas fábricas de medicamentos en Brasil y a dar préstamos a laboratorios extranjeros interesados en instalar en el país proyectos considerados estratégicos, como la construcción de un centro de investigación sobre enfermedades tropicales [5].

El tema está en el centro de la agenda brasileña a partir de la epidemia de dengue que afectó a Río de Janeiro en los últimos meses. Entre febrero y mediados de abril se registraron más de 60.000 casos, 83 mortales [5].

Notas de los editores:

- a. El sistema de precalificación (WHO Prequalification Project) es un servicio que desde el 2001 ofrece la OMS para facilitar el acceso a los medicamentos que cumplen con los estándares de calidad, seguridad y eficacia para el sida, la malaria y la tuberculosis. Este proyecto recibió, desde el principio, el apoyo de UNAIDS, UNICEF, UNFPA y el Banco Mundial. Esta iniciativa es una forma concreta por la que el Banco Mundial apoya a las Naciones Unidas en su lucha contra las enfermedades de los países en desarrollo con acceso limitado a medicamentos de calidad. Todos los requisitos que debe cumplir el producto y la planta de manufactura y el perfil del equipo de inspección están disponibles en la página web. Este lugar incluye la lista de medicamentos precalificados y sus productores. Web del proyecto: <http://mednet3.who.int/prequal/> y <http://www.who.int/3by5/prequal/en/>

Referencias:

1. Brasil: El país comenzará a producir este año medicamentos cubanos, *Radio Habana Cuba* (Cuba), 10 de febrero de 2008.
2. OMS pré-qualifica vacina contra meningite meningocócica A e C, *Fiocruz*, 29 de enero de 2008.
3. Brasil entrega a Mozambique estudio para laboratorio, *Reuters*, 30 de mayo de 2007.
4. Charles Mangwiwo, Mozambique construirá planta para fabricar fármacos contra sida, *Reuters*, 13 de junio de 2008.
5. Brasil: El plan prevé ventas por un valor de entre US\$1.200 y 1.800 millones anuales, *Clarín* (Argentina), 29 de abril de 2008.

Brasil: Aumenta la comercialización de medicamentos genéricos

Resumido por Boletín Fármacos de: *Argenpress* (Argentina), 22 de febrero de 2008

Las ventas de remedios genéricos crecieron 20,1% el año pasado en Brasil, en comparación con 2006, según datos divulgados por la Asociación Brasileña de las Industrias de Medicinas Genéricas (Pro Genéricos).

Según las estadísticas difundidas por el IMS Health, instituto que realiza auditorías para el mercado farmacéutico, el año pasado se vendieron en Brasil 233 millones de unidades de genéricos, frente a 194 millones en 2006. En valores, las ventas del sector sumaron US\$1.522 millones, con un crecimiento de 44,3% frente a las de 2006, que fueron US\$1.054 millones.

Según Pro Genéricos, el crecimiento de los volúmenes de ventas de estos medicamentos fue cuatro veces mayor que el

de la industria farmacéutica en general, que cerró el año con una expansión de 5,6%, al pasar de 1.430 millones a 1.510 millones de unidades vendidas. Este crecimiento permitió un aumento en la participación de genéricos dentro del mercado farmacéutico brasileño en cuanto a volumen, al saltar de 14,2% en 2006 a 15,8% el año pasado. En valores, la participación de los genéricos en el mercado subió de 8,9% en 2006 a 12,9% en 2007.

La meta de los productores de medicamentos genéricos es alcanzar 20% del mercado farmacéutico brasileño en 2009.

Colombia: Un banco de medicamentos que ayuda a los más pobres

Editado por Boletín Fármacos de: *El Tiempo* (Colombia), 9 de mayo de 2008.

Cerca de 15.000 enfermos sin recursos económicos se benefician cada día de las medicinas que un novedoso banco entrega gratuitamente, o a un precio ínfimo, a más de 200 instituciones sin ánimo de lucro.

Esas medicinas, a su vez, son donadas por un grupo pequeño de laboratorios farmacéuticos nacionales a esa entidad: el Banco de Medicamentos, un programa de la ONG Misión Salud, que ha sido calificado como de gran impacto social por diferentes organismos internacionales.

Mientras las necesidades de medicinas de la población vulnerable son cada vez mayores, sus recursos económicos son cada vez más reducidos, señala la directora del Banco de Medicamentos, María del Rosario Gómez.

El año pasado, 14 laboratorios le entregaron gratuitamente a la entidad, 2.182.000 unidades de medicinas, cuyo costo en fábrica superó 356 millones de pesos colombianos. A su vez, el Banco suministró a las instituciones y brigadas de salud 1.695.708 unidades por las cuales recibió 68 millones de pesos colombianos como aportes solidarios.

Más claro: las instituciones y hogares de protección solo pudieron hacer aportes por obtener 592.215 unidades; el resto fue regalado porque como advierte el director de Misión Salud, Germán Holguín, esas instituciones no cuentan con recursos, “o sí los tienen pero solo para los medicamentos indispensables destinados a los pacientes más graves”. Para ellas, las demás medicinas son un lujo inalcanzable.

El Banco funciona a manera de centro de acopio de medicamentos que tienen fechas cercanas a su vencimiento (2, 3, 4, 6 meses) y que los laboratorios recogen de los estantes de los distribuidores.

En vez de destruirlos, como es la tradición en la industria farmacéutica, 14 laboratorios nacionales, previa verificación de calidad, los donan al Banco de Medicamentos, que tiene entre sus directivos a miembros de la Conferencia

Episcopal, el Centro de Investigación y Educación Popular (Cinep) y el Consejo Episcopal Latinoamericano (Celam).

Así nació la iniciativa

La idea surgió en Misión Salud y fue apoyada de inmediato por seis laboratorios (Bussié, Genfar, Lafranco, La Santé, Procaps y Tecnoquímicas) a los cuales se unieron posteriormente otros ocho (América, Biogen, California, Ecar, Humax, Laproff, Legrand y Synthesis).

Hace cinco años, nació el Banco de Medicamentos que, según María del Rosario Gómez, no tiene antecedentes en el mundo. Los requerimientos de las instituciones favorecidas con el programa exceden con creces la capacidad financiera y operativa del Banco, en el cual trabajan apenas cinco personas con criterio estricto de austeridad para maximizar sus escasos recursos, más ahora que extendió sus operaciones a Cali y Medellín.

En busca de más sedes en el país

Los laboratorios nacionales que apoyan al Banco no se limitan a la donación de medicamentos. El año pasado, por ejemplo, cinco de los seis fundadores aportaron 2,9 millones de pesos mensuales para su operación.

Para el proyecto piloto del Banco de Medicamentos en Medellín y Cali, la Universidad de Antioquia y Tecnoquímicas aportaron cada uno 9.840.000 pesos.

Hay varios proyectos en mente, como la ampliación del programa a otras ciudades, la contratación de un médico para apoyar a las instituciones, una sede más grande, pero, como dice Germán Holguín, director de Misión Salud, se requiere que más entidades se vinculen y haya más aportes voluntarios.

México: El gobierno compra planta de producción de vacunas para enfrentar eventual pandemia de influenza

Editado por Boletín Fármacos de: Anuncia Calderón inversión de 220 millones de pesos para fábrica de vacunas, *Milenio* (México), 19 de febrero de 2008; Sergio Javier Jiménez y Ruth Rodríguez, La Ssa concreta compra de un laboratorio para fabricar vacunas, *El Universal* (México), 20 de febrero de 2008.

El Presidente Felipe Calderón anunció la compra de una planta de producción de vacunas contra la influenza como parte de una estrategia para enfrentar una eventual pandemia. El país desarrollará un sistema de prevención que contará además con una serie de medidas administrativas y económicas para fortalecer la “propia soberanía de México, la seguridad en términos higiénicos y sanitarios.”

El gobierno federal compró el laboratorio Birmex, cuya planta se ubica en Cuautitlán, estado de México, y tiene una superficie de 73.997 metros cuadrados. La planta se compró por unos 220 millones de pesos [aproximadamente US\$211,2 millones] y se requiere de una inversión adicional de 272 millones de pesos para convertirla en una planta de

producción de vacunas contra la influenza acorde con los estándares nacionales e internacionales recomendados por la OMS y la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). En la planta se elaborarán 20 millones de dosis al año de forma regular “y si hay alguna emergencia tendremos la capacidad de fabricar 60 millones de vacunas en un año en caso de alguna pandemia”, explicó Calderón.

Generalmente México compra vacunas de laboratorios privados, dentro y fuera del país, ante lo cual anunció la “decisión estratégica” de su gobierno de invertir en infraestructura propia. Con la nueva planta buscamos producir la mayoría de vacunas que se consume en el país y, al igual que con la vacuna contra la polio, vender y apoyar a Centroamérica con otro tipo de dosis, aseguró el Secretario de Salud, José Ángel Córdova.

Córdova se ha reunido con la Directora General de la OMS, Margaret Chan, quien reconoció el esfuerzo del gobierno de México en la materia y celebró la compra de esa planta, que fortalece al país en sus mecanismos de defensa. El Secretario planea viajar a Cuba para conocer sobre el perfeccionamiento de las técnicas en la materia.

Panamá: Aumentos de precios de los medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Juan Díaz y Yaritza Mojica, Medicinas a precios que matan, *Panamá América* (Panamá), 16 de abril de 2008.

Los precios de los medicamentos aumentaron entre un 5% y 50% en los últimos cuatro años, según reportan varias farmacias y la Autoridad de Protección al Consumidor y Defensa de la Competencia (ACODECO). La tendencia alcista se concentra en los antibióticos, antiinflamatorios, antihistamínicos, antihipertensivos y antigripales.

Se desconoce con exactitud cuáles medicamentos han presentado un mayor incremento, pues ninguna entidad ha realizado un estudio pormenorizado sobre la variación de precios. Solamente la ACODECO lleva un registro de las comunicaciones de aumento de costos y desde julio de 2004 a marzo de 2008 ha recibido 2917 notificaciones de estas alzas.

El único “requisito” que exige esta entidad a las farmacias es que comuniquen el aumento 5 días antes de que el nuevo precio salga al mercado a fin de registrarlo en una base de datos. Guadalupe Murillo, jefa del Departamento de información de precios y verificación de ACODECO, admitió que “no pueden hacer nada en cuanto a los aumentos”, puesto que en el país existe la libre oferta y demanda.

Panamá América realizó ayer un monitoreo en varias farmacias y confirmó que los aumentos son reales y los más afectados son los pacientes con enfermedades crónicas. Los diabéticos que hasta hace poco compraban la caja de metformina 850mg a US\$12,50, ahora la están pagando

US\$18,45 con un incremento de 50%. El verapamilo de 80mg subió US\$13,25 a US\$18,99, con un alza de 43,3%.

Inocencio Galindo, presidente de la Asociación de Representantes y Distribuidores de Productos Farmacéuticos, aseguró que Panamá por ser un país importador recibe los incrementos de los laboratorios por el aumento de costos que todas las empresas confrontan mundialmente. En tanto, los grandes laboratorios justifican las alzas en las sumas millonarias que invierten en investigación.

Dueños de farmacias en estado de alerta por tarifas especiales a jubilados

El reciente aprobado proyecto de ley que establece tarifas especiales a los jubilados en la compra de medicinas, complica aún más el problema en el sector farmacéutico. El Colegio Nacional de Farmacéuticos advirtió que los precios

de las medicinas aumentarán más, si el Ejecutivo sanciona dicha ley.

Rubén Carrera, presidente de este gremio, aseguró que la única alternativa que tienen los dueños de farmacia para subsistir es aumentar los precios de las medicinas. La ley, que está pendiente de la sanción del Ejecutivo, obliga a las farmacias a realizar un descuento del 20% a los jubilados en la compra de sus medicamentos.

Los propietarios de farmacias se oponen a la iniciativa, aduciendo que los miércoles de cada semana ofrecen descuentos a los jubilados de hasta un 17%. En tanto Leandro Ávila, proponente de la iniciativa legislativa, aseguró que los dueños de las farmacias están en capacidad de realizar un descuento de 17% un día de la semana, porque se trata de un sobrecosto sobre el precio de las medicinas.

Europa

España: Análisis de cinco años de gasto

Editado por Boletín Fármacos de: *El Global* N°: 370, 3 de febrero de 2008.

Un análisis realizado de los datos del gasto en medicamentos desde el año 2003 hasta 2007 muestra claves de su evolución. Durante estos años, el gasto total se ha incrementado en un 25,16%, el número de recetas lo ha hecho en un 19,40% y el gasto medio por receta se ha incrementado un 4,82%. A simple vista de estos datos, se puede atribuir al incremento de recetas el aumento del gasto.

El problema es que el incremento de recetas no tiene explicación demográfica, ya que el número de beneficiarios del Sistema Nacional de Salud (SNS) se ha incrementado en estos años en un 6,51% únicamente. Cruzando estos datos con el gasto y número de recetas, se obtiene que el número de recetas per cápita ha pasado de 18,6 en 2003 a 20,83 en 2007. Un 11,98% más. Y el gasto per cápita en medicamentos ha pasado de 220,79 en 2003 a 259,46 el pasado año. Un 17,51% de incremento.

El dato más relevante es el de la evolución del gasto medio por receta. En estos años, en los que el Índice de Precios de Consumo (IPC) se ha incrementado un 18 %, las recetas han incrementado su coste únicamente un 4,82%, destacando Cataluña, en la que el precio es el mismo que en 2003; y Andalucía, donde el incremento ha sido de sólo un 1,38%.

Francia: Los fabricantes de fármacos basados en investigación piden una liberalización del precio genérico

Editado por Boletín Fármacos de: Los fabricantes de fármacos basados en investigación piden una liberalización del precio genérico en el país, *PM Farma* (España), 28 de abril de 2008.

Un grupo de 13 compañías de fármacos de prescripción basadas en investigación con unidades en Francia (el llamado LIR) ha requerido al gobierno francés que libere los precios de genéricos a efectos de tener ahorros en el gasto sanitario. Sin embargo, los productos afectados no serían aquellos que están siendo actualmente producidos por los miembros de la asociación.

El grupo de la industria farmacéutica estima que pueden ahorrarse entre €300 millones y €500 millones con precios menos controlados. El plan sería que el gobierno mantenga el precio base de los genéricos pero que las compañías fueran libres de ofrecer descuentos a las farmacias para ayudar a adquirir cuota de mercado de sus competidores.

Los más altos

Christophe Weber, Presidente de la subsidiaria francesa de GlaxoSmithKline, así como también presidente de LIR, describió los precios de genéricos en el país como “los más altos en Europa”.

La propuesta ha tenido una respuesta crítica de la organización de fabricantes de genéricos, Gemme. El presidente de la última, Pascal Briere, describió el plan como “meramente una diversión” añadiendo que los genéricos no generaban los altos costos de la factura de medicamentos de la nación, sino los caros fármacos de marca producidos por las compañías de LIR. Briere observó que el gobierno ya ha recortado los precios de genéricos en una cuarta parte en los últimos dos años y que la reducción más reciente entró en vigencia en mayo, generando un ahorro de €100 millones por año.

El plan de LIR tampoco recibió apoyo de las autoridades. Noel Renaudin, Presidente del Comité Económico de Productos de Atención Sanitaria, el cuerpo gubernamental que fija los precios de los fármacos, dijo que ya había una competencia intensa entre los fabricantes de fármacos genéricos debido a los descuentos actualmente permitidos a

las farmacias. Añadió que, para que funcione el esquema de LIR, el paciente tendría que estar motivado a querer el genérico más barato (una situación que era difícil de imaginar en un sistema donde el reembolso era la regla). Renaudin también declaró que los precios de los genéricos no eran los más altos en Europa para la mayoría de las moléculas

Reino Unido: Las reacciones adversas le cuestan al NHS 2.000 millones de libras

Traducido por Boletín Fármacos de: Boseley S, Adverse drug reactions cost NHS £2bn, *The Guardian*, 3 de abril de 2008.

El NHS gasta casi 2.000 millones de libras en tratar a pacientes que han sufrido una reacción adversa a medicamentos recetados por médicos, según el centro de investigación Compass.

Según Compass, la cantidad de dinero que se gasta en el tratamiento hospitalario de los pacientes que han recibido el medicamento equivocado o que han presentado una reacción adversa podría pagar a 10 comadronas o cubrir el costo estimado de combatir las infecciones por estafilococo dorado resistente a la meticilina (MRSA).

El Ministro de Salud, Dawn Primarolo confirmó a la organización que el 6,5% de las admisiones hospitalarias son el resultado de una reacción adversa. En el 2006 hubo un total de 16 millones de admisiones, lo que significa que 1,040.000 pacientes fueron admitidos a consecuencia de los medicamentos que se les habían prescrito.

Compass basa sus cálculos en una estadía hospitalaria media de ocho días a un costo de 228 libras diarias, lo que representa un total de 1.896,960.000 libras solamente para los pacientes que fueron internados por un problema con los medicamentos. No se incluye a los pacientes que desarrollaron una reacción adversa mientras estaban ingresados. Si se añadieran estos costos la factura sería superior a los 2.000 millones de libras.

Estas cifras, que son bastante más elevadas que otros estimados que se habían hecho con anterioridad, se han recopilado como parte de una investigación sobre la industria farmacéutica, su relación con la salud pública y la regulación. “Cada vez está más claro que la falta de regulación efectiva está costando dinero a los que pagan impuestos, y en algunos casos está ocasionando un sufrimiento innecesario” dijo Zoe Gannon, quien dirige la investigación de Compass.

Los escándalos como el del analgésico para la artritis Vioxx [rofecoxib], que ocasionó ataques de miocardio, y el antidepresivo Seraxat [paroxetina], que aumentó los pensamientos suicidas en los jóvenes sugiere que la industria podría hacer más. “La industria sabía que se producían estas reacciones adversas pero decidió no aceptar la responsabilidad porque su objetivo es maximizar los

ingresos” dijo “desde nuestra perspectiva no se puede eliminar totalmente el costo de las reacciones adversas- vamos a tener que aceptar algunas de ellas- pero la cantidad es enorme. Se trata de encontrar el equilibrio entre el riesgo y el beneficio, y pensamos que el balance es incorrecto”.

Las compañías farmacéuticas tienen unos márgenes de beneficio muy grandes -superiores al 14,3% cuando la media para las otras industrias era 4,6%. Sin embargo el número de medicamentos innovadores está disminuyendo. “La industria farmacéutica controla la inversión en investigación y desarrollo, siempre nos promete el último medicamento milagro pero después no nos lo proporciona,” dijo.

“Ahora hay que debatir los costos y las políticas sobre qué medicamentos el sistema de salud puede pagar porque la gente está pagando precios infinitamente más altos -el costo de los medicamentos para el NHS es de 11.000 millones de libras- por beneficios marginales cada vez menores y un riesgo más elevado de reacciones adversas”.

La investigación de Compass cuestionará si el Departamento de Salud debe tomar la iniciativa en las relaciones con la industria. También solicitará que se revisen los avances que el comité de salud ha hecho desde el 2005. Compass aspira a publicar su informe en el otoño.

Unión Europea: Iniciativa de Medicamentos Innovadores (IMI)

Editado por Boletín Fármacos

Los sectores público y privado se unen para potenciar la innovación en el territorio europeo. Bajo la cobertura de la IMI, una empresa común formada por la Unión Europea y la Federación de las Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (Efpia), las compañías, universidades, hospitales y asociaciones investigarán y realizarán proyectos de modo conjunto para “fomentar los nuevos descubrimientos de forma ágil y propiciar la competitividad en Europa”, según explicaron sus promotores en rueda de prensa.

El IMI contará con una financiación de €2.000 millones para distribuir entre el periodo 2008-2017. La industria farmacéutica aportará la mitad pero en infraestructura e insumos. Es decir, pondrá al servicio del proyecto sus laboratorios, sus recursos e investigadores. Una vez cuantificada esta aportación, la UE contribuirá con la misma cantidad en efectivo [1].

Los laboratorios no reciben dinero sino que este se destina a financiar la investigación de las “universidades, las pymes, las asociaciones de pacientes y las ONG.” El IMI no financiará directamente los nuevos fármacos o vacunas o los ensayos clínicos. Los esfuerzos de IMI se destinarán al desarrollo tecnológico preclínico aplicable de modo que se solventen los “cuellos de botella”, es decir, las distorsiones que suceden en la génesis y desarrollo de las “moléculas”, dijo Isabel Noguer, del Instituto Carlos III [1].

Esta iniciativa centrará sus esfuerzos en la investigación de los medicamentos para el cáncer, los trastornos neurológicos y las enfermedades inflamatorias, metabólicas e infecciosas [2].

Los proyectos se centrarán en seguridad y eficacia de los compuestos, en gestión del conocimiento y en la formación y capacitación de los profesionales. En el mes de abril se realizaron las convocatorias para financiación de proyectos, en la que se repartirán €177 millones. Las empresas y el sector público se irán agrupando en los consorcios de investigación en función de sus intereses. Deberán ser entidades legales independientes con capacidad para desarrollar trabajos por sí mismas y contar con, al menos, dos socios de la Efpia.

Según detalló Urzay, que pertenece a Farmaindustria, en el proyecto participa la patronal española como aglutinante de las empresas pero además “Esteve y Almirall participan como miembros independientes de la Efpia, en investigación sobre el dolor, antiinflamatorio y respiratorio, por ejemplo”. Colaboran unas 26 farmacéuticas europeas [1].

Referencias:

1. Noemí Navas, La UE y las farmacéuticas aportan 2.000 millones para I+D, *Cinco Días* (España), 12 de marzo de 2008.
2. Industria, Sanidad y UE se unen para acelerar obtención fármacos más eficaces, *Terra Actualidad* (España), 11 de marzo de 2008.

Estados Unidos y Canadá

EE.UU.: Wal-Mart amplía los descuentos en fármacos

Editado por Boletín Fármacos de: Cristina de Martos, Grandes rebajas... en fármacos, *El Mundo* (España), 7 de mayo de 2008.

La cadena estadounidense Wal-Mart ha fijado en cuatro dólares el precio de más de 1.000 fármacos genéricos sin receta y en 10 dólares las prescripciones para tres meses de tratamiento. Grandes descuentos que forman parte de la tercera fase de un plan que comenzó en 2006 con el que la compañía afirma haber ahorrado a sus compradores US\$1.000 millones.

Un envase con 200 pastillas de paracetamol cuesta ahora cuatro dólares en las farmacias de Wal-Mart mientras que 100 grageas en los supermercados Publix valen US\$7,99, cuatro veces más.

Hace dos años, Wal-Mart hizo pública una pequeña lista de genéricos que vendería en sus centros comerciales de Florida a cuatro dólares la dosis necesaria para 30 días. A finales de 2007 amplió el programa a todos sus establecimientos del país y añadió varias decenas de productos a las rebajas.

Los 1.000 medicamentos rebajados suponen un tercio de los fármacos sin receta que comercializa la compañía. Según Wal-Mart, el 95% de las prescripciones que se hacen en la mayor parte de las especialidades están incluidas en el programa, que también será válido en Neighborhood Market y en las farmacias Sam's Club.

Siguiendo la estela de esta compañía, otras grandes cadenas pusieron en marcha políticas afines y ahora se espera una reacción similar. La apuesta de Wal-Mart no ha hecho demasiado daño a los gigantes farmacéuticos del país. Sin embargo, los pequeños negocios son los que más están sufriendo esta presión en los precios.

John Agwunobi, vicepresidente de la compañía, ha declarado que, si bien la iniciativa tenía como objetivo

ayudar a los consumidores en un momento en el que los precios de la sanidad están por las nubes, el programa ha sido beneficioso para todos. “Podemos hacer más para ayudar a las familias en todo el país ahora que nos necesitan”, señaló.

Los cálculos de Wal-Mart dicen que los habitantes de Florida, donde el programa lleva más tiempo funcionando, se han ahorrado más de US\$80 millones.

Los dirigentes de la cadena han anunciado además su intención de aumentar el número de clínicas en sus establecimientos. Hasta ahora, 79 tiendas en todo el país disponen de servicios médicos que proporcionan atención primaria. El plan es abrir 400 más para finales de 2009. Ambas estrategias confirman la apuesta de Wal-Mart por hacerse de una parte de las ganancias del sector sanitario de EE.UU.

Nota de los editores:

- Para más información sobre la estrategia de Wal Mart se puede consultar “EE.UU.: La venta de genéricos en supermercados Wal Mart cumple un año y Medicaid cambia sistema de reembolso” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007; 10(5) y “EE.UU.: Genéricos más accesibles y más baratos. Wal-Mart los vende a US\$ 4 y habrá máquinas expendedoras en las consultas”, en la Sección [Economía](#) del Boletín Fármacos 2006;9(5).

EE.UU.: Caen las acciones y beneficios de las empresas farmacéuticas

Editado por Boletín Fármacos de: Bill Berkrot, Caída acciones farmacéuticas, sin visos de recuperación, *Reuters* (América Latina), 10 de junio de 2008; David Fernández, Los beneficios de las grandes empresas de EE.UU. se redujeron un 19% en 2007, *El País* (España), 25 de febrero de 2008.

En un mercado bursátil complejo, las acciones de los gigantes farmacéuticos han resultado especialmente golpeadas, lo que se refleja en que muchas de ellas se cotizan en sus niveles más bajos en varios años. Y al parecer no se ve una recuperación en el horizonte debido a una serie de problemas de corto y largo plazo que enfrentan los competidores más grandes de la industria, un sector que era tradicionalmente considerado como un lugar seguro para los inversionistas, pero que actualmente no lo es.

“Es un mercado completamente bajista para las acciones farmacéuticas,” comentó Mike Krensavage, un ex analista de la industria que ahora trabaja en el fondo Krensavage Partners LP, especialista en el sector salud. Los títulos de Pfizer Inc llegaron a valer menos de US\$18 los primeros días de junio de 2008. La última vez que las acciones del mayor fabricante de medicamentos del mundo se cotizaron en el nivel de los US\$17 fue en 1997.

Las acciones de la francesa Sanofi-Aventis, la tercera empresa más grande de la industria, caían a su menor nivel desde agosto del 2004 en la Bolsa de Valores de Nueva York, mientras que las de Merck & Co y Bristol-Myers Squibb Co bajaban a sus mínimos de dos años.

El promedio de acciones estadounidenses Dow Jones y el índice S&P 500 (Estándar & Poor's) [a] han bajado más de un 7% en lo que va del 2008, mientras que el índice de farmacéuticas de la Bolsa de Valores Americana ha caído un 15%.

En términos de beneficios o ganancias, durante el 2007 Pfizer tuvo una caída del 57% por la ausencia de dividendos extraordinarios (en 2006 vendió su filial de productos de consumo). Por su parte, las ganancias de Merck retrocedieron un 28% debido a las provisiones que tuvo que realizar para responder a las demandas sobre Vioxx (rifecoxib)

Analistas de Stifel Nicolaus ven varias tendencias importantes que impiden que las farmacéuticas se conviertan en valores de refugio, entre ellas, alzas de costos, incertidumbre política, una mayor competencia de productos genéricos y bajos rendimientos de la investigación y desarrollo.

Muchos fabricantes de medicamentos han enfrentado sus problemas con arreglos de corto plazo, como el recorte de costos y despidos masivos.

Al panorama sombrío en el largo plazo se suma el llamado “despeñadero de patentes” para el período 2010-2012, cuando las ventas de las más rentables medicinas recetadas caerán por la competencia de genéricos.

Entre las principales medicinas que enfrentan el desfiladero están Lipitor (atorvastatina), un producto de Pfizer que vende US\$13.000 millones, y Plavix (clopidogrel) de Bristol-Myers y Sanofi. “Ese es un tema real que puede cambiar la industria de muchas maneras,” dijo Tim Anderson analista de Sanford Bernstein.

EE.UU: Los ensayos clínicos patrocinados por el Instituto Nacional del Cáncer (NCI) son una buena inversión porque ofrecen buenos beneficios clínicos

Traducido por Boletín Fármacos de: Crystal Phend, NCI-Sponsored Cancer Trials Offer Decent Clinical Return on Investment, *MedPage Today*, 24 de marzo de 2008.

Disponible en:

<http://www.medpagetoday.com/PublicHealthPolicy/ClinicalTrials/tb/8878>

Al parecer, los grupos de investigación en los que participan investigadores de varias instituciones y que trabajan para el Instituto Nacional del Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés) tienen una media de éxitos razonablemente buena cuando incorporan los resultados de los ensayos clínicos de fase III a la práctica clínica.

Según el punto de vista del observador y de acuerdo con este metanálisis, entre una cuarta parte y la mitad de los nuevos tratamientos contra el cáncer que los ocho grupos de investigación patrocinados por el NCI estudiaron en ensayos clínicos de fase III dieron resultados beneficiosos.

Los grupos que trabajan en investigación contra el cáncer son: Cancer and Leukemia Group B, Eastern Cooperative Oncology Group, Gynecological Oncology Group, Northern Central Cancer Treatment Group, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project, Radiation Therapy Oncology Group, Southwest Oncology Group y Children's Oncology Group.

Los nuevos tratamientos tienen una tasa de riesgo-beneficio más favorable que el tratamiento estándar en el 41% de los ensayos aleatorizados de los grupos de investigación del NCI, según informó Benjamin Djulbegovic, MD., PhD., del H. Lee Moffitt Cancer Center, y colaboradores en el número del 24 de marzo de la publicación *Archives of Internal Medicine* [a].

Sólo el 30% de los ensayos tenían resultados estadísticamente significativos, pero el 80% de estos hallazgos favorecieron el tratamiento experimental contra el cáncer en comparación con el tratamiento estándar. Los nuevos tratamientos fueron significativamente superiores en el 24% de las comparaciones.

Cuando consideramos la tasa de riesgo-beneficio general, los investigadores del ensayo original determinaron que los tratamientos experimentales eran mejores en el 41% de las comparaciones (316 de 766), mientras que en el 59% de los casos se valoró mejor el tratamiento estándar.

Los investigadores principales declararon que habían obtenido avances importantes en la lucha contra el cáncer en el 15% de los ensayos. Doce ensayos, el 2% del total, mostraron una reducción espectacular del 50% o incluso superior de la mortalidad con el tratamiento experimental en comparación con el tratamiento estándar.

Los autores redactaron: “La sociedad [que es la que financia los ensayos clínicos] ha obtenido un buen beneficio al

invertir en el grupo de investigación oncológico”. “Este patrón de éxitos se ha ido haciendo más frecuente con el tiempo”.

El Dr. Djulbegovic y colaboradores estimaron que quizás la mitad de todos los ensayos de fase III en oncología reciben financiación pública. De estos, la gran mayoría los realizan grupos de investigación que cooperan con el NCI.

Los autores analizaron todos los ensayos clínicos controlados, aleatorizados, de fase III, que los grupos de investigación realizaron entre 1955 y 2000. Hallaron 781 comparaciones aleatorizadas procedentes de 624 ensayos con un total de 216.451 pacientes.

No se publicaron datos de un 10% de los ensayos, pero la calidad metodológica general era alta.

La mayoría de los ensayos con hallazgos no significativos fueron no concluyentes (50%) más que auténticos negativos (3%). Otro 19% mostró pocas posibilidades de que el tratamiento estándar fuera superior al nuevo medicamento, mientras que el 27% resultó no concluyente pero era poco probable que favorecieran la rama experimental.

La razón por la que tantos ensayos clínicos resultaban no concluyentes no estaba del todo clara, dijeron el Dr. Djulbegovic y colaboradores. Sin embargo, los motivos “no parecen relacionarse con las dificultades en el reclutamiento de pacientes u otros problemas de carácter logístico”, dijeron, “sino con el hecho de que los investigadores fueron demasiado optimistas al establecer los parámetros para medir el éxito del tratamiento”.

El número absoluto de descubrimientos que se realizan a través de los ensayos clínicos realizados con financiación pública podría ser superior si el número de ensayos no concluyentes se redujera, manifestaron.

A lo largo de los años, los datos acumulados de los ensayos clínicos realizados por los grupos de investigación tendieron a concluir que los tratamientos nuevos dan mejores resultados para los pacientes.

Los tratamientos experimentales en los ensayos redujeron el riesgo de fallecimiento por cualquier causa en un 5%, en comparación con la terapia establecida (HR 0,95, IC 99% 0,93-0,98). Los nuevos tratamientos contra el cáncer redujeron el riesgo compuesto de recidiva, progresión o fallecimiento en un 10% (HR 0,90, IC 99% 0,87-0,93) y se incrementó la tasa de respuesta en un 11% (HR 0,89, IC 99% 0,81-0,98).

Los mayores avances en supervivencia se observaron en ensayos que trataron las neoplasias malignas gastrointestinales y hematológicas.

Estos beneficios generalmente son mayores cuando el análisis se restringe únicamente a medir el impacto sobre el criterio de valoración primario, pero en realidad estos nuevos tratamientos se asociaron con un aumento de la

mortalidad relacionada con el tratamiento (OR 1,43, IC 99% 1,26-1,62).

Los ensayos más recientes tendían a tener efectos positivos más consistentes con menos valores atípicos en cualquier dirección, lo que podría deberse a que el tamaño muestral de los ensayos aumentó con los años, dijeron los investigadores.

En conjunto, “éticamente resultó un hallazgo grato” el hecho de que no más de la mitad de los ensayos favorecieran los tratamientos experimentales, dijeron el Dr. Djulbegovic y colaboradores.

“Si cada ensayo controlado aleatorizado mostrase que los nuevos tratamientos son mejores, se destruiría el sistema de ensayos controlados aleatorizados” porque los pacientes no aceptarían la aleatorización, dijeron.

Aunque se podría argumentar que los ensayos patrocinados por la industria pueden tener una alta tasa de éxito debido a un conocimiento más detallado de los fármacos en desarrollo, la industria no se ha mostrado dispuesta a compartir los datos no publicados para que se pueda realizar el mismo tipo de evaluación con las investigaciones que ellos patrocinan, señalaron los autores.

No obstante, una comparación indirecta con la proporción de aprobaciones reguladoras concedidas sugiere una tasa de éxito similar del 50% para el desarrollo de fármacos, concluyeron.

El estudio recibió el apoyo del Programa de Investigación sobre Integridad en la Investigación, de la Oficina de Integridad en la Investigación y el Instituto Nacional de Salud. Los co-autores del Dr. Djulbegovic declararon la recepción de honorarios por consultas y becas por parte de Sanofi-Aventis, AMGEN y Eli Lilly.

Puntos de acción

- Explicar a los pacientes interesados que, de acuerdo a este metanálisis, parece que los ensayos clínicos con financiación pública descubren tratamientos nuevos y mejores en entre el 25 y el 50% de los casos.
- Informar a los pacientes de que los ensayos clínicos sobre el cáncer son sólo éticos cuando existe aproximadamente un 50% de posibilidades de que el nuevo tratamiento sea mejor que el tratamiento con el que se compara.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia a este artículo: Djulbegovic B et al., Treatment success in cancer: New cancer treatment successes identified in phase 3 randomized controlled trials conducted by the national cancer institute-sponsored cooperative oncology groups, 1955 to 2006, *Arch Intern Med* 2008;168: 632-642.

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)*, 15 de mayo de 2008.

El gasto total de medicamentos en Canadá se estima que alcanzaron los \$26.9 millones de dólares canadienses (Cads) en 2007, según los informes del Instituto Canadiense para Información en Salud (CIHI) [a]. Esto representa una cifra estimada de crecimiento anual del 7,2%, un aumento de aproximadamente \$2 millones de Cads respecto a 2006. El gasto en fármacos que requieren receta (también llamados “éticos”) continúa creciendo más rápido que el gasto en medicamentos que no requieren receta y se estima que han alcanzado el 84% de la factura total de medicamentos en 2007. La tasa de crecimiento anual del gasto en medicamentos éticos en 2007 (7,5%) se espera que sea menor que entre 1997 y 2006, cuando la tasa media de crecimiento anual fue del 10,5%.

“El gasto en productos farmacéuticos se ha convertido en uno de los principales componentes del gasto sanitario total en los últimos 20 años”, dice Michael Hunt, Gerente de Programas de Farmacéuticos en CIHI. “Con una población que envejece, un mayor uso de tratamientos farmacológicos y los nuevos fármacos que entran en el mercado, el gasto en medicamentos sigue aumentando a un ritmo mayor que el gasto sanitario global y más rápido que la inflación. Sin embargo, el crecimiento observado en los finales de los años noventa y comienzos de milenio año se ha ralentizado un poco”, señala Hunt.

El gasto en medicamentos es la segunda mayor proporción del total de gasto sanitario

Durante los últimos diez años los medicamentos han representado el segundo mayor componente del gasto sanitario, después de los hospitales. La proporción de los fármacos en el gasto total en salud fue de 9,5% en 1985, aumentando con cada año hasta alcanzar el 16,7% en 2006 y se estima que el 16,8% en 2007. En términos per cápita el gasto de fármacos se calcula que han llegado a \$818 Cads en 2007.

El gasto en medicamentos varía según las provincias

En 2007, el total de gasto farmacéutico por persona se calcula que osciló entre \$660 Cads en la Columbia Británica y \$710 Cads en Manitoba, a \$910 Cads en Nueva Brunswick y \$878 Cads en Ontario.

“Estas variaciones pueden verse influidas por una serie de factores, incluidas las diferencias en programas de

medicamentos público y privado, la utilización de medicamentos genéricos, la prestación de asistencia sanitaria y las características epidemiológicas, así como las diferencias en la edad y el sexo a través de las distribuciones de las provincias”, dice Hunt.

En 2007, Terranova y Labrador (11,7%) y Saskatchewan (9,3%) experimentaron el mayor crecimiento anual estimado en las tasas de gasto farmacéutico por persona, mientras que la Columbia Británica, Manitoba y Quebec se espera que tengan las más bajas tasas anuales de aumento (5,4%, 5,4% y el 5,6%, respectivamente).

También hay variación entre las provincias en términos de la fuente de financiación de los fármacos. En promedio, en todo el territorio canadiense, sólo menos de la mitad (48%) del gasto total en medicamentos recetados se financia con fondos públicos. La proporción del gasto público en medicamentos recetados va de 32% en Nueva Brunswick y el 36% en Prince Edward Island al 52% en Quebec y el 53% en Manitoba. El gasto del sector público por persona en medicamentos recetados osciló entre: \$389 Cads en Quebec y \$341 Cads en Ontario a \$229 Cads en Prince Edward Island, \$241 Cads en la Columbia Británica y \$252 Cads en Nueva Brunswick.

Comparación internacional del gasto en fármacos

Cuando se comparan los 20 países de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) que para el 2005 tenían sistemas de notificación en salud similares al canadiense, se observa que Canadá tuvo el segundo nivel más alto de gastos en medicamentos del total del gasto per cápita (incluyendo medicamentos recetados y sin receta). Para el año 2005, EE.UU. fue el de mayor nivel del gasto per cápita (\$988), seguido por Canadá (\$735), resultados que fueron similares a años anteriores.

En 2005, Canadá fue inferior al promedio de la OCDE en términos de la proporción de gasto total de medicamentos que se financia con fondos públicos. En Canadá la porción del financiamiento público del total de gasto farmacéutico fue 38,7%, mientras la media de los países de la OCDE tomados para la comparación fue de 64,5%. Entre los países de comparación, la proporción de gasto total de medicamentos financiados por el sector público osciló entre 84% y 11,1%.

Nota de los editores:

- Hace referencia al informe “Drug Expenditure in Canada, 1985 to 2007”, disponible en: http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=PG_1310_E&cw_topic=1310&cw_rel=AR_80_E (158 pág.)

Asia

India: Es un lugar preferido para hacer ensayos clínicos y alcanza a China

Traducido por Boletín Fármacos de: Sinha K, India pips China, is popular destination, *Times Of India* (Bangalore), 5 de abril de 2008.

La India está alcanzando a China como lugar preferido para realizar ensayos clínicos. Según la Comisión de Planificación, se contrataron 139 ensayos clínicos para realizarse en India mientras que solo 98 fueron a China. El valor en el mercado de los ensayos clínicos que se están

realizando en India es de alrededor de 300 millones, lo que representa un aumento del 65% respecto a 2006, y se espera que llegue a 1.500 o 2.000 millones en el 2010.

Los factores que han atraído a las compañías de investigación clínica a fijarse en la India son el pool genético diverso, el gran volumen de pacientes, poblaciones en las que se ha experimentado poco, profesionales médicos competentes y la calidad de los hospitales.

El costo de realizar un estudio clínico en la India es entre el 20 y el 60% más barato que en los países desarrollados.

Hay 20 organizaciones de investigación clínica (CRO) y 80 hospitales en donde se están realizando ensayos clínicos, algunas CROs ofrecen más de 1.500 pruebas diagnósticas.

Información proporcionada por la alianza de industrias farmacéuticas de la India (Indian Pharmaceutical Alliance) muestra que GSK es la que tiene más ensayos en India con 22, le sigue Jonson & Jonson con 22 (sic), Eli Lilly y BMS con 17 cada uno, Pfizer (16), Sanofi Aventis (15), Astra Zeneca (10), Novartis (9), Merck (8) y Roche (5).

Según el Comité de Planificación hay otros dos factores que han contribuido a que la India se convierta en un lugar importante para la investigación clínica. En primer lugar, India tiene leyes muy buenas de protección de la propiedad intelectual, y en segundo lugar el Ministerio de Salud estableció un marco regulador comprehensivo para realizar los ensayos clínicos.

Un documento que dio a conocer Montek Singh Ahluwalia, el Vicepresidente del Comité de Planificación, mostró un problema importante: India necesita entre 30.000 y 50.000 personas que se dediquen a investigación, incluyendo responsables de ensayos clínicos, auditores y personal que pueda trabajar en los comités de ética y en las comisiones responsables de seguridad.

La infraestructura para regular la investigación es débil y la oficina del auditor de medicamentos no tiene suficiente personal.

El Sr. SR Dugal, Presidente del Instituto de Investigación Clínica, dijo que hay varios factores que han contribuido al progreso que ha hecho India en el área de ensayos clínicos. “India tiene un mercado farmacéutico muy activo con protección de patentes desde el 2005; las compañías farmacéuticas pueden introducir medicamentos en India a la vez que lo hacen en otros países. El personal médico de India habla buen inglés. Comparando con China, India sigue las guías éticas de forma estricta. También India tiene un mayor número de médicos con mucha mejor reputación que los de China,” añadió.

Rusia: Investigación sobre el “mercado” de los ensayos clínicos

Editado por Boletín Fármacos de: Ensayos clínicos en Rusia: un mercado que será reconocido en los próximos años, *PM Farma* (España), 16 de mayo de 2008.

Alrededor de 38.000 pacientes participaron en ensayos clínicos en Rusia en el año 2007. Un informe publicado por PMR Publications espera un continuo y alto interés entre las compañías farmacéuticas y organizaciones de investigación para conducir ensayos clínicos en esta área en los años 2008-2009.

Las características más importantes de los ensayos clínicos en Rusia son los costes relativamente bajos y el rápido reclutamiento de pacientes. Sin embargo, algunos entrevistados esperaban que el clima del mercado mejorara aún más. Sólo dos compañías pensaron lo opuesto, por ejemplo, que las condiciones para la investigación clínica en Rusia se deteriorarían en el 2008. Parece que los actores del mercado creen que el interés en conducir ensayos clínicos en Rusia entre compañías extranjeras seguirá siendo fuerte durante este año.

Algunos fabricantes de fármacos cuentan con la simplificación de las regulaciones legales que afectan a los ensayos clínicos y la implementación de estándares internacionales tales como la Buena Práctica Clínica.

Los entrevistados de la investigación de PMR que dieron evaluaciones positivas de la situación actual del mercado dijeron que hay más y más compañías farmacéuticas interesadas en conducir ensayos clínicos en Rusia. Como consecuencia, hay también números crecientes de compañías de investigación ofreciendo organizar ensayos clínicos en distintos lugares de Rusia. Uno de los últimos ejemplos son i3 y Chiltern, compañías globales de investigación que han, recientemente, decidido entrar al mercado de investigación clínica ruso.

Además, el mercado se está expandiendo y se conducen cada vez más ensayos. Hubo también entrevistados que dijeron que está mejorando la calidad de investigación (los ensayos clínicos están siendo organizados en forma más rápida y eficiente en Rusia). Algunos también mencionaron la excelente calificación del staff médico (investigadores) así como también su relevante experiencia. Más del 60% de los investigadores clínicos rusos tienen doctorados, y un 40% de ellos enseñan en universidades importantes.

Nota de los editores:

- Se puede encontrar más información sobre los ensayos clínicos en Rusia en el último informe de PMR Publications: “Ensayos Clínicos en Rusia 2008. Análisis comparativo y pronósticos de desarrollo” disponible en: www.pmrpublications.com.

Generales

El mercado farmacéutico mundial creció un 6,1% en 2007, el menor índice de crecimiento de la década

Editado por Boletín Fármacos de: *Ecodiario.es* (España), 4 de junio de 2008.

El mercado farmacéutico mundial creció un 6,1% en 2007, que supuso al mercado US\$681.000 millones, sin embargo es el peor dato de crecimiento de la década. Según se desprende del informe “Intelligence.360 - Global Pharmaceutical Perspectivas 2007” [a], realizado anualmente sobre los datos y tendencias del sector por IMS Health, existe una tendencia mundial de desaceleración del mercado, marcada por el crecimiento desigual de los diferentes países, en las distintas áreas terapéuticas, así como el estancamiento de las áreas de innovación, la pérdida de patentes y a una mayor exigencia en el control y precio del medicamento.

El director general de IMS Health España, Gabriel Morelli, observa que “el escenario está cambiado dando protagonismo a los mercados emergentes como Latinoamérica, Asia y África donde ha crecido más de un 14%”; este crecimiento también se observa en el mercado de especialistas (11%), en el protegido (12%) y, en menor medida, en el de genéricos (8,2%). Por el contrario, se observan varios factores negativos como la escasa cuota en el mercado de atención primaria y la ralentización de los países desarrollados y hasta ahora más potentes, en parte producido por la pérdida de patentes y la aparición de mercados emergentes.

El máximo crecimiento a nivel mundial se produce por la venta de productos en las áreas de oncología y biotecnología. La primera área experimentó un fuerte crecimiento que llega al 16,2%; mientras en biotecnología el crecimiento se encuentra en el 12,5%. En cuanto al crecimiento de productos de atención primaria es cercano a cero.

No obstante, se estima que EE.UU. y Canadá sólo crecerán entre un 3% y un 6% hasta el 2011, Europa lo hará entre un 5% y el 8%. Los mayores ratios de crecimiento lo obtendrán la región Latinoamericana, entre un 9% y un 12%, y el grupo formado por Asia, África y Australia, con un crecimiento de entre el 10% y el 13%.

Por otra parte, en cuanto a la contribución al mercado, el grupo de los países emergentes (China, India, Brasil, Rusia, México, Turquía y Corea del Sur) contribuyó con un 25% al crecimiento mundial del mercado, según datos de IMS Health. Mientras que EE.UU. redujo su contribución desde el 43% en 2004 hasta el 26% en 2007. En este sentido, la consultora estima que los países emergentes continuarán su línea ascendente y en 2011 representarán el 27% del crecimiento mundial de ventas de fármacos [b].

Crisis en las patentes y empuje en los genéricos

Las previsiones apuntan a que en 2012 el 24% del mercado (€106.946 millones) de fármacos habrá perdido la patente y estará expuesta al uso de genérico.

Los datos de 2007 no son alentadores ya que se ha convertido en el año con menos lanzamientos de nuevas moléculas en el mercado. Según datos del IMS, en 2007 hubo un total de 27 lanzamientos frente a una media anual de entre 35 y 40 de los últimos quince años.

Analizando la situación actual del sector farmacéutico, el director Health Economics and Outcomes Research de IMS, Xavier Badia, señaló varios de los posibles “signos del cambio” del sector salud. Así, países como Francia, Alemania e Italia se dirigen a un sistema de precios de referencia. Mientras que España, al igual que Japón, ha puesto su foco regulador en los genéricos. Todas, medidas que apuntan a la necesidad de demostrar el valor de los nuevos fármacos y a llevar a cabo un mayor ajuste de precios en la mayor parte de los países.

Entre las posibles “nuevas vías” puestas en marcha para dinamizar el mercado, Badia destacó el reembolso condicional compartiendo riesgos [c], una medida en la que la compañía farmacéutica establece la garantía de eficacia del producto al cobro del mismo. “Es la primera vez en Europa que una compañía comparte el riesgo”, advirtió.

A su juicio este acuerdo que se ha producido por primera vez en el Reino Unido con un producto de J&J, para el experto podría exportarse a otros países y, especialmente, en tratamiento oncológicos. No obstante, la compañía debe de estar muy segura de su “eficacia”, puesto que el mercado es cada vez más “competitivo.”

Otra vía de contención de costes en Europa, según explicó el director Comercial y de Consultoría, Martin Heldt, es la adoptada en Alemania, en abril de 2007, que aumentó a través de un cambio en la ley, la competición entre los proveedores del sector sanitario permitiendo a los seguros médicos negociar y contratar productos genéricos directamente con las empresas farmacéuticas. Ello originó una rápida adaptación a las nuevas oportunidades, lo que ocasionó que las dinámicas de mercado hayan cambiado, a la vez que las aseguradoras han obtenido mayores ingresos.

Notas de los editores:

- La presentación del Informe de IMS en rueda de prensa en España se puede ver en: http://www.redaccionmedica.com/~redaccion/ims_sector_farmacologico_informe2007.pdf
- Recomendamos ver “El rápido crecimiento de los países en desarrollo lleva a las farmacéuticas a la reflexión” en esta misma Sección.
- Para más información sobre este tipo de acuerdos se puede consultar: “Reino Unido y EE.UU.: Acuerdos de riesgo compartido” en la Sección Economía y Acceso del Boletín Fármacos 2007;10(4).

El rápido crecimiento de los países en desarrollo lleva a las farmacéuticas a la reflexión

Traducido por Graciela Canal de: Quagmire to goldmine? *The Economist*, 15 de mayo de 2008.

Para las empresas farmacéuticas internacionales, Brasil les ha producido un verdadero dolor de cabeza. La dinámica industria de genéricos del país ha violado muchas veces las patentes de medicamentos. El año pasado, el gobierno de Brasil amenazó con recurrir a las licencias obligatorias (un mecanismo legal que en definitiva legitima esa trasgresión) para obligar a un laboratorio extranjero a negociar grandes descuentos en sus productos. Con financiamiento del Estado, los investigadores brasileños han desarrollado medicamentos muy importantes, incluido un nuevo tratamiento terapéutico para la malaria. No es de extrañar entonces que las grandes farmacéuticas hayan mantenido una actitud cautelosa frente al mercado de medicamentos brasileño.

De hecho, esa misma actitud cautelosa abarca de un modo general a los países en desarrollo, a los que han visto como causa de dolores de cabeza y pocos beneficios. Hace una década, la empresa británica GlaxoSmithKline (GSK) enfrentó una derrota en Sudáfrica cuando trató de defender a toda costa las patentes de un medicamento para el SIDA. La empresa suiza Novartis perdió hace poco una amarga batalla en India en su intento de proteger la patente de Gleevec, un redituable fármaco para el control del cáncer. En Tailandia, el gobierno ha utilizado la licencia obligatoria para promover el acceso a algunos medicamentos. Y ahora, la industria se prepara para otra severa derrota en la asamblea anual de la Organización Mundial de la Salud, que abordará, entre otras cuestiones, los sistemas de patentes que dificultan el desarrollo de medicamentos para las enfermedades que afectan a los países pobres.

Por otro lado, hay empresas como Moksha8, lanzada el mes pasado con financiamiento de Texas Pacific Group, un fondo de inversión privado. Su objetivo es aprovechar el abandono por las grandes empresas farmacéuticas hacia de las economías emergentes. Moksha8 conseguirá licencias para medicamentos de marca que, a su vez, piensa comercializar entre los clientes ricos de esos países. Ya ha presentado en Brasil dos docenas de medicamentos bajo licencia de Roche y Pfizer. Fernando Reinach de Votorantim, una empresa brasileña que también invirtió en Moksha8, anticipa ventas anuales de US\$1.000 millones en el término de uno o dos años.

Todo parece indicar que se avecinan ciertos cambios. A lo largo de su historia, la industria se ha ocupado principalmente de las enfermedades que afligen a los países ricos, al tiempo que ha descuidado la investigación de los males que sufren los pobres. Pero ahora, con el retraso que viene experimentando el crecimiento de los mercados desarrollados, y la doble amenaza que representan los genéricos y los controles de precios –aun en EE.UU. que tanto protege a la industria– las empresas de medicamentos se han puesto a reconsiderar sus métodos para el futuro.

Esto no obedece simplemente a las amenazas de los gobiernos de países en desarrollo en romper patentes: la expansión de la clase media en esos países también se ha convertido en una gran atracción para las farmacéuticas. La consultora McKinsey estima que el valor del mercado de medicamentos en la India crecerá de US\$6.300 millones en 2005 a US\$20.000 millones en 2015. Para China se anticipa un crecimiento aun mayor. Con semejantes perspectivas de crecimiento, dice Mark Feinburg, de Merck, un gigante farmacéutico estadounidense, “hay que estar presente en esos mercados – es una gran oportunidad.”

G.V. Prasad, vicepresidente de Dr Reddy's, una próspera compañía india que se está transformando de ser una empresa que copia los descubrimientos de otras a empresa innovadora, sostiene que el modo de pensar de las empresas occidentales está cambiando, y cita como ejemplo la reorganización de GSK. Andrew Witty, que asumió su dirección ejecutiva el 22 de mayo pasado, apuesta a los mercados emergentes. Ha decidido reorganizar todas las pequeñas divisiones que operan con los países en desarrollo y unificarlas en un solo grupo dedicado a los mercados emergentes. Pondrá a cargo a Abbas Hussain, tras quitárselo a Eli Lilly, una empresa competidora de EE.UU.

La presencia en estos mercados significará desarrollar personal local e investigación. Por lo común, cada vez que una empresa farmacéutica se ha establecido en países en desarrollo ha sido para reducir costos, y no para atender a las necesidades locales. Pero eso está cambiando. Novartis ha inaugurado un centro de investigación en Shangai, y tiene otro en Singapur dedicado a las enfermedades tropicales. Merck ha realizado acuerdos con empresas de mercados emergentes para desarrollar investigación clínica de fase inicial. Los gigantes farmacéuticos argumentan que este nuevo enfoque les permite acceder a una nueva red global de innovación y comprender la dinámica de los mercados locales.

Paul Herrling, de Novartis, señala que los tipos de cáncer inducidos por virus son raros en Europa pero comunes en China. Terry Hisey de la consultora Deloitte, observa que los asiáticos y los europeos pueden responder en formas diferentes a la anestesia. “Vemos a China e India como socios en la investigación y desarrollo, y el trabajo conjunto nos puede enseñar a manejar mejor las empresas allí,” dice Robert Court de GSK.

También serán necesarios nuevos criterios a la hora de decidir cómo vender medicamentos en los países en desarrollo. En el pasado, las empresas occidentales o bien ignoraban tales países o simplemente los veían como casos de caridad. Pero ahora, dice Tachi Yamada -de la Fundación Gates-, quien estaba en GSK cuando la empresa enfrentó la derrota en Sudáfrica, “las compañías farmacéuticas no podrán sobrevivir si no reconocen sus responsabilidades hacia los pobres.”

Algunas empresas han implementado sistemas de “precios diferenciados,” calculados sobre la base del ingreso medio por persona, para establecer precios más bajos en los países

pobres. Por ejemplo, Merck recientemente presentó en India un supermedicamento (es decir uno que tiene ganancias superiores a US\$1.000 millones) para tratar pacientes con diabetes -Januvia- a un precio menor que el que se paga en EE.UU. Pero en el futuro, dice Prashant Yadav, del Massachusetts Institute of Technology, las empresas deberán establecer “precios diferenciados no entre los países miembros de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico y los países en desarrollo, sino dentro de cada uno de estos últimos.” En otras palabras, la clase media en India pagará más que los campesinos pobres. Tanto Novartis como GSK afirman que sus criterios van en esa dirección. ¿Pero esto no provocará un desvío de los medicamentos? ¿No hay riesgo de que los medicamentos baratos sean robados para venderlos a precios más altos a la clase media urbana o en países más ricos? Este ha sido el argumento básico de quienes se oponen a los precios diferenciados.

Una vez más, las posiciones varían. Algo de esto puede suceder, pero las empresas que han aplicado precios escalonados han encontrado formas de evitarlo. A veces basta con cambiar el color de una píldora. También sirven los controles de postventa que aplican las empresas a los distribuidores y farmacéuticos: aquellos que vendan productos robados pueden quedar excluidos de los sistemas de distribución. Nan Wang, de Sinovac Biotech, un empresa china productora de vacunas, dice que durante mucho tiempo la compañía ha vendido la misma vacuna en las zonas pobres de China a precios más bajos que en las ciudades ricas; las dos versiones tienen envases diferentes.

Pero no todos están convencidos. “En ausencia de competencia, el precio diferenciado es un engaño,” se mofa Yusuf Hamied, presidente de Cipla, una empresa de genéricos de India. En su opinión, solo los productores de genéricos como su empresa pueden hacerle una verdadera competencia a la industria innovadora transnacional, que -insiste- no debe tener ningún derecho de patentes en los países pobres. Aun si los gigantes de los medicamentos han cambiado realmente su modo de abordar el mundo en desarrollo, los argumentos sobre sus derechos y responsabilidades seguirán originando protestas airadas.

Informe de ONUSIDA, OMS y UNICEF evalúa la situación del VIH

Editado por Boletín Fármacos de: Isabel F. Lantigua, El número de niños que recibe fármacos contra el sida aumenta un 70% en un año, *El Mundo* (España), 3 de abril de 2008; Infancia y VIH/sida: Segundo balance de situación, *Nota de prensa UNICEF*.

Dos años tras el lanzamiento de la campaña “Unidos por la Infancia, Unidos contra el Sida”, se han conseguido importantes logros en la prevención de la transmisión del virus de madres a hijos (PMTCT) y en la provisión de tratamientos pediátricos contra el VIH. También se han realizado algunos progresos en la prevención del contagio

entre los jóvenes y en la protección de la infancia afectada por la expansión del sida.

Sin embargo aún queda un largo camino por recorrer antes de que se cumpla la promesa de una generación libre de sida. Aún hay demasiadas madres que no pueden evitar transmitir el virus a sus hijos durante el embarazo, el parto o la lactancia, y aún hay demasiados niños y niñas que no tienen acceso a tratamientos pediátricos. Debe establecerse un compromiso firme para que los tratamientos sean accesibles para mujeres y niños de todo el mundo. Los programas orientados a los jóvenes más vulnerables en los países más afectados deben expandirse.

El informe “La infancia y el sida, segundo balance de la situación” [a], destaca que el número de niños seropositivos que han recibido la terapia antirretroviral (ARV) en los países de medios y bajos ingresos ha aumentado un 70% de 2005 a 2006. En el mismo periodo, la proporción de mujeres embarazadas con VIH que recibió tratamiento se incrementó un 60%, aunque incluso con esta subida se calcula que sólo el 23% de las gestantes reciben los fármacos.

Pese a estos datos positivos, el Director Ejecutivo de ONUSIDA, Peter Piot, ha declarado: “Se han logrado avances importantes a la hora de definir las necesidades de tratamiento de los niños y en la prevención de la transmisión del virus de madre a hijo. No obstante, si queremos lograr un cambio importante en la dirección de la epidemia todavía queda mucho por hacer para evitar la propagación del virus entre los jóvenes y adolescentes.”

“Los niños, las niñas y los jóvenes de hoy en día no han conocido nunca un mundo libre de sida. Miles de ellos pierden la vida todos los años debido a la enfermedad y millones han perdido a sus progenitores. Los niños deben ser la prioridad en la agenda mundial contra el sida”, afirma Ann M. Veneman, Directora Ejecutiva de UNICEF.

Entre los avances realizados, el informe señala que a finales de 2006, 21 países estaban bien encaminados para alcanzar la meta de la campaña “Unidos por la Infancia, Unidos contra el sida”, que consiste en lograr para 2010 una cobertura del 80% en los servicios de prevención de la transmisión del VIH de madre a hijo. El año anterior, tan sólo 11 países iban en esa dirección. Benin, Botswana, Brasil, Namibia, Ruanda, Sudáfrica y Tailandia son algunos de los países que han mejorado sus esfuerzos para frenar la propagación del virus.

El documento estima que en 2007, más de 290.000 niños menores de 15 años fallecieron por culpa del sida y 12,1 millones de niños en África subsahariana han perdido uno o ambos padres. Las cifras globales señalan que 2,1 millones de chicos viven con VIH y la mayoría se infectó antes de su nacimiento, durante el parto o la lactancia. El 50% de los pequeños que son infectados por sus madres muere antes de cumplir dos años. Asimismo, el pasado año, los jóvenes de 15 a 24 años supusieron alrededor del 40% de las nuevas infecciones por VIH.

Además de revisar los progresos realizados, el informe se centra en tres temas principales:

- El fortalecimiento de las comunidades y las familias, que considera es crucial para cualquier enfoque orientado a la infancia. El apoyo de gobiernos, ONGs y otros agentes debe complementar y fortalecer los esfuerzos realizados por las familias y las comunidades, por ejemplo asegurando el acceso a los servicios básicos.
- Las intervenciones para apoyar a la infancia afectada por el VIH/sida son más efectivas cuando están integradas a los sistemas educativos, servicios sociales y de salud. Desafortunadamente, debido a que los programas de salud materno-infantil son precarios en muchos países, la población se ve privada de vacunas, mosquiteras y otras intervenciones de salud que

contribuyen al objetivo global de una supervivencia infantil libre de VIH.

- La recopilación de datos a nivel global continúa siendo un desafío. Varios países tienen datos disponibles sobre las cuatro prioridades de la Campaña Global de Sida y se han desarrollado estudios específicos que analizan la situación de los jóvenes más en riesgo. Sin embargo este enfoque sobre la situación y las necesidades de los más jóvenes no se extiende a los estudios globales, en los que siguen faltando datos sobre la infancia y el VIH.

Nota de los editores:

- a. La versión en inglés del informe “Children and AIDS: Second stocktaking report. Actions and progress” se encuentra disponible en: <http://www.unicef.es/contenidos/791/stocktaking2.pdf> (52 pág.)

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

¿Promoción ética y precio justo en los medicamentos? Una mirada desde las organizaciones de consumidores en Centroamérica

Flores A (Ed.) / ConSuAcción (Consumidores en Acción de Centroamérica), San Salvador.

Año: Diciembre de 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 74

Documento completo disponible en:

<http://www.consumidoresint.org/biblioteca/detalleautor.asp?id=1200072348>

Reseña a cargo de Federico Tobar

Durante el segundo semestre de 2007 un conjunto de asociaciones de defensa del consumidor de El Salvador, Honduras, Panamá, Costa Rica, Guatemala y Nicaragua realizaron un relevamiento de productos medicinales en sus respectivos países construyendo una base de datos que permitió la comparación.

Objetivos

Con respecto a los objetivos este estudio de ConSuAcción (Consumidores en Acción de Centroamérica) busca generar insumos técnicos que cualifiquen el debate político y fortalezcan el accionar ciudadano ante las empresas farmacéuticas y los gobiernos de la región en la defensa de los derechos de los consumidores al acceso, seguridad, calidad, información y elección en cuanto a medicamentos se refiere. Para ello, el estudio consta de dos grandes temáticas, la primera enfocada en las prácticas antiéticas promovidas por las empresas farmacéuticas en el marco de los Criterios Éticos para la Promoción de los Medicamentos impulsados por la OMS.

Para lo cual, se realizó una comparación de los criterios éticos con las prácticas de promoción de medicamentos impulsadas por las empresas farmacéuticas posibilitando la identificación de casos de prácticas antiéticas relacionadas específicamente a la publicidad dirigida a las personas consumidoras y al etiquetado de los productos farmacéuticos.

La segunda temática abordada en la investigación consiste en un monitoreo de precios de medicamentos esenciales de marca y genéricos que se comercializan en el mercado farmacéutico centroamericano, a fin de analizar el comportamiento de sus precios, su disponibilidad, acceso en cuanto al poder adquisitivo de la población y el impacto en la economía familiar de las personas consumidoras.

Método

En el relevamiento de precios se distinguió a los productos por su Denominación Común Internacional y por su marca comercial. En cada caso se consideró la mediana de los precios registrados en el mercado minoristas lo cual configura un procedimiento adecuado debido a la amplia dispersión de precios cuando, como ocurre en todos los países considerados, los precios son desregulados. Para la comparación de precios a nivel de la región, se definieron 30 medicamentos de la lista de esenciales definida por la OMS. Los datos obtenidos permitieron luego construir comparaciones sobre la base de 21 de esos productos, para los cuales se disponía de información del precio en tres o más países. Los análisis realizados se hicieron con base a los precios unitarios de cada medicamento.

Resultados

Con respecto a los productos de marca se reseñan a continuación los hallazgos más relevantes:

- *Países con precios más altos en medicamentos de marca.* Los datos revelan que El Salvador y Costa Rica tienen cada uno 7 de los 21 medicamentos de marca más caros de la región que equivale a un 33,33% respectivamente. Para el caso de El Salvador estos medicamentos son: Ternomin (atenolol), Becotide (beclometasona), Losec (omeprazol), Rocephin (ceftriaxone), Ciproxina (ciprofloxacina), Diflucan (fluconazol) y Valium (diazepam). Mientras que para Costa Rica se identificaron los siguientes: Mevacor (lovastatina), Capoten (captopril), Tegretol

(carbamazepina), Zantac (ranitidina), Zovirax (aciclovir), Ventolin (salbutamol) y Prozac (fluoxetina).

- **Países con precio más bajo en medicamentos de marca.** Los resultados muestran que 9 de los 21 medicamentos esenciales investigados tienen el precio más bajo en Honduras, lo que significa un 42,86% [Ternomin (atenolol), Valium (diazepam), Capoten (captopril), Tegretol (carbamazepina), Zantac (ranitidina), Cozaar (losartán), Adalat Retard (nifedipina), Tryptanol (amitriptilina) y Dichlotride (hidroclorotiazida)]. En segundo lugar se encuentra Nicaragua con 6 medicamentos (28,6%), siendo estos: Becotide (beclometasona), Rocephin (ceftriaxone), Ciproxina (ciprofloxacina), Ventoline (salbutamol), Prozac (fluoxetina), y Glucophage (metformina).
- **Diferencias de precios en medicamentos de marca entre países.** Al hacer la comparación entre los precios más bajos y más altos en los medicamentos de marca investigados, se comprobó que el Voltaren (diclofenac) en Guatemala cuesta \$1,22 la tableta, precio que es 221% más caro que en Costa Rica, donde se encontró a \$0,38. Otro ejemplo de diferencia marcada de precios es el caso del inhalador Becotide (beclometasona), que en El Salvador cuesta \$29,04, precio que es 208% más caro que en Nicaragua, donde el mismo producto cuesta \$9,42.

Cuando el análisis se detiene en los productos genéricos, se observó lo siguiente:

- **Países con genéricos más caros.** El Salvador tiene 8 (38,1%) de los 21 genéricos más caros de los países de Centroamérica: captopril, nifedipina retard, ceftriaxona, lovastatina, ranitidina, salbutamol, metformina y fluconazol; y en Guatemala se identificaron 5 (23,8%) de los medicamentos genéricos con más alto precio: ciprofloxacina, fluoxetina, hidroclorotiazida, atenolol y omeprazol.
- **Países con precio más bajo en medicamentos genéricos.** Nicaragua es el país con los medicamentos genéricos a más bajo precio, con 15 de los 21 (71,43%) en estudio: aciclovir, amitriptilina, captopril, hidroclorotiazida, nifedipina retard, ranitidina, omeprazol, glibenclamida, ceftriaxona, diclofenac, beclometasona, salbutamol, fluconazol, metformina y lovastatina. En segundo lugar se encuentra Honduras donde se identificaron 3 (14,28%) de los medicamentos genéricos con más bajo costo: ciprofloxacina, atenolol y losartán.
- **Diferencias de precios en medicamentos genéricos entre países.** Al analizar los precios más altos y los más baratos encontrados en los países que formaron parte de la investigación se determinó que la hidroclorotiazida en Guatemala tiene un costo de \$0,42 la tableta, en El Salvador \$0,32 y en Nicaragua se encuentra a \$0,03, lo que significa que este producto tiene un precio superior al 1.300% y 966% en Guatemala y El Salvador, respectivamente, en comparación al precio encontrado en Nicaragua.

Otro de los casos de disparidad de precios es el medicamento diclofenac que se comercializa en Panamá a \$0,41 la tableta y en Nicaragua a \$0,07, teniendo una diferencia en su precio de 485% superior en Panamá. Asimismo, tenemos la tableta de ciprofloxacina que tiene un precio de \$2,24 en Guatemala y de \$0,31 en Honduras, haciendo una diferencia de 622% más oneroso en Guatemala.

Por último, al analizar las diferencias de precios entre medicamento de marca y genérico, se encontraron brechas significativas para un mismo producto. Por ejemplo, en El Salvador, el Valium tiene un costo de \$0,68 y su equivalente genérico (diazepam) se comercializa a un precio de \$0,10, haciendo una diferencia de 580% de incremento en el medicamento de marca. En Nicaragua, el precio del medicamento genérico fluconazol es de \$ 2,63, en cambio su variante de marca Diflucan cuesta \$14,62, precio que es superior en 456% en comparación con el medicamento genérico.

Dictamen: Políticas Neoliberales y Transnacionales Europeas en América Latina y el Caribe

Tribunal Permanente de los Pueblos (TPP)
Año: mayo de 2008; Idioma: Castellano; Páginas: 31
Dictamen completo disponible en:
<http://www.movimientos.org/ea3/veredictofinal.pdf>

Children and AIDS: Second stocktaking report. Actions and progress (*La infancia y el sida, segundo balance de la situación*)

UNAIDS, UNICEF y WHO
Año: 2008; Idioma: Inglés; Páginas: 52
Disponible en:
<http://www.unicef.es/contenidos/791/stocktaking2.pdf>

Drug Expenditure in Canada, 1985 to 2007 (*Gastos de medicamentos en Canadá, desde 1985 hasta 2007*)

Canadian Institute for Health Information (CIHI)
Año: 2008; Idioma: Inglés; Páginas: 156; ISBN 978-1-55465-380-5.
Documento completo disponible en:
http://secure.cihi.ca/cihiweb/dispPage.jsp?cw_page=PG_13_10_E&cw_topic=1310&cw_rel=AR_80_E

Este informe ofrece un panorama descriptivo de las tendencias en el gasto farmacéutico canadiense de 1985 a 2005 e incluye las estimaciones para 2006 y 2007. El informe se basa en datos recopilados en la base de datos del gasto nacional en salud del Instituto Canadiense de Información en Salud (CIHI).

El CIHI recopila y analiza información sobre la salud y la atención de la salud en Canadá y la pone a disposición del público.

Nota de los editores:

- Se pueden ver algunos de los resultados de este informe en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

Global Health Progress

<http://www.globalhealthprogress.org/>

Es una iniciativa que tiene por objeto alcanzar soluciones basadas en la investigación biofarmacéutica de las empresas líderes mundiales de salud para mejorar la salud en los países en desarrollo.

Global Health Progress, que actuará como punto de reunión para la industria y sus socios, facilitará la interacción entre el sector privado, las ONGs y los gobiernos, para compartir la investigación y las mejores prácticas; aumentar la

conciencia sobre los problemas globales en el área de salud y desarrollar asociaciones para mejorar la salud en todo el mundo.

Funciona a través las asociaciones público-privadas, incluidos los encargados de formular políticas en los países desarrollados y en desarrollo, instituciones multilaterales, organizaciones no gubernamentales, instituciones académicas.

Managing Drug Supply in Developing Countries - Training course IDA Solutions

Fecha: del 6 al 17 de octubre de 2008

Lugar: Amsterdam, Holanda

Organiza: IDA Solutions en colaboración con WHO

Más información:

www.idasolutions.org/index.php?p=training_detail&i=5

Revista de revistas

Características de los pacientes que reciben muestras gratuitas de medicamentos y asociación entre muestra recibida y gasto de bolsillo

Editado por Boletín Fármacos: Alexander GC et al., Characteristics of Patients Receiving Pharmaceutical Samples and Association Between Sample Receipt and Out-of-Pocket Prescription Costs, *Medical Care* 2008;46(4):394-402, en base a la noticia: Steven Reinberg, Las muestras gratuitas de medicamentos aumentan los costos individuales, *HealthDay News / Dr. Tango* (EE.UU.), 24 de marzo de 2008.

Este estudio revela que los pacientes que reciben muestras gratuitas de medicamentos por parte de sus médicos acaban gastando más de su propio bolsillo en medicamentos recetados que los que no reciben tales muestras.

Según el estudio, los pacientes que recibieron las muestras gratuitas gastaron US\$166 del propio bolsillo en medicamentos recetados durante los seis meses previos a la recepción de las muestras, US\$244 durante los seis meses después, y US\$212 a los seis meses después de haber recibido los medicamentos gratuitos.

Sin embargo, los pacientes que no recibieron las muestras gratuitas gastaron cerca de \$178 en medicamentos recetados en un periodo de seis meses.

“Éste es un hallazgo curioso, porque uno podría pensar, intuitivamente, que si se recibe una muestra gratuita, el gasto de bolsillo en medicamentos recetados sería menor, no más elevado”, dijo el investigador principal, el Dr. G. Caleb Alexander, profesor asistente de medicina en el Centro Médico de la Universidad de Chicago.

Existen varias explicaciones posibles para el hallazgo, dijo Alexander. Una es que los pacientes que reciben muestras

gratuitas podrían estar más enfermos que los pacientes que no lo hacen.

“La segunda posibilidad es que los pacientes que reciben muestras gratuitas podrían seguir recibiendo o renovando la receta para el mismo tipo de medicamento que recibieron en un principio de manera gratuita”, dijo Alexander. “Sabemos que los medicamentos que están disponibles en muestras gratuitas son aquellos que se promocionan y comercializan ampliamente, además son más costosos que otros medicamentos más antiguos y menos publicitados”.

Para el estudio, el equipo de investigadores recopiló datos sobre 5.709 pacientes que habían participado en la encuesta de panel de gastos médicos. La encuesta fue llevada a cabo por la U.S. Agency for Healthcare Research and Quality, y a los pacientes se les dio seguimiento durante hasta dos años.

El 76% de los participantes tenía seguro de salud privado. Durante el periodo de estudio, el 14% de los participantes había recibido al menos una muestra gratuita y se distribuyeron un total de 2.343 muestras.

Los pacientes que recibían las muestras gratuitas eran de menor edad y tenía un seguro privado, mientras que los pacientes de Medicaid tenían menos probabilidades de recibir estas muestras.

Alexander señaló que existen muchas formas en que médicos y pacientes pueden trabajar unidos para reducir los costos en medicamentos, pero las muestras gratuitas podrían no ser lo mejor opción.

“Debería animarse tanto a los médicos como a los pacientes a que consideren vías alternativas para reducir los costos individuales de los pacientes”, apuntó. “Hay muchas otras estrategias que los médicos pueden usar, como recetar un suministro para tres meses en lugar de para un mes, usar un

número más alto de medicamentos genéricos y discontinuar el uso de los que no son esenciales”.

Gasto farmacéutico en España y en Europa (1995-2002): El “despilfarro” español, un mito sin fundamento

Editado por Boletín Fármacos de: Juan Simó Miñana y Juan Gervas Camachob, *Rev Adm Sanit* 2007;5(1):1-15.

Artículo completo disponible en:

<http://external.doyma.es/pdf/261/261v5n1a13100310pdf001.pdf>

Objetivos: Analizar la relación con la renta del gasto farmacéutico (GF) entre las 17 Comunidades Autónomas (CCAA) españolas y entre los 22 países europeos de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) durante los últimos años (1995-2002). Valorar el GF español respecto al grupo de países europeos.

Material y método: Procedentes de organismos oficiales (Ministerio de Sanidad, Instituto Nacional de Estadística y OCDE) se recogen datos socioeconómicos (renta y envejecimiento), de GF y de gasto sanitario no farmacéutico

(GSNF) para cada CCAA y país. Mediante correlación lineal se analiza la asociación entre variables.

Resultado: El GF total per cápita es menor en las CCAA más ricas ($r = -0,57$), en contraste con el mayor GSNF total per cápita de las mismas ($r = 0,71$). Entre los países europeos, el GF total per cápita muestra con la renta una débil correlación no significativa, pero el GSNF total per cápita muestra una correlación con la renta fuertemente positiva ($r = 0,85$). Como parte del gasto sanitario total y como parte del producto interior bruto (PIB), el GF total se correlaciona negativa y fuertemente con la renta, tanto entre las CCAA ($r = -0,77$ y $r = -0,96$, respectivamente) como entre los países europeos ($r = -0,77$ y $r = -0,78$, respectivamente). Entre los países europeos, el GF total per cápita muestra con el envejecimiento una correlación moderadamente positiva ($r = 0,44$) que no muestra el GSNF per cápita.

Conclusiones: Entre los países europeos de la OCDE y entre las CCAA, el patrón de relación con la renta que sigue el GF difiere del que sigue el resto del gasto sanitario. Respecto al grupo de países europeos, el GF en España es adecuado a su nivel de renta, GSNF y envejecimiento demográfico.

Regulación y Políticas

Reportes Breves

Acciones reguladoras en materia de seguridad de los medicamentos en la Unión Europea

Mariano Madurga

División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia -
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

La Unión Europea tiene armonizada la regulación del registro de medicamentos desde 1965, más de 40 años compartiendo responsabilidades. En la actualidad existe una hoja de ruta en materia de regulación de medicamentos basada principalmente en reforzar la seguridad de los medicamentos en la fase de evaluación y registro, y en el periodo posterior a la autorización (post-autorización) potenciando la transparencia de las acciones y de los datos, para facilitar información a los profesionales de la salud y a los pacientes y ciudadanos en general.

Desde agosto de 2001, cuando el laboratorio Bayer retiró del mercado mundial el hipocolesterolemizante cerivastatina (Lipobay®), las autoridades reguladoras de USA (FDA), y de la Unión Europea (Comisión Europea y la EMEA), tomaron algunas iniciativas reguladoras. Los casos de reacciones adversas (RA) musculares asociadas a esta estatina, como necrosis muscular y rhabdomiólisis, que se notificaron en todo el mundo sensibilizaron de tal manera a las autoridades sanitarias reguladoras de medicamentos, que algunas de ellas iniciaron un camino de reformas. Así, en la Unión Europea (UE) se iniciaron cambios de la normativa de 2001, que finalizaron con la publicación el 30 de abril de 2004 del nuevo marco regulador europeo de los medicamentos de uso humano, tanto para los medicamentos de registro centralizado como descentralizado, nacional y de reconocimiento mutuo.

En septiembre de 2004 otro problema sensibilizó más a las autoridades reguladoras: el rofecoxib (Vioxx®) y los casos de RA cardiovasculares, supusieron una llamada de atención para reforzar las acciones en marcha.

Con la entrada en vigor en la Unión Europea de las nuevas normativas a finales de 2005, se incorporaron nuevos elementos en materia de farmacovigilancia:

1. Implementación de herramientas legales que permitan monitorizar la seguridad de los medicamentos y la toma de acciones reguladoras, con un énfasis particular en la implementación sistemática de los Planes de Gestión de Riesgos (Risk Management Plan), como una exigencia para incluir en el dossier de solicitud de autorización de nuevas solicitudes de registro. Se solicita a los laboratorios que se planifiquen acciones, como estudios epidemiológicos, registros de pacientes, estudios de interacciones, etc. enfocadas a la minimización de las reacciones adversas conocidas y al conocimiento de los puntos dudosos de los que no hay suficiente

información a partir de los ensayos clínicos. Así se recoge en el Volumen 9 A de Reglas para los Medicamentos en la Unión Europea- Directrices sobre Farmacovigilancia para Medicamentos de Uso Humano [1] que reúne todas las directrices, guías y procedimientos europeos sobre farmacovigilancia.

2. Refuerzo de los sistemas de notificación espontánea a través de la implementación de la notificación electrónica de las RA a la base de datos EudraVigilance [2] (EV) y entre agencias y laboratorios titulares. El sistema EV presenta actualmente dos módulos: uno EV-PM que reúne las RA “graves” procedentes de los sistemas nacionales de notificación espontánea de sospechas de RA (como el español, SEFV), y otro módulo que reúne las sospechas de RA “graves y a la vez inesperadas” (en inglés SUSARs) procedentes de los ensayos clínicos, denominado EV-CTM. En la actualidad, la EMEA está poniendo al servicio de las Agencias nacionales de los 27 Estados miembros el sistema informático denominado EudraVigilance Datawarehouse and Analysis System (EVDAS), incorporando a esta base de datos herramientas de detección de nuevas señales basadas en métodos de desproporcionalidad (el denominado PRR, Proportional Reporting Ratio). La implementación del EVDAS permitirá a las Agencias nacionales identificar nuevas señales de RA.

Desde 2005 se han establecido planes de acciones concertados entre la EMEA y las agencias reguladoras; acuerdos tomados en las distintas reuniones periódicas de Heads of Medicines Agencies (HMA) [3]. Debido a la coexistencia de las 27 agencias nacionales junto con la EMEA, como órgano técnico de coordinación de las anteriores, se refuerza así la actividad reguladora y de control de los medicamentos en la UE, sin merma de la soberanía que cada Estado miembro mantiene. Así, en la reunión de Jefes de Agencias de Medicamentos del 25 de noviembre de 2005 se acordó alcanzar la implementación del llamado European Risk Management Strategy (ERMS). Cada agencia reguladora sigue siendo depositaria de las autorizaciones otorgadas a cada laboratorio desde el momento de su decisión en años anteriores, pero con procedimientos armonizados, para que no existan diferencias como las que supusieron la retirada del triazolam (Halción®) en el Reino Unido, mientras permanece en países europeos como Francia y España.

Del plan de acciones del periodo de 2005 a 2007, se ha decidido hacer una extensión para el bienio 2008-2009. Desde el pasado 4 de diciembre de 2007 se ha acordado un Programa de Trabajo [4] para estos dos años. Desde mediados de 2007 a mediados de 2009 se propone una serie de iniciativas orientadas hacia:

- I. Incorporar conceptos de la mejor evidencia (pruebas).
- II. Aplicar conductas más proactivas en farmacovigilancia.
- III. Alcanzar el verdadero equilibrio entre el acceso rápido de los pacientes a los nuevos medicamentos y el necesario conocimiento del perfil de seguridad de los medicamentos en el momento de la autorización, junto con un programa post-autorización más reforzado.

Para alcanzar estos objetivos se han planificado las siguientes acciones para este periodo 2008-2009, en cuatro aspectos fundamentales:

1. Implementar de forma completa la legislación europea, y realizar un continuo seguimiento para diseñar modificaciones legislativas,
2. Reforzar la organización del Sistema Europeo de Farmacovigilancia de la Unión Europea,
3. Aplicar procedimientos de garantía de calidad en este Sistema de Farmacovigilancia de la UE, e
4. Incorporar aspectos de transparencia y comunicación en el modelo de trabajo en red, entre las 27 agencias nacionales y la EMEA.

Con más detalle, se establecen los siguientes grupos de iniciativas en cada uno de los aspectos fundamentales citados:

1. Implementación total de la legislación en la UE: si bien las normativas actuales entraron en vigor a finales de 2005, todavía hay trabajos en marcha en cada Estado miembro, como la incorporación en cada legislación nacional de las directivas europeas. España ha incorporado en 2007 a su legislación propia a través del Real Decreto [5] 1344/2007, la Directiva 2004/27/CE, del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004, que modificaba la anterior Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. En particular se pretende reforzar el sistema de bases de datos EudraVigilance que facilitará las tareas de transmisión electrónica de las agencias entre sí y de estas con las compañías farmacéuticas para comunicarse los casos de RAM “graves” de forma expeditiva. Existe un plazo legal de 15 días máximo desde que se conoce el caso hasta que se trasmite: desde los laboratorios titulares de la autorización de comercialización (TAC) a las agencias nacionales, y desde los sistemas de FV y agencias nacionales a la EMEA y a los TAC de los medicamentos sospechosos de las RAM. Adicionalmente, se actualizarán los datos de contacto de las agencias para este intercambio electrónico que figuran en el Volumen 9 A1.

Por último, se deben establecer diversos niveles de acceso al sistema EVDAS según los diferentes agentes (agencias reguladoras, compañías farmacéuticas, promotores no comerciales de ensayos clínicos) para optimizar su rendimiento.

2. Para reforzar la organización del Sistema Europeo de Farmacovigilancia, consistente en 27 Estados miembros en la UE, más 3 países del Espacio Económico Europeo (EEE; Noruega, Islandia y Liechtenstein) se requiere una organización adecuada como requisito para obtener un buen funcionamiento y un operativo eficiente del modelo de trabajo en red. Para ello es fundamental equilibrar la carga de trabajo y, siempre que sea posible, compartir tareas y planificar recursos, como con la revisión y evaluación de los Informes Periódicos de Seguridad (IPS; o PSUR) o de la generación de nuevas señales mediante el sistema EVDAS.

Un aspecto de interés en esta materia es el acuerdo transatlántico de abril de 2007, con la FDA, agencia de USA, para alcanzar una simplificación de los procesos reguladores, incluyendo farmacovigilancia. Así mismo, reforzar las acciones conjuntas en materia de seguridad de medicamentos, como la preparación de las acciones con la posible pandemia de gripe, probando de forma regular el plan de gestión de crisis para evaluar las vacunas y antivirales para la gripe pandémica.

Otro aspecto trascendente es el de reforzar la interacción con la Organización Mundial de la Salud (OMS) en materia de farmacovigilancia, revisando las guías actuales que figuran en el Volumen 9 A1.

Este mismo Volumen 9 A1 debe servir de referencia para controlar el buen cumplimiento de los laboratorios TAC con respecto a la legislación europea

3. Reforzar la garantía de calidad en el Sistema de Farmacovigilancia europeo: es primordial que el trabajo que lleven a cabo los reguladores se base en una cultura de mejoramiento continuo. La iniciativa llevada a cabo mediante un proceso de benchmarking (evaluación comparativa) en años previos, debe ayudar para alcanzar un nivel de calidad científica en el Sistema Regulador de la UE, en particular el Comité de Medicamentos de uso Humano (Committee for Human Medicinal Products, CHMP) y del Grupo de Trabajo de Farmacovigilancia (Pharmacovigilance Working Party, PhVWP) reforzando y ampliando el concepto de revisión existente por pares (todo asunto de seguridad se revisa por dos ponentes que evalúan el problema, presentan cada uno su informe, y ambos se discuten en reunión plenaria con representantes de todos los Estados miembros). Entre los expertos se cuenta con externos a las agencias reguladoras, bien de las universidades, bien de sociedades científicas. La ampliación para contar con expertos externos no solo se centra en el periodo post-autorización en el seno del PhVWP, sino incluso en la fase de evaluación pre-autorización en el seno del CHMP.

4. Mejora de la transparencia y comunicación del Sistema de FV europeo sobre asuntos relacionados con la seguridad: se debe reconocer que cada día se requieren niveles de transparencia mayores respecto al trabajo que llevan a cabo las Autoridades Reguladoras. Esto es sustancial en el caso de la seguridad de los medicamentos. A este respecto se deben resaltar los siguientes aspectos:
 - Dar transparencia a los procedimientos de toma de decisiones de las partes implicadas en el Sistema europeo de FV, con descripción de las responsabilidades de cada uno de sus partes.
 - Ofrecer información relativa a la FV, bien dirigida y más actualizada.
 - Desarrollar una política de publicación de datos científicos para la toma de decisión, y posterior implementación.
 - Mejorar la comunicación sobre problemas de seguridad mediante la puesta en marcha de una Estrategia de Comunicación del Sistema Regulador de la UE sobre problemas emergentes con los medicamentos de uso humano, en un esquema de trabajo en red, incluyendo una evaluación de su eficiencia.
5. Reforzar el seguimiento de la seguridad de los medicamentos mediante metodología científica: la evaluación permanente de la relación beneficio-riesgo de los medicamentos debe llevarse a cabo mediante metodología científica que debe perdurar durante la vida de utilización del medicamento.

Si bien la notificación espontánea es el pilar básico de todos los sistemas de farmacovigilancia, debe reforzarse facilitando el acceso y la eficiencia de la base de datos EudraVigilance2, y mediante el sistema de generación de señales mediante data mining (estudios de desproporcionalidad) incorporado en el EVDAS.

Con la generación de señales se imponen como necesarios los métodos que permitan cuantificar el riesgo. Para este fin se lanza el proyecto de Red Europea de Centros de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia (ENCePP, en inglés, European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) para reforzar el seguimiento de los medicamentos al facilitar la realización de estudios de seguridad post-autorización multicéntricos. Entre los distintos centros que integran esta red, se encuentran centros españoles como la Fundación Instituto Catalán de Farmacología (Prof. JR Laporte, www.icf.uab.es), el Centro Español de Investigación Farmacoepidemiológica (Dr. LA García Rodríguez, www.ceife.es) y el Instituto de Farmacoepidemiología (Prof. A Carvajal, www.ife.uva.es).

El apoyo científico debe sustentarse con fondos. Así, la Comisión Europea, a través de la Dirección General de

Investigación, colaborará con fondos para contribuir a la realización de investigaciones en el campo de la farmacovigilancia y de la seguridad de los medicamentos, en el contexto del Área de Salud del 7º Programa Marco de ayudas a la investigación en la UE, puesto en marcha en marzo de 2007.

Por último, recientemente la EMEA ha establecido [6] entre sus prioridades la del desarrollo de la regulación sobre Terapias Avanzadas, como la terapia celular, terapia tisular y terapias de ingeniería de tejidos mediante prótesis orgánicas. Nuevas terapias emergentes que exigirán un esfuerzo regulador en todos los ámbitos, incluida la farmacovigilancia, para cuyo desarrollo se establece el final del año 2008 como fecha límite. Se creará un nuevo comité en la EMEA: Comité de Terapias Avanzadas (CAT) [7].

Todo esto en un continuo movimiento que refuerce el ámbito regulador como sucede con el recién creado Comité Pediátrico (Paediatrician Committee, PDCO) junto con las actividades relativas de farmacovigilancia en pediatría y explorando nuevas iniciativas como las de farmacovigilancia de vacunas en estrecha colaboración con el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC).

La autorización de nuevos medicamentos con un procedimiento único en el que toman parte los actuales 27 estados miembros, más tres del EEE, conlleva un reparto de funciones entre los miembros de la UE. Pero las actividades de farmacovigilancia deben seguir basándose en la alianza y colaboración de los profesionales de la salud de cada entorno, sin cuya participación ningún sistema de farmacovigilancia puede mantenerse. La colaboración en todas las demás actividades no solo es necesaria, sino que es obligada en un mundo actual sin fronteras. Por lo que esta colaboración regional debe cruzar las estas barreras virtuales y ser compartida con todas las agencias, autoridades y agentes responsables de ofrecer y mantener a disposición de los pueblos, medicamentos de calidad, seguridad, eficacia y con la información necesaria para hacer un uso razonable de estos medicamentos.

Todos estos cambios en un marco de cambio constante, pues ya hay previstos cambios normativos en la Unión Europea para el año próximo 2009 entre los que se baraja la incorporación de la notificación espontánea de sospechas de RA por los pacientes.

Referencias:

1. Volume 9 A of “The Rules Governing Medicinal Products in the European Union - Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human use”, marzo 2007. En la web: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-9/pdf/vol9_2007-07_upd07.pdf
2. EudraVigilance: <http://eudravigilance.emea.europa.eu>
3. Heads of Medicines Agencies: <http://www.hma.eu>
4. Implementation of the Action Plan to Further Progress the European Risk Management Strategy: Rolling Two-Year Work Programme (2008-2009). Doc.

Ref. EMEA/280089/2007. En:

http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/28008907_en.pdf

5. Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano. En: http://www.agemed.es/actividad/legislacion/espana/docs/rcd_2007_1982-2008-1.pdf
6. EMEA reports strong performance in regulatory and public-health activities in 2007; the outlook for 2008 is even higher application numbers and a focus on advanced-therapy medicines. Press Release. Doc Ref. EMEA/MB/117248/2008, 10 March 2008. Disponible en la página web de la EMEA: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/manage/mbpr/11724808en.pdf>
7. Convocatoria para el Comité de Terapias Avanzadas de la EMEA: http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/advtherapias/docs/2008_01/2008-01_advther_es.pdf

La evidencia observacional para determinar la seguridad del medicamento no puede sustituir la evidencia de los ensayos clínicos aleatorios y controlados

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Freemantle N, Irs A, Editorial. Observational evidence for determining drug safety is no substitute for evidence from randomised controlled trials, *BMJ* 2008;336:627-628.

Se critica a las agencias reguladoras de medicamentos por la forma como manejan la seguridad de los medicamentos. Un artículo reciente que proponía cambios importantes al sistema, criticaba a la FDA por su falta de experiencia, sus conflictos de interés con la industria y por permitir que las compañías farmacéuticas no cumplan con sus compromisos para asegurar la seguridad de los medicamentos nuevos [1]. La recomendación práctica más importante era mejorar el sistema y se resaltaba la importancia de los estudios observacionales.

El tema de la seguridad también preocupa a Europa donde se están proponiendo cambios legislativos para fortalecer los programas de farmacovigilancia [2]. La estrategia también está basada en el uso de estudios observacionales, pero la pregunta es ¿pueden los estudios observacionales por sí solos mejorar las decisiones sobre seguridad de los medicamentos?

Utilizar las notificaciones de eventos adversos y los estudios observacionales para estudiar la seguridad de los medicamentos puede ser atractivo pero este tipo de estudios no pueden aportar estimados confiables del efecto del tratamiento. Por ejemplo, los datos de seguridad pueden verse alterados por el pronóstico del paciente, los tratamientos pueden aplicarse según el capricho de los clínicos, sin aleatorizar, y los clínicos podrían verse influenciados por tratar de mejorar los resultados en pacientes de alto riesgo.

Cuando se hace un ensayo clínico aleatorizado y controlado, las condiciones experimentales varían de acuerdo a la suerte y al tratamiento que se pretende otorgar, con lo que es posible sacar inferencias de los resultados. Los datos de seguridad que se obtengan a partir de estudios observacionales pueden verse afectados por el proceso de selección que utiliza el médico. Los pacientes que reciban el tratamiento en estudio pueden tener mayores factores de riesgo. Este es el caso del estudio observacional del uso de aprotinina para reducir la hemorragia y la necesidad de transfusión en la cirugía cardíaca [3,4] que sugirió que el uso de aprotinina se asociaba a un 48% de aumento del riesgo de muerte a largo plazo [4]. La utilización de métodos estadísticos multivariados puede ser útil pero estos métodos no pueden eliminar el efecto de la inclusión de pacientes con factores de riesgo que alteran el pronóstico. La identificación de los factores de riesgo y sus inter-relaciones es algo muy complejo y los modelos estadísticos solo pueden tener en cuenta estos efectos de forma muy cruda y solo parcialmente. Además un modelo estadístico puede incluir una variable dicotómica para reflejar si el paciente presenta hipertensión “Sí o No” pero no puede reflejar el nivel de hipertensión. Además, el efecto de la hipertensión puede ser distinto, según el paciente presente o no otros factores de riesgo. En cualquier caso, los análisis multivariados solo estiman el efecto de factores de riesgo conocidos a partir de las variables disponibles, y la mejor estimación con la información disponible puede no ser muy buena.

Otra de las limitantes de los estudios observacionales es que los clínicos deciden si deben o no tratar a un paciente con el medicamento que se está estudiando. Esta decisión puede tomarse de forma casi aleatoria, o puede basarse en la presencia de factores pronóstico o en un rango amplio de otros factores que son difíciles de entender a partir de la información recopilada. Si bien el juicio clínico puede predecir el resultado para el paciente, más allá del efecto que puedan tener los factores de riesgo conocidos, es un factor oculto que puede confundirse con la exposición al medicamento. Esto ocasionaría un sesgo negativo en el resultado de los análisis multivariados.

Un problema adicional que se asocia a los estudios observacionales es que pueden afectar la forma como valoramos otras medidas más válidas. ¿Se hubiera interrumpido el ensayo BART que comparaba el uso de aprotinina con agentes antifibrinolíticos como el ácido tranexámico o ácido epsilon-aminocaproico en pacientes a los que se practicaba una cirugía cardíaca, y se hubiera retirado la aprotinina si no hubiera sido por el estudio observacional que indicaba el riesgo asociado al consumo de aprotinina? [5]. Esto sucedió a pesar de que una revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados encontró que no se había incrementado el riesgo asociado al tratamiento [6].

La información sobre el aumento del riesgo observado en el ensayo BART es en este momento limitada, pero una frase de la FDA indica que al hacer el análisis preliminar de los resultados los efectos adversos no habían alcanzado los

niveles convencionales de significancia estadística [5]. Tampoco está claro si el nivel de significancia estadística que se utiliza convencionalmente se había ajustado para múltiples pruebas como debe hacerse cuando se hace un monitoreo preliminar de seguridad. Dada la ausencia de un grupo placebo, las diferencias observadas entre los grupos podrían deberse a la superioridad de los agentes que se utilizaron en el grupo control más que al riesgo más elevado de la aprotinina, a pesar de que la suerte también podría explicarlo; al parar el ensayo se elimina la posibilidad de obtener mayor evidencia para responder esta importante pregunta.

Entonces ¿cuál debería ser la respuesta a la preocupación por la seguridad de los medicamentos? Solo los ensayos clínicos controlados pueden proporcionar información confiable sobre los efectos adversos, ya que son la única fuente de información convincente sobre la eficacia de los medicamentos. Los estudios observacionales podrían proveer algo de confianza sobre la seguridad de un medicamento, o pueden indicar tempranamente que podría haber un problema, pero por problemas de diseño no pueden proveer información confiable sobre la seguridad de un medicamento. Los reguladores pueden, y suelen, exigir ensayos clínicos controlados con muestras grandes de pacientes para que después de la comercialización de un producto se determine si presentan problemas de seguridad; lo que hay que hacer es aumentar el poder de estas agencias para asegurar que estos estudios se realicen. Por ejemplo, podrían condicionar las autorizaciones de comercialización a la provisión de información nueva procedente de ensayos clínicos que cumplan con estándares predeterminados. Si estos ensayos se diseñan adecuadamente, podrían proporcionar información no solo sobre temas de seguridad sino también sobre el balance riesgo/beneficio asociado con el uso de un medicamento en particular.

Referencias:

1. Fruberg CD, Levin AA, Gross PA, Shapiro RS, Strom BL. The FDA and drug safety: a proposal for sweeping change. *Arch Intern Med* 2006;166:1938-42.
2. European Commission. Strategy to better protect public health by strengthening and rationalising EU pharmacovigilance: public consultation on legislative proposals. 2007. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/docs/public-consultation_12-2007.pdf.
3. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65.
4. Mangano DT, Miao Y, Vuylsteke A, Tudor IC, Juneja R, Filipescu D, et al. Mortality associated with aprotinin during 5 years following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA* 2007;297:471-9.
5. Food and Drug Administration. Early communication about an ongoing safety review aprotinin injection (marketed as trasylol). 2007. www.fda.gov/cder/drug/early_comm/aprotinin.htm.
6. Henry DA, Carless PA, Moxey AJ, O'Connell D, Stokes BJ, McClelland B, et al. Anti-fibrinolytic use for

minimising perioperative allogeneic blood transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001886.

Medicamentos de venta sin receta: Hay que ser precavidos

Traducido por Boletín Fármacos de: Ferner RE, Beard K, Over the counter medicines: proceed with caution, *BMJ* 2008;336:694-696.

Robin Ferner y Keith Beard advierten que los riesgos de aumentar el acceso a los medicamentos sin receta podrían ser mayores que las ventajas.

En Inglaterra, un grupo de parlamentarios compuesto por miembros de diferentes partidos está evaluando si se debe prohibir la venta sin receta de analgésicos combinados con opioides débiles [1]. Los resultados de la autopsia de un señor de 41 años revelaron que había muerto tras consumir un analgésico que tenía paracetamol y dehidrocodeína [2], y la muerte de una mujer de 49 años también se atribuyó a insuficiencia renal secundaria a una adicción a un medicamento de venta sin receta que contenía ibuprofeno y codeína [3]. En este documento discutimos los factores que se tienen en cuenta para decidir si un medicamento se debe vender con o sin receta, y cómo se debe cambiar la situación.

Legislación

La legislación que regula la disponibilidad de medicamentos en el Reino Unido data de hace 40 años, y se redactó a consecuencia de las desastrosas consecuencias que había tenido la prescripción de talidomida a mujeres embarazadas, hecho que se produjo por no haber hecho bien las inspecciones de seguridad [4]. La investigación que acompañó a estos eventos ocasionó que se aprobase la Ley nº 19.685 sobre Medicinas en el Reino Unido y las directivas 65/65/EEC de la Comunidad Económica Europea [6]. En términos generales, estas leyes dividen a los medicamentos en los que requieren receta y los de venta libre (Cuadro 1). En Europa y en EE.UU. los medicamentos que reciben la autorización de comercialización generalmente estarán disponibles solo con receta. Sin embargo, en muchos países en desarrollo los medicamentos autorizados están disponibles sin receta.

El que se vendan solo con receta no garantiza que se utilicen con prudencia. Por ejemplo, en EE.UU. con frecuencia se presentan pacientes a las salas de emergencia con una infección por estafilococo dorado resistente a la meticilina [7] -probablemente una consecuencia de haber utilizado demasiados antibióticos- y la emergencia de un estreptococo resistente ha ocasionado que se restrinja el uso de la levofloxacina [8]. A pesar de eso, los medicamentos que precisan receta están sometidos a una serie de controles que se relajan cuando los medicamentos son de venta libre. Estos controles podrían limitar las oportunidades de utilizar los medicamentos indiscriminadamente pero también limitan la posibilidad de que las personas decidan sobre su

propia salud, incluyendo la decisión de tomar medicamentos.

Balance daño-beneficio

Los reguladores de los medicamentos deben determinar si un medicamento estará disponible, y en caso afirmativo, si

se va a requerir receta o no. La decisión sobre si se debe autorizar o no la comercialización del medicamento la toman después de evaluar si es efectivo y de buena calidad, y si lo es, si es lo suficientemente seguro en comparación con los beneficios que puede aportar. Diferentes reguladores llegan a conclusiones diferentes (Cuadro 2).

Cuadro 1. Controles legislativos en Europa y en el Reino Unido para los medicamentos de venta libre

| Subdivisiones | Ejemplos | |
|--|---|---|
| Directiva europea 1001/83/EC | | |
| Se requiere prescripción | Receta médica para dispensación renovable y no renovable | La mayoría de los medicamentos de venta con receta |
| | Requieren una prescripción médica especial | Sustancias controladas como la diamorfina |
| | Restricciones a la receta médica, medicamentos reservados para ciertas especialidades | Isotretionina, disponible solo para los dermatólogos |
| No se precisa receta | | |
| Ley de Medicinas 1968 | | |
| Requiere prescripción | Sustancias Controladas | Diamorfina |
| | Otros medicamentos | La mayor parte de medicamentos que se venden con receta; algunos solo los pueden utilizar especialistas |
| Solo en la farmacia (sin receta) | | Paracetamol en paquetes de hasta 32 tabletas |
| Lista general de ventas (se puede vender en supermercados) | | Paracetamol en paquetes de hasta 16 tabletas |

Cuadro 2. Ejemplos de medicamentos que se venden sin receta en varios países

| Medicamento | Ventajas | Desventajas | Clasificación Legal | | | |
|---|---|--|---------------------|-----|---------------|--------|
| | | | UK | US | Nueva Zelanda | Suecia |
| Levonorgestrel (contracepción postcoital) | Se requiere tratamiento rápido para evitar el embarazo | Patrón de sangrado alterado, náusea, malestar abdominal No se trata el comportamiento de riesgo que se asocia con el coito no protegido | OTC | POM | OTC | OTC |
| Colirio de cloramfenicol | Tratamiento rápido de la conjuntivitis bacteriana autodiagnosticada | Preocupación por la sobreutilización y la emergencia de resistencia bacteriana Diagnóstico incorrecto de conjuntivitis | OTC | POM | POM | POM |

| | | | | | | |
|-------------------|--|---|---|-----|-----|-----|
| Simvastatina | Decisión individual de reducir moderadamente el riesgo cardiovascular. Bajo riesgo de efectos secundarios en dosis disponibles sin receta | Los consumidores que deciden comprar el medicamento podrían no cumplir con los criterios de riesgo cardiovascular Su elevado costo pone en desventaja a los más pobres | OTC (10mg); POM para las otras dosis | POM | POM | POM |
| Diclofenac (oral) | Alivio sintomático del dolor musculoesquelético agudo Los riesgos de efectos adversos están bien descritos a dosis estándar | En el Reino Unido, los riesgos superan los beneficios del uso sin prescripción | POM | OTC | OTC | OTC |
| Ranitidina | Aliviar los síntomas de reflujo estomacal | La dosis sin receta es inferior a la prescrita Es probable que los inhibidores de la bomba de protones sean más efectivos Muy cara | OTC | OTC | OTC | OTC |

Referencias: OTC= venta libre; POM= de venta con receta

Para decidir si un medicamento se debe reclasificar para que se pueda vender sin receta, las agencias reguladoras deben sopesar los beneficios de tener mejor acceso versus los daños potenciales de su uso inadecuado y sin supervisión. Algunos países tienen un estadio intermedio, de venta solo en farmacia, donde todavía hay algo de supervisión por parte de un profesional de la salud. Una vez que un medicamento ha sido reclasificado tienen que seguir haciéndose estudios de seguridad. Al utilizarse el medicamento de forma continua pueden surgir problemas de seguridad y si eso ocurre habría que volver a imponer restricciones. En el Reino Unido, la antihistamina terfenadine se reclasificó de medicamento de venta con receta a medicamento de venta libre, pero cuando se descubrió que podía ocasionar problemas cardíacos (torsade de pointes) se tuvo que volver a reclasificar [9].

A favor de una disponibilidad más amplia

Existe la posibilidad de que los pacientes se beneficien de diversas maneras cuando los medicamentos están disponibles sin receta. Pueden llamar a cualquier farmacia en lugar de esperar a que les den una cita con el médico general. Pueden tratar sus problemas de salud que se presentan con síntomas fáciles de reconocer, como la fiebre o herpes labial. Todavía más importante, pueden fácilmente obtener tratamientos -como por ejemplo, la contracepción postcoital- que deben tomarse rápidamente para que surjan el efecto deseado [10].

Hay otros que también se benefician. Los abrumados médicos de cabecera no tienen que escribir recetas para problemas triviales. Los conocimientos de los farmacéuticos, cuyas responsabilidades últimamente se han limitado a entregar paquetes de pastillas, pueden utilizarse mejor. Además, como los pacientes pagan directamente los medicamentos que compran sin receta, los aseguradores y el gobierno central pueden reducir sus gastos.

Las compañías farmacéuticas y las farmacias también se benefician económicamente cuando se reclasifica un medicamento como de venta libre. La industria suele intentar la reclasificación en el momento en que caduca la patente [11]. La solicitud de venta libre puede tardar porque lleva tiempo recopilar la información necesaria para demostrar que el patrón de seguridad es aceptable, pero los incentivos para solicitar la reclasificación son fuertes; por ejemplo, el precio del medicamento se reduce mucho cuando caduca la patente, el mercado de productos que no requieren receta es grande, y además se puede hacer propaganda de los mismos dirigida al consumidor. En EE.UU. y Nueva Zelanda, donde se permite la propaganda dirigida al consumidor de los medicamentos que precisan receta, la evidencia señala que ha tenido mucha influencia [12]. Los permisos de venta de libre de medicamentos pueden aumentar el precio de las acciones de las compañías farmacéuticas [13].

Preocupaciones si hay mayor disponibilidad

El uso inadecuado de medicamentos no resulta atractivo desde el punto de vista clínico porque expone al que los consumen a daños sin beneficios y además puede presentar otro tipo de desventajas. La agencia reguladora de medicamentos y productos de salud del Reino Unido autorizó el uso de simvastatina en dosis bajas sin prescripción, a pesar del miedo a que se malutilizaran las estatinas [14]. El aumento de la resistencia microbiana nos recuerda lo peligroso que puede ser para la salud pública global el que se prescriba más de la cuenta [15].

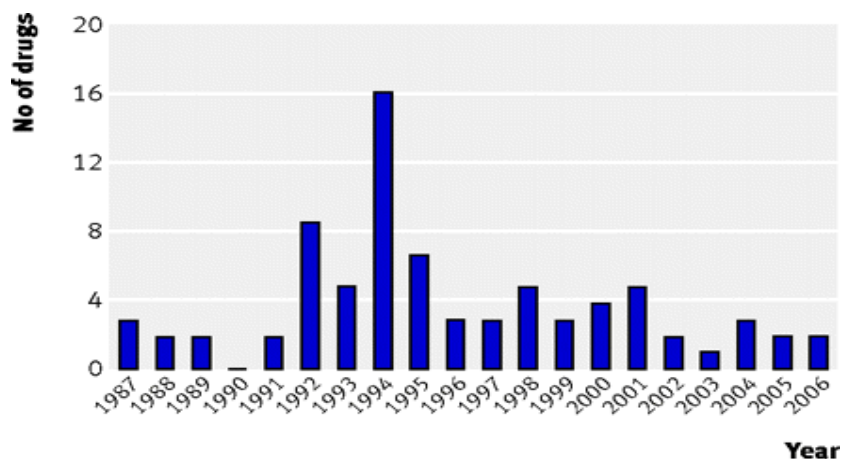
Hay otras preocupaciones alrededor de los medicamentos de venta libre. El paciente que se autodiagnostica mal y utiliza el medicamento de venta libre inapropiadamente puede tardar en acudir al médico y cuando lo hace puede tener un problema potencialmente serio pero tratable. Los prescriptores no tienen la misma oportunidad de insistir en la forma segura de tomar el medicamento que cuando se trata de medicamentos de venta con receta. También es cierto que los farmacéuticos pueden hacer recomendaciones para minimizar el riesgo de malutilizar los medicamentos de venta libre, pero el grado de supervisión que ofrecen los farmacéuticos comunitarios, que están muy ocupados, en el Reino Unido es superficial. Tal como dice la agencia reguladora del Reino Unido: “Usted verá a la asistente de ventas mostrar el medicamento al farmacéutico cuando usted lo compre” [16]. Se pueden manifestar efectos adversos raros pero importantes, y pueden no adjudicarse correctamente al medicamento, hasta que muchos pacientes lo hayan consumido. La asociación entre la aspirina, que se comercializó en 1899, con el síndrome de Reye no fue sugerida hasta los 80 años de estarse utilizando [17]. Siempre hay incerteza residual sobre la seguridad de los medicamentos.

Hay varias estrategias que podrían mejorar la seguridad de los medicamentos de venta libre. Si el margen de seguridad es estrecho, si el autodiagnóstico no es muy confiable, o si hay preguntas de seguridad que no se han podido responder, los reguladores pueden reducir el daño potencial especificando la concentración, la dosis o el tamaño del paquete que los farmacéuticos pueden dispensar sin que el paciente presente una receta [18]. Por ejemplo, el omeprazol puede venderse sin receta en tabletas de 10mg y si la dosis máxima diaria no supera los 20mg [19]; y en la farmacia se pueden comprar paquetes más grandes de paracetamol/acetaminofen que en el supermercado [20,21]. A pesar de eso, es poco probable que la imposición de dosis más bajas para los medicamentos sin receta asegure beneficios: los medicamentos como el omeprazol o la simvastatina son probablemente menos efectivos en dosis bajas que en las dosis más elevadas que se suelen prescribir.

También hay desventajas cuando analgésicos relativamente seguros y efectivos como el paracetamol y el ibuprofeno se combinan con dosis bajas de opiáceos, que tienen una elevada probabilidad de añadir muy poco beneficio terapéutico pero pueden aumentar la probabilidad de abuso, adicción y efectos adversos. Co-proxamol, una combinación de paracetamol con el opioide dextropropoxifeno fue retirado del mercado del Reino Unido porque no había evidencia de que aumentase la eficacia del analgésico y sí era evidente que habían aumentado los daños [22].

La regulación puede facilitar el acceso a los medicamentos y a la vez prevenir alguno de estos problemas. El gobierno tenía la confianza de que la legislación del 2002 aumentaría el número de medicamentos de venta libre [23] pero se ha avanzado poco, quizás por precaución (Ver Figura 1).

Figura 1: Número de medicamentos que pasaron de ser medicamentos con receta a medicamentos de venta libre en el Reino Unido, por año [23]



Nota: Los datos para 2006 están incompletos

Los intentos de restringir el acceso a los medicamentos tienen que enfrentar un problema todavía mayor. Las compras por Internet permiten la obtención de medicamentos sin que participe ni el médico ni el farmacéutico en la decisión. La Royal Pharmaceutical Society of Great Britain estima que dos millones de británicos obtienen los medicamentos por Internet [24].

Estrategias para mejorar la seguridad

Tanto la sobreutilización como la subutilización de medicamentos pueden acarrear serios problemas. Los beneficios del autotratamiento probablemente solo se aplican a un número limitado de medicamentos. Hay poca evidencia de que en el Reino Unido la reclasificación de medicamentos de receta a medicamentos de venta libre haya aumentado el daño atribuible a la sobreutilización. Si bien podemos estar seguros de que la regulación ha permitido evitar desastres importantes como el de la talidomida, el panorama global es menos claro. Una gran parte del mundo regula poco o no tiene un sistema efectivo de regulación de los medicamentos una vez se ha autorizado su comercialización, y el Internet permite que los medicamentos -y sus versiones falsificadas- estén disponibles en todo el mundo. La Royal Pharmaceutical Society propone que las farmacias que vendan por Internet y que sean legítimas lleven un sello de aprobación, pero hay mucha gente que parece estar dispuesta a tomar el riesgo de consumir medicamentos falsos, con frecuencia para la disfunción eréctil o la obesidad, más que confiar en los consejos del prescriptor y acudir con la receta a un farmacéutico calificado [24]. La iniciativa de la sociedad es poco probable que cierre los espacios que proporciona el Internet, y nos estamos enfrentando a un futuro poco deseable que hará que la regulación sea inefectiva en todas partes del mundo.

La seguridad de los medicamentos de venta libre tiene que revisarse continuamente, si bien es difícil de hacer. Como es probable que los profesionales de la salud no estén involucrados, tendremos que confiar en que sean los pacientes los que informen sobre los efectos adversos. La tarjeta amarilla simplificada de la agencia reguladora del Reino Unido que se utiliza para solicitar a los pacientes que informen sobre las reacciones adversas podría ser útil [25]. Cuando se cuestiona la seguridad, los reguladores deben investigar. Como la eficacia es muy importante, los reguladores deberían solicitar información sobre la eficacia de las dosis de venta libre si estas son inferiores a las dosis que suelen prescribirse. Dadas todas estas preocupaciones, sería inteligente no precipitarse en la reclasificación de medicamentos. Comunidades enteras podrían verse perjudicadas en un futuro si el uso indiscriminado de los medicamentos disponibles resultase en grandes cantidades de efectos adversos irreversibles que se hubieran podido evitar.

Referencias:

1. Campbell D. GPs have got Britain “hooked on painkillers”. *Observer* 2008 Feb 10:1.

2. Beware perils of painkillers warns coroner. *Get Bracknell* 2008 Jan 11. www.getbracknell.co.uk/news/bracknell/2020/2020129/beware_perils_of_painkillers_warns_coroner.
3. Jenkins R. Addiction to painkillers killed anxious mother. *Times* 2007 Dec 15.
4. Rajkumar SV. Thalidomide: tragic past and promising future. *Mayo Clinic Proc* 2004;79:899-903.
5. Office of Public Sector Information. Revised statute from the UK statute law database: Medicines Act 1968 (c.67). www.uk-legislation.hmso.gov.uk/RevisedStatutes/Acts/ukpga/1968/cukpga_19680067_en_1.
6. European Union Directive 2001/83/EC. Official Journal of the European Communities 2001 Nov 28. http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/vol-1/dir_2001_83/dir_2001_83_en.pdf.
7. Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, et al. Invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in the United States. *JAMA* 2007;298:1763-71.
8. Pichichero ME, Casey JR. Emergence of a multiresistant serotype 19A pneumococcal strain not included in the 7-valent conjugate vaccine as an otopathogen in children. *JAMA* 2007;298:1772-8.
9. Wise J. Hay fever drug to become prescription only. *BMJ* 1997;314:1297.
10. Glasier A, Baird D. The effects of self-administering emergency contraception. *N Engl J Med* 1998;339:1-4.
11. Cohen JP, Cherie Paquette C, Cairns CP. Switching prescription drugs to over the counter. *BMJ* 2005;330:39-41.
12. Mansfield PR, Mintzes B, Richards D, Toop L. Direct to consumer advertising. *BMJ* 2005;330:5-6.
13. Saul S. Sales are strong for Glaxo's weight-loss product. *New York Times* 2007 Oct 24. <http://query.nytimes.com/gst/fullpage.html?res=9A07EFD71639F937A15753C1A9619C8B63&scp=1&sq=over-the-counter+glaxo+shares&st=nyt>.
14. Choudhry NK, Avorn J. Over-the-counter statins. *Ann Intern Med* 2005;142:910-3.
15. Reeves D. The 2005 Garrod lecture: the changing access of patients to antibiotics—for better or worse? *J Antimicrob Chemother* 2007;59:333-41.
16. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. Availability of medicines. www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Availabilityofmedicines/CON2015401.
17. Glasgow JFT. Reye's syndrome. The case for a causal link to aspirin. *Drug Safety* 2006;29:1111-21.
18. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. List A: consolidated list of substances in prescription only medicines (POM), with exemptions for pharmacy sale or supply. 2006. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pla/documents/websitesources/con009484.pdf>.
19. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. List B: consolidated list of substances in authorised medicines for general sale. 2007. www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Licencing.

gofmedicines/Legalstatusandreclassification/Listsofsubtances/CON2015072.

20. Bateman DN, Bain M, Gorman M, Murphy D. Changes in paracetamol, antidepressants and opioid poisoning in Scotland during the 1990s. *Q J Med* 2003;96:125-32.
21. Hawton K, Townsend E, Deeks J, Appleby L, Gunnell D, Bennewith O, et al. Effects of legislation restricting pack sizes of paracetamol and salicylate on self poisoning in the United Kingdom: before and after study. *BMJ* 2001;322:1203-10.
22. Withdrawal of coproxamol (Distalgesic, Cosalgesic, Dolgesic). *Curr Prob Pharmacovigilance* 2006;31:11.
23. New reclassification process. *Mail: the MHRA updating service for medicines*. 2002;130:3-4.
24. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. RPS e-PIC references on: prescription only medicines

reclassified to pharmacy only medicines. 2007.

www.rpsgb.org.uk/pdfs/rpsepicpomtop.pdf

25. MHRA. Yellow card. Helping to make medicines safer. 2008. <http://yellowcard.mhra.gov.uk>

Heparina contaminada vuelve a demostrar deficiencias en las agencias reguladoras. EE.UU., Europa y China
Martín Cañas, Jimena Orchueta y Virginia Sampietro para Boletín Fármacos

Nota de los editores: Ver el contenido de este Reporte en la Sección Ética y Derecho de este mismo número del Boletín Fármacos.

América Latina

Argentina: El defensor del pueblo denuncia irregularidades en la comercialización de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Valeria Román, Denuncian graves fallas en la comercialización de remedios, *Clarín* (Argentina), 5 de marzo de 2008.

La comercialización de los medicamentos en la Argentina tiene tantas fallas que está poniendo en “serio riesgo” a la salud de la población, según un informe de la Defensoría del Pueblo de la Nación. Se detectaron droguerías y farmacias que venden remedios robados como si fueran legítimos. Otros productos tienen etiquetas que tapan la fecha real de vencimiento. También hay medicamentos con etiquetas o estuches adulterados.

El Defensor, Eduardo Mondino, dijo que “la cadena de la comercialización de medicamentos tiene fallas y algunas son de envergadura”. Consideró que “la autoridad sanitaria nacional tiene una capacidad muy limitada y el control insuficiente hace que la gente pueda estar consumiendo medicamentos vencidos o de calidad inadecuada, o medicamentos que no hacen nada. Por lo cual, se demora el acceso a un tratamiento efectivo para las enfermedades”.

Como recomendación para el Ministerio de Salud de la Nación, la Defensoría consideró que debería regularse más exhaustivamente sobre las distintas etapas de comercialización de los medicamentos, desde el laboratorio que los elabora o los importa, pasando por las distribuidoras y las droguerías, y finalmente las farmacias. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ya admitió que hace falta una norma regulatoria “completa y clara”.

Tras el análisis de las actuaciones, el Defensor Mondino afirmó que se debe “fortalecer el rol de la ANMAT, que hoy tiene una capacidad insuficiente para que el Estado argentino garantice la trazabilidad (el seguimiento) de los medicamentos para asegurar su calidad a los consumidores”. Para eso, el Defensor recomendó que se ponga en marcha

una base única de datos de establecimientos que participan en la comercialización de los medicamentos, que fue creada por decreto en 1997, pero que nunca se implementó.

Advirtió que la ANMAT tiene tan sólo 12 inspectores para descubrir las irregularidades, que incluso necesitan la autorización de las provincias para actuar. Y que la gente consume muestras gratis de medicamentos, que les dan los médicos, y que no son controladas. La Defensoría recomendó que estos medicamentos también debieran regularse, así como los que entregan las obras sociales y las prepagas.

A pesar de que muchas de las irregularidades son halladas en farmacias, el informe de la Defensoría puntualiza que los medicamentos -incluso los de venta libre- deberían sólo venderse en esos locales. En 1991, un decreto presidencial liberó la venta y permitió que se comercialicen en supermercados y quioscos, donde muchas veces se venden fraccionados y sin consejo del farmacéutico. “Una mejor regulación en toda la cadena de comercialización y su venta final sólo en farmacias -sostuvo Mondino- permitirá garantizar mejor la seguridad, la calidad y la eficacia de los medicamentos”.

ANMAT pide regulación

Tras el informe con recomendaciones que hizo la Defensoría, la ANMAT contestó por escrito que considera “conveniente y de trascendencia fundamental, la sanción de una normativa reguladora específica, completa y clara, que incorpore la experiencia colectada a través del trabajo realizado desde la creación del Programa Nacional de Pesquisa de Medicamentos Ilegítimos, en 1997”. Con respecto a la base de datos únicos, la ANMAT admitió que no fue implementada ni reglamentada y que resultaría “difícil” porque implicaría la actualización constante de las altas y bajas de los establecimientos que la integrarían.

Propuesta de identificación única

En 2006, la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital presentó el Faro (fármaco-observancia), un sistema de identificación única de medicamentos destinado a evitar el robo, la falsificación y la adulteración. Fue elaborado por Proyecto Angel, una empresa que trabaja gratuitamente para las sociedades profesionales.

La propuesta se basa en una etiqueta de papel -que vendería la Casa de Moneda-, que incluye un chip pequeño como un punto, a pegar en cada caja de medicamento. En el laboratorio se pasa la caja por un lector-grabador magnético conectado a una computadora; se le cargan los datos (número de lote y partida, fechas de fabricación y vencimiento, código del producto, cantidad); y se lo firma digitalmente, lo que da un número único para cada caja.

Cuando hay un paso en la cadena de comercialización -o un robo-, se informa al Faro. También las farmacias tendrían lectores magnéticos para chequear el origen de cada caja. Finalmente, en el ticket de pago el comprador recibiría el número de identificación, con el que podría chequear en Internet que coincida con la farmacia que se lo vendió y que no esté vencido.

Según Andrés Papeschi, responsable de Proyecto Angel, lo presentaron a la ANMAT, pero el titular de entonces, Manuel Limeres, “nos negó que hubiera medicamentos falsos o robados en el país”.

Bolivia: Gobierno anuncia creación de farmacias comunitarias e inaugura central de almacenamiento

Editado por Boletín Fármacos

El Gobierno anunció la creación de 13 farmacias comunitarias, que ofertarán más de 150 tipos de medicamentos que serán vendidos a precio de costo, por un valor 30% más bajo que en las farmacias privadas. Las boticas funcionarán en las nueve ciudades capitales, más El Alto, Caranavi, Achacachi (La Paz) y Montero (Santa Cruz), y formarán parte de la Central de Abastecimientos de Suministros de Salud (Ceass) [1].

“Proponemos crear las farmacias comunitarias con productos de calidad, eficaces, oportunos y a bajos precios, que sean accesibles a las familias de los bolivianos. En estos últimos días hemos recibido noticias de que las farmacias privadas han subido el costo de los medicamentos hasta en 30%. Nosotros vamos a competir pero con medicamentos de calidad”, informó el Director de la Central de Abastecimientos de Suministros de Salud (Ceass), Nicanor Jové, quien además aclaró que ya estaban en marcha los procesos de licitación de medicamentos para estas farmacias [1].

Para ello se empleará en el primer semestre cerca de 30 millones de bolivianos [aproximadamente US\$4,2 millones]. Además de licitar medicamentos nacionales, van a importar medicamentos de Holanda e India [1].

También tienen prevista la compra a granel, que con el nuevo equipamiento (“blistera”) les permitirá entregar los medicamentos sólidos en el envoltorio adecuado. Hasta ahora, el Ministerio distribuía los medicamentos a los centros de salud por frascos o empaques grandes, de donde el encargado de farmacia del centro de salud debía contar las unidades para la dosis solicitada. Por lo general, la entrega se hacía en papel madera. Ahora, el paciente recibirá un medicamento con mayor calidad de manipulación, porque estará empaquetado [2].

Las autoridades sanitarias no descartan que en un futuro se pueda producir medicamentos en el país [1].

Depósito nuevo

El Ceass se fortaleció con la reciente construcción de un nuevo edificio de almacenamiento ubicado en Senkata, en la ciudad de El Alto, que realizará el control y distribución de medicamentos a todo el país, incluidas las farmacias comunitarias. La construcción significó una inversión de US\$7 millones donados por el Gobierno de Japón, e incluyó la maquinaria que les permite empaquetar los medicamentos sólidos de manera adecuada (“blistera”) [2,3].

El edificio se encuentra en un predio de 12.000 metros cuadrados, la construcción se levantó en 5.000 metros y el depósito ocupa 4.000 metros [1]. Según señaló Nicanor Jové, estas instalaciones cumplen con los requisitos exigidos por la OPS para el almacenamiento de medicamentos y con los prescritos en la ley del medicamento n° 1.737. Por sus características “es la primera en su género en Suramérica y la segunda en el mundo entero”, puntualizó el funcionario [3].

“No sólo es la distribución o abastecimiento de medicamentos y suministros, sino que se engloba en la política nacional realizando un control y seguridad biológica importante para la población”, afirmó el Ministro de Salud [3].

Por su parte, el embajador de Japón en Bolivia, Kazuo Tanaka, afirmó que se realizó esta construcción con el propósito de cooperar y apoyar el Plan Nacional de Salud y el Seguro Materno Infantil y prestar la asistencia social a regiones humildes como una muestra de la buena relación entre ambos países. “Este proyecto no sólo contempla la construcción de la infraestructura física, sino también del equipamiento de las 11 centrales regionales con montacargas, estantes, refrigeradores, balanzas, camionetas entre otras”, afirmó Tanaka [3].

Proyecto de ley de medicamentos en discusión

Respecto al alza de precios, la Directora Nacional de Medicamentos, Olga Fujita, informó que el proyecto de ley de medicamentos está en pleno análisis y que en el lapso de unos seis meses podría ponerse en vigencia. De la misma manera, el Ministro de Salud, Wálter Selum, dijo que en los próximos días su despacho realizará algunos cambios al proyecto de ley. Con esta norma se regulará y controlará los precios en los que se venderán los medicamentos a la población [1].

Referencias:

1. Salud anuncia 13 farmacias comunitarias, *La Razón* (Bolivia), 29 de abril de 2008.
2. El Gobierno invertirá 34 millones de dólares para abrir esas boticas en un mes, 13 farmacias venderán medicina barata, *La Prensa* (Bolivia), 6 de mayo de 2008.
3. Japón destinó 7 millones de dólares, *Los Tiempos* (Bolivia), 29 de abril de 2008.

Brasil: Gobierno propone reglas para rastrear a los medicamentos

Traducido por Boletín Fármacos de: Governo propõe regras para rastrear medicamentos, *Capital News* (Brasil), 16 de marzo de 2008.

Los medicamentos utilizados en Brasil podrán ser rastreados en todo el camino recorrido desde el laboratorio hasta las manos del consumidor final. La Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) colocó a Consulta Pública una propuesta que dispone sobre los requisitos mínimos para la definición de mecanismos de rastreabilidad o trazabilidad y autenticidad de los medicamentos. El texto está abierto a contribuciones de la sociedad hasta el día 3 de mayo.

La propuesta de resolución establece que las empresas que se dedican al desarrollo de soluciones tecnológicas que posibiliten la rastreabilidad y autenticidad de los medicamentos deberán seguir algunas normas definidas por la Agencia, como el bajo costo total de la implementación y la adquisición de equipo de lectura especial para distribuidores y demás entes de la cadena de productos farmacéuticos.

La solución tecnológica también deberá hacer posible la identificación inmediata de la autenticidad del producto. Ante la necesidad de utilizar mecanismos especiales desarrollados para esa finalidad, el proveedor de la solución deberá asegurar una amplia disponibilidad y acceso sin costos adicionales de este mecanismo a los usuarios.

El texto también establece la creación de un Identificador Único del Medicamentos (IUM) y prevé la posibilidad de rastrear los movimientos de un producto por medio de la consulta a un banco de datos electrónico que funcione 24 horas por día, todos los días de la semana. La empresa responsable por el desarrollo de esta tecnología deberá presentar un estudio de la agencia que compruebe la baja posibilidad de falsificación.

Más información sobre la propuesta en:

<http://www.anvisa.gov.br/divulga/noticias/2008/070308.htm>

Chile: Ministerio de Salud publica información sobre plantas medicinales

Editado por Boletín Fármacos de: Cristián M. González, Autoridades de salud publican información sobre plantas medicinales, *El Mercurio* (Chile), 19 de abril de 2008.

La lista de “medicamentos herbarios tradicionales”, elaborada por el Ministerio de Salud, publicó en el Diario Oficial el listado con 54 nuevas plantas medicinales, las que se agregan a las 50 publicadas en septiembre pasado. Se encuentra disponible en el sitio web del ministerio: www.minsal.cl.

Aquí se podrán conocer en detalle los usos, preparación, efectos y contraindicaciones de un centenar de plantas, información que a partir de ahora deberá incluirse en el rotulado de las bolsas en las que se venden estas hierbas.

“La OMS ha incentivado el uso de este tipo de medicamentos que aporta la naturaleza, para ayudar a tratar cierto tipo de dolencias que aquejan a la población”, explica Gonzalo Ramos, jefe del Departamento de Políticas Farmacéuticas y Profesiones Médicas del Minsal.

Con ayuda de la Asociación de Yerbateros de la Vega Poniente, se identificaron los productos más vendidos y sus propiedades terapéuticas, muchas de las cuales cuentan con estudios que confirman su utilidad y riesgos, ya que también pueden tener efectos secundarios. De todas formas, “estos son medicamentos herbarios que se usan para atenuar sintomatologías, pero que no reemplazan en ningún caso el tratamiento que debe dar un médico”, aclara Gonzalo Ramos.

El Dr. Guillermo Boldrini, pediatra dedicado hace años al uso de medicinas complementarias en su consulta, reconoce que iniciativas como esta reafirman un conocimiento de miles de años y ayudan a mejorar la confianza de la gente en lo que compra y recibe”, ya que hay productos de diferente calidad en el mercado, advierte el médico.

Precisamente, para regular este punto, el Minsal considera en el mediano plazo fijar normas para estandarizar el proceso de elaboración de las hierbas, así como realizar campañas de uso racional de estos productos en centros de atención primaria. A largo plazo, la idea también es avanzar en la protección de las especies en riesgo de extinción. “Los yerbateros recolectan plantas salvajes porque no les gustan las de cultivos, entonces se ha visto una depredación de muchas de ellas”.

Chile: Se modifica norma que impedía la venta de medicamentos fuera de las farmacias y se busca regular la venta por internet

Editado por Boletín Fármacos

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

Perú: Nuevo Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales

Se ha promulgado la norma “Documento Técnico - Formulario Nacional de Medicamentos Esenciales-Perú” mediante Resolución Ministerial N° 259-2008 / MINSA de fecha 17-ABRIL-2008. La Resolución se puede consultar en: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2008/RM259-2008EP.pdf> y el Formulario en: <ftp://ftp2.minsa.gob.pe/normaslegales/2008/RM259-2008-04.pdf>

Uruguay: Líder de las Américas en sistemas de vacunación y conservación de vacunas

Editado por Boletín Fármacos de: *Presidencia de la República Oriental del Uruguay*, 28 de marzo de 2008. Contribución de Alejandro Goyret

El sistema de vacunación de Uruguay es visto por parte de la OPS como uno de los mejores de las Américas, en cuanto a la cadena de frío y la conservación de vacunas. También se valora la excelencia del sistema en relación con los aspectos de la vacunación.

En el marco del 5to Aniversario de Vacunación a nivel del Continente Americano a celebrarse próximamente, el representante de la OPS/OMS, Dr. José Fernando Dora, sostuvo que la idea de celebrar este aniversario a nivel de las Américas busca que los países americanos vacunen simultáneamente en periodos cortos a la población, especialmente a niños.

Cabe destacar que el año pasado se logró inmunizar en las Américas - incluyendo Estados fronterizos de EE.UU.-, alrededor de 40 millones de niños. Este año se pretende aumentar esta cifra a 50 millones de niños ya que existen nuevos países incorporados, entre ellos Uruguay.

Los aspectos de vacunación que se registran en Uruguay están entre los mejores de las Américas. Estos aspectos comprenden desde la adquisición de la vacuna, la conservación de la misma, los puestos de distribución y la ejecución en sí de la vacuna.

Nuestro país desde hace ya mucho tiempo ha sido pionero en la introducción de muchas vacunas. Es importante la tarea de divulgación cuando se introducen nuevas vacunas en Uruguay, como es el caso de la vacuna contra el Neumococo, en este año, ya que la información facilita la negociación y el estímulo a otros países para introducir distinto tipo de vacunas, según consideró José F. Doria.

Europa

España: El excipiente cobra importancia en el prospecto para reducir riesgos

Felix Ezpoz y María Rosell, *Correo Farmacéutico* (España), 17 de marzo de 2008.

Todos los sectores de la industria coinciden con la AEMPS en que la nueva circular proporcionará más protección a los pacientes. La nueva circular [a] de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) describe todas aquellas sustancias que pueden usarse como excipientes en los fármacos y pueden provocar alguna reacción alérgica e intolerancia. La AEMPS ha conseguido el apoyo mayoritario de la industria farmacéutica, que coincide con la agencia en que una mejor información tanto para el paciente como para el profesional sanitario disminuye los riesgos de la administración y utilización de fármacos.

Pese a que existía una normativa de 1998 que indicaba la declaración obligatoria de determinados excipientes, ahora la AEMPS ha actualizado esta lista basándose en nuevas evidencias científicas, ha cambiado la forma de redactar la información sobre estos componentes y ha destacado su posición en el prospecto para igualar su importancia a la del principio activo en cuanto a la posibilidad de provocar reacciones adversas, según explica Cristina Avendaño, directora de la AEMPS.

Una de las novedades más importantes es la inclusión del látex, que aunque no es un excipiente como tal, es una sustancia que aparece en los tapones de los viales y en determinadas partes de las jeringas precargadas. “La alergia al látex es un fenómeno que ha ido en aumento en los últimos tiempos y genera reacciones severas en muchos casos. Por ello hemos considerado necesario que se declare cuando un medicamento entre en contacto con látex en su envasado”, añade.

La necesidad de resaltar los riesgos que puede acarrear un excipiente se basa en que parte de que estos componentes que ayudan a absorber el medicamento son de difícil sustitución, especialmente si se habla de la lactosa, gluten, almidón, azúcares o alcohol; y son precisamente éstos los que están presentes en un gran número de medicamentos y pueden resultar problemáticos para pacientes diabéticos o celíacos, entre otros. Y es que hay que tener en cuenta que el desarrollo de nuevos excipientes es algo complicado porque hay que demostrar que son inertes, que no interaccionan con el medicamento y que no tienen efectos inesperados, según explica Emili Esteve, director técnico de la patronal de medicamentos innovadores Farmaindustria.

Sin embargo, M^a Carmen Isbert, directora técnica de la Asociación para el Autocuidado de la Salud (ANEFP), señala que los avances técnicos y científicos de los últimos años han incorporado más excipientes y, sobre todo, han

aportado un mayor conocimiento desde el punto de vista de su seguridad.

Información clara

En el conocimiento de las reacciones adversas que pueden generar los excipientes, el papel del farmacéutico es fundamental, es el que debe explicar el alcance de los excipientes sobre todo en relación a los medicamentos publicitarios y resolver las dudas que pueden generar las explicaciones del prospecto.

La claridad es precisamente uno de los principales objetivos de esta circular, que busca hacer una información más comprensible a los pacientes. Por ejemplo, “hemos actualizado la forma de plantear la información al paciente celiaco, que es un paciente bien informado, que entiende lo que son las veinte partes por millón. Por lo tanto hemos mejorado la información que se le da para que sea capaz de entenderla y utilizarla, como la que encuentra en alimentos que él sabe ya leer”, agrega Avendaño.

Por este motivo, diferentes asociaciones de pacientes han participado activamente con la AEMPS en la elaboración de las directrices de la circular.

La circular ya está en vigor y se aplicará inmediatamente a las solicitudes de aprobación de nuevos fármacos y a las que estén en trámite; además, la actualización de estas indicaciones será progresiva y tiene como fecha tope el 28 de julio de 2011 para los fármacos ya aprobados, pero si en este tiempo un medicamento tiene un cambio en el prospecto (por ejemplo, de indicación), deberá incluir a la vez esta actualización, según explica la patronal de genéricos AESEG.

Desde las principales patronales se ha valorado esta actualización por ser necesaria y conveniente para facilitar la labor de los departamentos implicados en la presentación de los fármacos a la agencia y su posterior evaluación por la misma.

Información cercana al paciente

Tipos de excipientes e instrucciones con las que deberán contar los prospectos a raíz de la nueva circular de la AEMPS.

Lo más destacado: En los almidones se establece el límite de 20 ppm de gluten, por debajo del cual se consideran trazas y aparecerá la siguiente información: “Este medicamento es adecuado para pacientes celíacos”.

En el cloruro de benzalconio por vía nasal se deberá añadir una información en la sección 5.3 de la ficha técnica (“Datos preclínicos de seguridad”) que hace referencia al efecto tóxico que produce a nivel de la mucosa nasal.

En el caso de los azúcares, se establece una advertencia para los pacientes diabéticos en el caso de que se supere la cantidad de 5 gr de excipiente.

Se añade la vía inhalatoria con umbral cero para el excipiente lactosa.

El valor calórico de los diferentes azúcares en forma alcohólica (maltitol, lactitol, xilitol, etc.) aparece también en el prospecto, ya que proporciona información relevante al paciente.

Importancia: Se plantea que la lista completa de excipientes vaya al final del prospecto, pero aquellos excipientes de vigilancia especial deberán ir al principio, arriba de todo, destacados al igual que el principio activo. La información específica deberá aparecer en el apartado “Información importante sobre algunos componentes de X”.

Los recién llegados: Aceites de bergamota y de sésamo, alcoholes cetílico y estearílico, válsamo del Perú, heparina como excipiente, lactitol, maltitol, isomalta y latex.

Instrucciones: La circular define y establece para cada excipiente tanto el umbral o cantidad de sustancia a partir de la cual puede mostrar un efecto adverso, así como la vía de administración por la que se puede producir dicho efecto.

Nota de los editores:

- a. Refiere a la Circular 2/2008, disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/documentos/docs/circular2008-2.pdf>

España: La AEMPS pone en marcha la solicitud electrónica de ensayos clínicos

Resumido por Boletín Fármacos de: *Nota de Prensa del Ministerio de Sanidad y Consumo* (España), 20 de mayo de 2008.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha puesto en funcionamiento un sistema telemático que permitirá la solicitud electrónica de los ensayos clínicos con medicamentos. La iniciativa se suma a la serie de medidas que va adoptando la Agencia tendentes a incorporar a su estructura y funcionamiento las ventajas de la administración electrónica.

La AEMPS se apunta a la solicitud telemática, cuyo fin primordial es permitir la presentación de toda la documentación, tanto técnica como administrativa, en formato electrónico. El procedimiento facilitará el trámite a los promotores de los ensayos clínicos, ya sean investigadores o compañías farmacéuticas, ya que cualquier solicitud relacionada con los ensayos clínicos se podrá realizar de forma telemática.

Para realizar estas solicitudes con el nuevo sistema, el promotor deberá disponer de DNI o certificado digital aceptado por el Registro Electrónico del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Desde el punto de vista de la gestión interna de la AEMPS, esta iniciativa persigue reducir la carga logística asociada al

flujo de papel, disminuir el espacio físico de almacenamiento y facilitar el proceso de validación y evaluación de la documentación que se presente. El nuevo sistema agilizará la tramitación de solicitudes y facilitará el inicio de los ensayos clínicos.

Como alternativa al envío telemático, la Agencia admitirá la presentación de toda la documentación en soporte digital, utilizando una estructura de carpetas estándar y con una carta de acompañamiento firmada y, en su caso, el resguardo del pago de tasas en papel.

La aplicación del nuevo sistema también supone un primer paso para la futura constitución de un registro público de ensayos clínicos con medicamentos, que facilitará el acceso a la información sobre los ensayos en marcha y los ya realizados a los investigadores, en particular, y al público interesado, en general. La aplicación se ha diseñado de acuerdo con el Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC).

Asimismo, la aplicación es totalmente coherente con la base de datos europeos de ensayos clínicos (EUDRACT), lo que facilitará que los ensayos presentados en la Agencia Española puedan ser directamente transmitidos a la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Datos de ensayos clínicos en España

Desde 2004, la AEMPS ha aprobado el desarrollo de 2.473 ensayos clínicos y la investigación de 404 nuevos medicamentos (PEIS). Las cifras de 2007 son de 665 ensayos autorizados y 107 PEIS y la industria farmacéutica fue la promotora del 85% de ellos.

En cuanto a la distribución de los ensayos clínicos según la población incluida, en 2007 el 86% de los mismos se hizo en pacientes y el 14% restante, en voluntarios sanos.

En lo referente a centros, el 18% se llevó a cabo en un solo centro en España, el 14% fue multicéntricos nacionales y el 68%, multicéntricos internacionales.

España: La AEMPS insta un sistema electrónico para que los laboratorios informen de los efectos adversos de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: *Europa Press* (España), 21 de mayo de 2008.

La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) anunció la puesta en marcha de un nuevo sistema de transmisión electrónica, “EudraVigilance”, que permitirá a los laboratorios farmacéuticos facilitar la notificación de las sospechas de efectos adversos de sus medicamentos, algo que hasta ahora se hacía usando papel.

La incorporación de la administración electrónica en farmacovigilancia y salud pública permitirá la transmisión electrónica entre los laboratorios farmacéuticos y el Sistema Español de Farmacovigilancia Humana (SEFVH), lo que dará “más agilidad y fiabilidad a esta comunicación de información”, obligada por las normas europeas y por el reciente real decreto 1344/2007 de farmacovigilancia humana.

Esta red está formada por la AEMPS y por los 17 centros de farmacovigilancia de las Comunidades Autónomas y, a través de ella, los profesionales sanitarios notifican sus sospechas de reacciones adversas a su centro correspondiente.

Para ello, el sistema español se dotó en agosto de 2007 de una nueva herramienta informática con la base de datos FEDRA 2.0, compatible con los estándares europeos en farmacovigilancia, que coordina la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) a través de la red europea de proceso de datos.

Esta acumulación de datos permitirá la detección precoz de señales de alerta sobre nuevos problemas de seguridad con los medicamentos, y la información acumulada reforzará la generación de las señales y permitirá evaluar la seguridad de los medicamentos al compartir toda la información.

Estados Unidos

Fechas límites para la revisión de medicamentos y problemas de seguridad

Traducido por Boletín Fármacos de: Carpenter D et al., Drug-Review Deadlines and Safety Problems, *NEJM* 2008;358(13):1354-1361.

La ley que impone pagos de la industria a la FDA por revisar los medicamentos que precisan receta (PDUFA) establece fechas límite antes de las cuales la FDA tiene que haber completado la revisión de los documentos que acompañan la solicitud de comercialización de un producto. Los críticos han sugerido que estas fechas pueden hacer que se precipite la toma de decisiones y que surjan problemas de seguridad, no anticipados previamente, cuando se empieza a utilizar un medicamento en la clínica.

Los autores de este artículo evaluaron si había una asociación entre las fechas impuestas por PDUFA y el momento en que la FDA aprobó un medicamento nuevo. Para ello construyeron modelos de riesgo proporcional de Cox con los tiempos que la FDA tardó en aprobar las moléculas nuevas aprobadas entre 1950 y 2005. Para establecer si la instauración de fechas límite se asociaba a problemas de seguridad detectados durante el período de postcomercialización, se fijaron en los medicamentos aprobados después de enero de 1993, cuando se impusieron las fechas límite. Utilizaron regresión logística exacta para determinar si los medicamentos aprobados justo antes de la fecha límite presentaban una tasa superior de problemas de seguridad durante la fase de postcomercialización (por

ejemplo, retiros del mercado o cajas negras en las etiquetas) que los medicamentos aprobados en otro momento.

Los requisitos de PDUFA hicieron que las aprobaciones se concentraran en las semanas inmediatamente precedentes a la fecha límite. Comparado con los medicamentos aprobados dos meses antes de la fecha límite impuesta por PDUFA tenían mayores probabilidades de ser retirados del mercado (razón de riesgo 5,5; IC 95%:1,3-27,8), mayores probabilidades de tener una caja negra en la etiqueta (razón de riesgo 4,4; 95% IC: 1,2-20,5), y mayores probabilidades de que el productor retirase voluntariamente una o más presentaciones de diferentes dosis (razón de riesgo 3,3; IC 95%: 1,5-7,5).

En conclusión: las fechas límite que impone PDUFA cambiaron la toma de decisiones de la FDA. Cuando los medicamentos se utilizan en la práctica clínica, es más probable que se descubran problemas de seguridad con los medicamentos que se aprueban inmediatamente antes de la fecha límite impuesta por PDUFA que cuando se aprueban en otro momento.

Nota: Según el Washington Post (<http://www.washingtonpost.com/wp-dyn/content/article/2008/03/26/AR2008032602406.htm>) la FDA cuestionó estos resultados. Los autores del estudio volvieron a hacer el análisis y defienden sus hallazgos.

Desde que se aprobó PDUFA en 1992, la FDA tiene que aprobar el 90% de las solicitudes de comercialización en un periodo máximo de 12 meses, y si no lo hace puede perder mucho dinero. Para medicamentos clasificados como prioritarios la revisión debe hacerse en seis meses. En 1997, el Congreso redujo el periodo de revisión a 10 meses.

Algunos cambios en las políticas sobre VIH/Sida

Editado por Boletín Fármacos

Demócratas y republicanos han logrado ponerse de acuerdo y el actual Gobierno va a triplicar los fondos del programa global contra el VIH/sida que la administración Bush puso en marcha en 2003.

Esta iniciativa, plasmada en un proyecto de ley que deberá ser ratificado por el Congreso, autoriza la concesión de US\$50.000 millones en los próximos cinco años para prevenir la infección, tratar a las personas que ya han contraído el virus y cuidar a los niños que viven en orfanatos a causa de la epidemia. Toda una apuesta ya que, en su inicio, este programa conocido como PEPFAR (siglas en inglés de “Programa del Presidente para la Atención del Sida”) fue dotado con un total de US\$15.000 millones [1].

“Este acuerdo histórico salvará millones de vidas si se aprueba por todo el Congreso y recibe todos los fondos”, ha comentado Paul Zeitz, Director de la Alianza Global contra el Sida, que en ocasiones anteriores ha sido muy crítico con

algunas medidas tomadas por el PEPFAR. “Con este apoyo bipartidista, el Congreso está empezando a hacer frente a aspectos del programa que claramente no estaba funcionando”, añade Zeitz [1].

El nuevo acuerdo podría suponer un cambio respecto al anterior programa ya que no recoge la exigencia de que un tercio de los fondos totales de prevención se destinen a fomentar la abstinencia y la fidelidad, una medida que ha sido muy criticada. Con el cambio, otras campañas de prevención, como las destinadas a intentar evitar la transmisión del virus madre-hijo, a través de transfusiones sanguíneas o a través de instrumental médico podrían tener, por tanto, más apoyos.

Aún así, el proyecto de ley sí establece que los responsables del programa deben encargarse de velar por que, en las iniciativas de prevención, la promoción de la abstinencia y la fidelidad se lleven a cabo de una forma significativa y equilibrada. Además, si se gasta en un país menos del 50% de los fondos de prevención de transmisión por vía sexual en la promoción de la abstinencia y la fidelidad, el programa deberá justificar su decisión ante el Congreso.

“La promoción de la abstinencia y la fidelidad tiene su sentido, pero yo he visto cómo esa exigencia [la dedicación un tercio de los fondos totales de prevención] ha dañado los programas contra el sida”, ha comentado Beatrice Were, Directora de la Alianza Global contra el Sida en África. “Por eso, como una activista por los derechos de la mujer, veo este cambio como un importante paso adelante y debo felicitar a todos los que lo han hecho posible”, ha remarcado [1].

Con todo, los responsables de la Alianza Mundial contra el Sida están preocupados ya que los fondos no se destinarán a la planificación familiar de mujeres con VIH. Ni un solo dólar podrá emplearse en contraceptivos o interrupciones del embarazo. “También estamos preocupados porque este acuerdo no elimina la exigencia de que los programas firmen una declaración señalando su oposición a la prostitución”, ha declarado Zeitz. “Esta exigencia ha provocado que muchos programas importantes hayan rechazado la financiación”, añade [1] [a].

Los fondos concedidos no sólo se destinarán a la lucha contra el sida. El control de la tuberculosis y la malaria en África es un objetivo importante de este proyecto, que destinará más de US\$9.000 millones a combatir ambas enfermedades. Otros US\$4.000 millones se emplearán en el cuidado y la atención de niños huérfanos y residentes en zonas gravemente afectadas por la epidemia.

Nuevas directrices para tratamientos VIH/sida pediátrico [2]

El Departamento de Salud y Servicios Humanos de EE.UU. (DHHS, por sus siglas en inglés) ha publicado una actualización de las Directrices para el Uso de Agentes Antirretrovirales en la Infección por VIH Pediátrica [b].

Entre las nuevas recomendaciones figura que todos los bebés con VIH (hasta 12 meses de edad) reciban tratamiento antirretroviral (ARV), independientemente de su recuento de células CD4 o de los síntomas que manifiesten. Esta sugerencia se basa en los resultados del estudio CHER, que proponen el inicio inmediato del tratamiento del VIH tras el nacimiento, en vez de esperar a que el sistema inmunitario muestre signos de deterioro, se asocia a un descenso del 75% del riesgo de muerte.

También se ha incorporado un nuevo apéndice sobre fármacos pediátricos con enlaces a preparaciones, nuevas formulaciones de dosificación y estudios pediátricos, además de información respecto al uso en niños de agentes ARV recientemente aprobados, como maraviroc (incluye una sección sobre prueba de tropismo del correceptor), raltegravir y etravirina. También hay enlaces a nuevas tablas sobre toxicidad de los ARV y su manejo en niños.

Notas de los editores:

- a. Ver “Brasil: Rechaza ayuda contra el sida porque va condicionada a condenar la prostitución” en la Sección Noticias sobre Sida del Boletín Fármacos 2005;8(3).
- b. La actualización de estas directrices está disponible en: <http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=8&ClassID=1>

Referencias:

1. EE.UU.: El país triplica los fondos de su programa global contra el sida, *El Mundo* (España), 28 de febrero de 2008.
2. Xavier Franquet, EE.UU.: Actualiza las directrices de tratamiento en niños con VIH, *Grupo de Trabajo sobre Tratamiento de VIH* (España), 5 de marzo de 2008.

Nuevo informe de la FDA sobre vigilancia post-comercialización

Editado por Boletín Fármacos de: Cristina De Martos, La FDA asume el fracaso del seguimiento posventa de los medicamentos, *El Mundo* (España), 28 de abril de 2008.

Más de la mitad de los estudios post-venta que deberían haberse puesto en marcha en EE.UU. aún no han comenzado, según un informe hecho público por la FDA [a]. Estas investigaciones, que son fruto de acuerdos entre este organismo y las compañías farmacéuticas, se realizan desde el año 2005 para determinar a largo plazo la seguridad y eficacia de los compuestos.

El objetivo es asegurar que las propiedades demostradas por un fármaco en los clásicos ensayos clínicos previos a su aprobación, como que no son dañinos y que son útiles para un determinado fin, persisten después de su entrada en el mercado. El motivo es que, en ocasiones, son precisos largos periodos de tiempo o que los empleen sujetos “reales” para determinarlo.

Ese es el caso de Vioxx (rofecoxib) de Merck Sharp & Dohme, que después de entrar en las farmacias y de que miles de personas lo consumieran, mostró aumentar considerablemente el riesgo de sufrir problemas cardiovasculares.

Sin embargo, a pesar de que casos concretos han demostrado la necesidad de que estos estudios se realicen, la FDA, en varias ocasiones atacada por este motivo, ha reconocido que los acuerdos firmados con las farmacéuticas no se cumplen. Al 30 de septiembre de 2007, de las 1.339 investigaciones que deberían estar en curso, el 62% no habían comenzado aún, según el informe de esta agencia. Un año antes el porcentaje era similar, 63%.

Los resultados de estos trabajos se utilizan para obtener información útil de cómo se comporta un fármaco en el “mundo real”, para afinar su perfil riesgo-beneficio y para mejorar el conocimiento y la toma de decisiones científicas, tal y como explica la FDA en su página web. Sin embargo, las dificultades para poner en marcha esta “cuarta fase” son frecuentes. Las discusiones entre la agencia y las compañías sobre cómo deben diseñarse los ensayos, cuánta gente deber participar en ellos, etc. suelen retrasar su inicio que, además, no suele tener una fecha límite.

Entre los que sí tenían hecho el estudio post-venta, sólo el 2% de los estudios sobre fármacos y el 8% de los biológicos están oficialmente retrasadas. Estas cifras parecen ratificar la utilidad de pactar unos tiempos con las compañías para la entrega de resultados. “Esto demuestra que hay espacio para mejorar”, tanto para la FDA como para las farmacéuticas, dijo John Jenkins, Director de la Oficina de Medicamentos Nuevos de la agencia.

Nota de los editores:

- a. El informe de la FDA se encuentra disponible en: <http://www.fda.gov/cber/pstmrkt/pstmrkperf0408.pdf> (Report on the Performance of Drug and Biologics Firms in Conducting Postmarketing Commitment Studies), 24 de abril de 2008.

La FDA solicita a Merck que corrija su producción de vacunas

Editado por Boletín Fármacos de: Linda A. Jonson, Piden a Merck más control en vacunas, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 1 de mayo de 2008.

La FDA le ha ordenado a Merck & Co. corregir numerosas deficiencias en la producción de su principal planta para vacunas, el último de una serie de reveses para el fabricante de medicinas. La publicación de la carta de advertencia enviada al director general de la compañía, plantea que inspectores de la FDA determinaron que ciertas normas de fabricación no se estaban siguiendo en la planta en West Point, Pennsylvania, en las afueras de Filadelfia.

La planta, que en diciembre tuvo que retirar dos vacunas por problemas de esterilización, produce cuatro vacunas para

adultos y cierto número para niños. La carta de nueve páginas revela que se encontraron “significativas y censurables condiciones” en la manufactura de vacunas e ingredientes de drogas durante repetidas inspecciones entre el 26 de noviembre de 2007 y el 17 de enero de 2008. En una notificación en su sitio web, la agencia declaró haber mandado la carta de advertencia porque la respuesta de Merck al reporte de la FDA tras las inspecciones fue “inadecuada para afrontar las serias desviaciones observadas”.

Según la misiva, funcionarios de Merck no investigaron a fondo cuando los lotes de vacunas inexplicablemente fallaron en el cumplimiento de las especificaciones, aunque

los lotes habían sido distribuidos. Asimismo revela que una combinación de vacunas sarampión-paperas-rubéola, que no había pasado la “inspección visual por defectos críticos”, fue distribuida de todas formas. Sin embargo, la FDA dice que “no cree que los problemas identificados vayan a afectar la seguridad de las vacunas” fabricadas en West Point, o su disponibilidad.

“Estamos comprometidos a trabajar con la FDA para garantizar que estos asuntos se resuelvan a su entera satisfacción”, indicó la portavoz de Merck, Amy Rose, quien dijo que la empresa no distribuye productos contaminados.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Reflection paper on benefit-risk assessment methods in the context of the evaluation of marketing authorisation applications of medicinal products for human use

(Reflexión sobre los métodos de estimación del riesgo-beneficio en el contexto de evaluación de solicitudes de autorización de comercialización de medicamentos)

EMEA/CHMP

Año: 2008, Idioma: Inglés, Páginas: 13

El documento se encuentra disponible en:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/brmethods/1540407enfin.pdf>

La estimación del costo-beneficio en el contexto de evaluación de las solicitudes de comercialización de medicamentos es un proceso complejo que requiere una gran cantidad de datos. El Comité sobre Medicamentos de Uso Humano (CHMP) fue creado para dar recomendaciones sobre la manera de mejorar la metodología, coherencia, transparencia y comunicación del costo-beneficio.

Evaluación de las medidas adoptadas para la racionalización del gasto farmacéutico

Agencia Estatal de Evaluación de las Políticas Públicas y la Calidad de los Servicios (AEVAL), España

Año: 2008, Idioma: Castellano, Páginas: 65

Documento disponible en:

http://www.actasanitaria.com/fileset/doc_43477_FICHERO_NOTICIA_19919.pdf

El estudio aborda una parte sustancial de los problemas relacionados con el comportamiento del gasto farmacéutico y recoge recomendaciones de diversos expertos del sector para mejorar su calidad, siguiendo actuaciones que ya se están desarrollando en otros países europeos.

Dentro de las conclusiones de este trabajo, la AEVAL señala como principal objetivo el de conseguir contener el crecimiento del gasto farmacéutico y, por tanto, frenar el crecimiento total del gasto sanitario público, medida que dependerá de la distribución de competencias entre el

Estado, encargado del ámbito de las ofertas, y de las comunidades autónomas, de las que depende la prescripción. Por este motivo, afirma que es fundamental iniciar un proceso de cambio, sobre todo teniendo en cuenta que en España la capacidad de control del gasto basado en la regulación de precios se vislumbra ya con poco recorrido, dado que el mercado europeo tiende a evolucionar hacia la convergencia en precios y los precios de los medicamentos en España son inferiores a la media europea.

Editado por Boletín Fármacos de: Un estudio oficial apuesta por la financiación selectiva de medicamentos para racionalizar el gasto, *Acta Sanitaria* (España), 25 de marzo de 2008.

Essential Medicines Biennial Report 2006-2007 (*Reporte Bienal de Medicamentos Esenciales 2006-2007*)

Medicines Policy and Standards, Technical Cooperation for Essential Drugs and Traditional Medicine / WHO - Finney E (editor)

Año: 2008, Idioma: Inglés, Páginas: 8

Disponible en:

http://www.who.int/medicines/areas/access/biennial_report06_07/en/

Este informe describe las tareas realizadas por parte del área de medicamentos esenciales y políticas farmacéuticas de la OMS. El informe incluye un resumen de muchas de las actividades llevadas a cabo en los últimos dos años, como los nuevos estándares mundiales de calidad de los nuevos medicamentos esenciales y la precalificación de 65 medicamentos prioritarios; apoyo técnico “a medida” en más de 80 países en desarrollo, y el 30° aniversario de la Lista de Modelo de la OMS junto con la publicación de la primera Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños.

13th International Conference of Drug Regulatory Authorities (ICDRA) (13^{ava} Conferencia Internacional de autoridades de agencias reguladoras de medicamentos)
Fecha: del 16 al 19 de septiembre de 2008

Lugar: Bern, Suiza
Organizan: Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) y OMS
Más información: <http://www.icdra.ch/>

Revista de revistas

Los efectos de las políticas públicas de medicamentos basadas en evidencias en la I&D farmacéutica: Estudio de caso en la Columbia Británica

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Steve Morgan y Colleen Cunningham, The Effect of Evidence-Based Drug Coverage Policies on Pharmaceutical R&D: A Case Study from British Columbia, *Healthcare Policy* 2008;13(3).
Artículo completo disponible en:
<http://www.longwoods.com/product.php?productid=19524>

Antecedentes: Para gestionar el gasto público a mediados de 1990, en la Columbia Británica se decidió aplicar políticas para los medicamentos que cubre el gobierno basadas en la evidencia, incluyendo la “fijación de precios de referencia”. La industria farmacéutica presionó en contra de estas políticas, argumentando que la fijación de precios perjudica a los pacientes y que es incompatible con las leyes federales y provinciales. Los investigadores y los tribunales han estudiado y rechazado los reclamos de la industria. Sin embargo, la industria también amenazó con detener la inversión en Investigación y Desarrollo (I&D) en la Columbia Británica y ha utilizado los mismos argumentos en otras provincias que contemplan una política similar de medicamentos recetados. El objetivo de este estudio es examinar las consecuencias relativas a esas amenazas.

Métodos: Para analizar el impacto del Programa PharmaCare en la política de inversión farmacéutica se utilizaron los datos de I&D de la provincia para los años 1988-2006. Se utilizó el análisis estadístico para determinar si las políticas de la provincia afectaron las actividades de I&D, que se expresaría de dos maneras: 1. en la inflación/ajuste del gasto per cápita en la Columbia Británica y 2. en la tasa del gasto per cápita en la provincia respecto de los gastos per cápita en el resto de Canadá.

Resultados: Las políticas de medicamentos basadas en evidencias no tienen efectos negativos en la I&D de la industria farmacéutica en la Columbia Británica. La I&D estuvo ligeramente por encima de las tendencias previstas en 1997 y ligeramente por debajo de las tendencias previstas en 1998 y 1999 (aunque no estadísticamente significativa en ambos casos). Entre 2001 y 2003, la I&D estuvo por encima de las tendencias previstas (con una diferencia estadísticamente significativa).

Conclusiones: Si bien son parte de la política del sector farmacéutico, las reivindicaciones y las amenazas en relación con las políticas de los medicamentos cubiertos por el gobierno y la localización de inversiones en I&D no se demuestran en la experiencia de la Columbia Británica.

Esto puede deberse a que, como se sugirió por parte de las empresas y la literatura económica, las empresas localizan la I&D según los costos previstos y la productividad de la inversión. Una política prudente, por lo tanto, sería administrar los gastos farmacéuticos utilizando políticas basadas en la evidencia y perseguir el desarrollo de metas científicas y económicas a través de la inversión directa y estratégica del gobierno en mejorar la capacidad científica local.

Reducción sostenida del uso de antibióticos y poca resistencia bacteriana: Seguimiento a los 10 años del Programa sueco Strama

Traducido por Boletín Fármacos de: Mölsted S et al., Sustained reduction of antibiotic use and low bacterial resistance: 10-year follow-up of the Swedish Strama programme, *The Lancet Infectious Diseases* 2008;8:125-132.

El aumento del uso de antibióticos y la aparición de neumococos resistentes a principios de 1990s alarmó a la profesión médica y a las autoridades suecas de salud. Strama (Swedish Strategic Programme for the Rational Use of Antimicrobial Agents and Surveillance of Resistance) se inició en 1994 para monitorear el uso de antibióticos y la resistencia microbiana, y para implementar el uso adecuado de los antibióticos y desarrollar nuevos conocimientos. Entre 1995 y 2004 disminuyó el uso de antibióticos entre los pacientes ambulatorios de 15,7 a 12,6 dosis diarias definidas por 1.000 ciudadanos, y se pasó de 536 recetas por 1.000 habitantes al año a 410. El consumo se redujo más en niños entre 5 y 16 años (52%) y para el grupo de los macrólidos (65%). Durante este periodo, se mantuvo estable o disminuyó el número de admisiones hospitalarias para mastoiditis aguda, rinosinusitis y absceso periamigdalario.

Aunque en el sur de Suecia se consiguió parar la diseminación de estreptococo neumoniae resistente a la penicilina, la frecuencia nacional aumentó del 4 al 6%. La resistencia de la mayoría de especies bacterianas restantes se mantuvo baja durante este periodo.

Este programa multidisciplinario y coordinado ha contribuido a que se reduzca el uso de antibióticos sin que se hayan podido detectar consecuencias negativas. Sin embargo, la resistencia a los antibióticos está aumentando lentamente en varias especies bacterianas, lo que ha hecho que se siga insistiendo en la necesidad de aumentar el esfuerzo para mantener la efectividad de los antibióticos existentes.

Prescripción, Farmacia y Utilización

Reportes Breves

Dudas respecto a DOTS. Es demasiado pronto para decir que la estrategia DOTS no funciona en el tratamiento de la tuberculosis

Traducido por Boletín Fármacos de: Davies GR, Squire SB, Doubts about DOTS. It's too soon to say that direct observation of short courses of tuberculosis treatment is failing, *BMJ* 2008;336:457-458.

En 1993 la OMS declaró que la epidemia de tuberculosis era una emergencia global y respondió con una estrategia nueva para fortalecer los programas de tuberculosis llamada DOTS (terapia corta directamente observada) [1]. Dos de los cinco componentes de DOTS tenían como objetivo promover la utilización de un tratamiento de corta duración a base de rifampicina, y mejorar la adhesión al tratamiento a través de la observación de la toma del medicamento. Uno de los objetivos más importantes era conseguir que la tasa de éxito del tratamiento alcanzase el 85% a los seis meses. Quince años más tarde, la OMS ha avanzado mucho internacionalmente para alcanzar este objetivo y las proyecciones epidemiológicas sugieren que la crisis de la tuberculosis que había aumentado por la coinfección con VIH podría haber alcanzado sus niveles más altos [2]. En un trabajo que se publica en este número, Cox y colaboradores, tras revisar la evidencia existente sobre la estrategia de tratamiento aprobada por la OMS, cuestionan si DOTS es la estrategia adecuada para todos los lugares [3].

Las discusiones sobre el componente de observación directa de esta estrategia giran en torno a la experiencia de algunos programas que se implementaron en diferentes partes del mundo, que consiguieron lograr la colaboración de los recursos de salud y de las comunidades, y que obtuvieron beneficios importantes para los pacientes con tuberculosis. Estos programas representaron una respuesta innovadora a la falta de congruencia entre las necesidades de los pacientes y la estructura de los servicios de salud en lugares donde la tuberculosis era prevalente, y su éxito se debió a la utilización del conocimiento local [4]. Por el contrario, la estrategia DOTS ha promovido un modelo centrado en la provisión estandarizada de un programa en establecimientos de salud [5]. Quizás por eso no debe sorprender que al comparar las estrategias de observación directa con la autoadministración en programas individuales DOTS muestre no haber tenido efecto o haber tenido un efecto inconsistente, especialmente cuando se utilizan establecimientos de salud [6].

La preocupación de Cox y sus colaboradores es todavía más básica. En el limitado número de estudios que incluyen en su revisión sistemática encontraron que había mucha heterogeneidad en las tasas de recidiva después del tratamiento, el indicador de eficacia del tratamiento más importante en los ensayos clínicos. Este aumento de las recidivas se mantuvo incluso después de excluir a los

estudios que utilizaron una terapia a base de dos dosis semanales que no ha sido aprobada para DOTS [7]. Este tipo de resultados cuestionan la capacidad de la terapia corta, incluso cuando se aplica como parte de un ensayo clínico. Si ni la observación directa ni el tratamiento corto son estrategias basadas en la evidencia, como las habíamos considerado, ¿qué pasa con la credibilidad científica de DOTS?

Ciertamente preocupa la falta de evidencia sobre el impacto de las intervenciones estandarizadas DOTS. Pero una buena parte de esto se explica por la fortaleza y amplitud de los ensayos clínicos más grandes que llevaron a que se adoptase la terapia corta, y en segundo lugar a la dificultad de realizar ensayos clínicos diseñados para separar los diferentes componentes de intervenciones complejas a nivel de la comunidad. La precisión del objetivo de la revisión que ha hecho Cox et al. opaca otros aspectos importantes de la estrategia y de la experiencia. Incluso con el enfoque que tiene la revisión, las tasas más elevadas de recidiva ocurrieron en ensayos clínicos donde la intervención se consideró de baja calidad, y el resultado de la mayoría de los ensayos clínicos estaba entre los límites de no-inferioridad que ahora se aceptarían para los ensayos clínicos con tratamientos nuevos. Esto significa que la calidad de la implementación local de DOTS es tan importante como la misma estrategia global. Sería prematuro concluir que los tratamientos cortos, diarios o intermitentes, no previenen las recidivas, y que manteniendo el resto de variables iguales, cualquier sistema que maximice la adhesión al tratamiento debería ser más efectivo que las estrategias que no lo hacen.

Lo más interesante que dicen Cox y colaboradores es que el resto de variables no son constantes. A pesar de la eficacia de los tratamientos cortos en general, solo estamos empezando a entender o redescubrir los factores que más influyen sobre los resultados del tratamiento. La interacción entre la carga inicial de bacilos, el patrón de infiltración radiológica, el estatus de VIH, la intermitencia y duración de la administración del tratamiento, y la adhesión al tratamiento es claramente complicada [7,8]. Los resultados de los ensayos clínicos y las guías actuales así lo reconocen [9,10]. Si nos fijamos en el nivel de adhesión al tratamiento en los programas que muestran niveles elevados de éxito nos encontramos con discrepancias importantes, incluso entre los que estudian la terapia directamente observada [11]. Además, la tasa de recidivas podría estar contaminada por la elevada tasa de reinfecciones en ambientes donde la tasa de transmisión de la tuberculosis es elevada [12].

Para entender mejor la heterogeneidad que describen Cox y sus colegas sería bueno entender la asociación entre los biomarcadores bacteriológicos que se utilizan para monitorear el tratamiento y los procesos farmacodinámicos que los explican, así como tener estudios más amplios de

epidemiología molecular. También se puede aprender mucho con un mejor sistema de vigilancia epidemiológica y modelando la evolución de la tuberculosis en varios países; pero solo con estudios de seguimiento epidemiológico extensos, realizados en condiciones programáticas diversas podremos concluir satisfactoriamente si las variaciones en las tasas de recidiva representan una amenaza seria a los avances en salud pública que hasta ahora se han conseguido con DOTS.

Referencias:

1. WHO. Stop TB at the source, WHO report on the TB epidemic 1995. WHO/TB/95.183. Geneva: WHO, 1995.
2. World Health Organization. Global tuberculosis control : surveillance, planning, financing. 2007. WHO/HTM/TB/2007.376. www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
3. Cox HS, Morrow M, Deuschmann PW. Long term efficacy of DOTS short course regimens for tuberculosis: systematic review. *BMJ* doi: 10.1136/bmj.39463.640787.BE
4. Bayer R, Wilkinson D. Directly observed therapy for tuberculosis: history of an idea. *Lancet* 1995;345:1545-8.
5. Munro SA, Lewin SA, Smith H, Engel ME, Fretheim A, Volmink J. Patient adherence to tuberculosis treatment: a systematic review of qualitative research. *PLoS Med* 2007;4:e238. doi: 10.1371/journal.pmed.0040238
6. Volminck J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD003343.
7. Korenromp EL, Scano F, Williams BG, Dye C, Nunn P. Effects of human immunodeficiency virus infection on recurrence of tuberculosis after rifampicin-based treatment: an analytical review. *Clin Infect Dis* 2003;37:101-12.
8. Mwandumba HC, Squire SB. Fully intermittent dosing with drugs for treating tuberculosis in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD000970.
9. Rustomjee R, Lienhardt C, Kanyok T, Davies GR, Levin J, Mthiyane T, et al; Gatifloxacin for TB (OFLOTUB) Study Team. A phase II study of the sterilizing activities of ofloxacin, gatifloxacin and moxifloxacin in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12:1-11.
10. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:RR-11.
11. Hu D, Liu X, Chen J, Wang Y, Wang T, Zeng W, et al. Direct observation and adherence to tuberculosis treatment in Chongqing, China: a descriptive study. *Health Policy Plann* 2008;23:43-55.
12. Mathema B, Kurepina NE, Bifani PJ, Kreiswirth BN. Molecular epidemiology of tuberculosis: current insights. *Clin Microbiol Rev* 2006;19:658-85.

Comunicaciones

La resistencia a los antibióticos

ReAct (Acción en Resistencia Microbiana a los Antibióticos)

Dado el aumento de la resistencia microbiana a los antibióticos y la falta de incentivos que tiene la industria farmacéutica para invertir en investigación y desarrollo de antibióticos nuevos, en un futuro relativamente cercano podríamos estar enfrentándonos a infecciones para las cuales no tendremos tratamientos efectivos. ReAct, una organización basada en Suecia pero que se ha ido extendiendo a varios países (<http://www.reactgroup.org/dyn/3...html>) lleva varios años divulgando información e intentando encontrar soluciones a este problema que cada día es más grave y más urgente. La oficina de ReAct para la región de América Latina está en la Universidad de Cuenca y en su página web se pueden encontrar varios documentos de interés (<http://www.reactgroup.org/dyn//.41.25.html>)

ReAct acaba de realizar dos actividades de importancia para la región:

1. ha publicado un número de la revista SciDev.Net dedicada a antibióticos y resistencia microbiana. (<http://www.scidev.net/en/health/antibiotic-resistance/>);

2. entre el 9 y 13 de junio 2008 realizó un taller (77 participantes de diversas organizaciones y 22 países) y un seminario internacional (en el que participaron más de 100 personas) en la ciudad de Cuenca (Ecuador).

Tanto la página de ReAct como el número de la revista SciDev.Net ofrecen fácil acceso a los documentos de ReAct y de otros organismos internacionales sobre este tema. Uno de los asuntos que despertó mayor preocupación durante la reunión en Cuenca fue la utilización de grandes volúmenes de antibióticos en la industria agropecuaria, y el riesgo que esto supone para el medio ambiente y para las cepas de microbios que podrían estar infectando a humanos.

ReAct reconoce que para mitigar los problemas no es suficiente disminuir la utilización de antibióticos e invertir en investigación y desarrollo de antibióticos nuevos, hay que establecer estrategias de prevención de la infección (en particular a nivel hospitalario) y fortalecer las redes de laboratorios que puedan detectar la evolución de la resistencia bacteriana.

Dada la magnitud del problema, ReAct hizo un llamado a los gobiernos, agentes internacionales, profesionales de la salud, sociedad civil, universidades y otros centros educacionales, compañías multinacionales incluyendo la

industria de la alimentación y la agricultura, la industria farmacéutica y otros grupos organizados a dar respuestas integradas y a realizar actividades para prevenir y limitar la

transmisión de infecciones, asegurar el uso apropiado de antibióticos y facilitar el desarrollo de nuevos tratamientos para enfermedades infecciosas, emergentes y re-emergentes

América Latina

Argentina: Las farmacias implementarán sistema en línea de información sobre interacciones de medicamentos

Editado por Boletín Fármacos de: Programa Interdrugs: las farmacias argentinas implementarán sistema on line de información sobre interacciones de medicamentos, *Prensa Confederación Farmacéutica Argentina – COFA*, 13 de mayo de 2008.

Las farmacias integrantes de la Confederación Farmacéutica Argentina (COFA) tendrán a disposición un software que les permitirá consultar en línea las interacciones de todos los medicamentos. Este avance se logró a partir de un acuerdo firmado el 19 de marzo pasado por el Dr. Carlos Alberto Fernández, Presidente de la COFA, con el Dr. Rodolfo Rothlin, titular de la Cátedra de Farmacología de la Facultad de Medicina de la UBA.

A partir de la implementación de este software los farmacéuticos recibirán en segundos las respuestas a sus consultas sobre más de quinientas drogas y sus interacciones farmacológicas mediante la búsqueda cruzada de múltiples principios activos.

El programa INTERDRUGS estará disponible en la página www.cofa.org.ar.

El programa permite que la consulta se efectúe tanto por el nombre de la monodroga como por la marca de todos los medicamentos que se comercializan en el país.

La COFA entiende que la utilización de este sistema significa un enorme paso adelante en la jerarquización del ejercicio profesional, al dotar al farmacéutico de una herramienta de indudable valor para el afianzamiento de la atención farmacéutica.

A través de este servicio, se les brindará asistencia inmediata a los pacientes, lo que valorizará la labor profesional, afianzará el modelo de farmacia-establecimiento sanitario que proclaman las Instituciones farmacéuticas y reforzará la integración del farmacéutico como parte del equipo de Salud.

Chile: Se modifica norma que impedía la venta de medicamentos fuera de las farmacias y se busca regular la venta por internet

Editado por Boletín Fármacos

El Ministerio de Salud de Chile dejó sin efecto algunas condiciones contenidas en el oficio 12C/1 del año 1985 que

restringía la venta de medicamentos fuera de las farmacias. Una circular enviada por el Ministerio flexibilizó la norma, eliminando condiciones para la instalación de almacenes farmacéuticos, lo que permitiría una proliferación de estos recintos.

De acuerdo a la responsable de políticas públicas del Ministerio de Salud, Helia Molina, ahora este tipo de recintos se podrán instalar con el sólo requisito de contar con un técnico farmacéutico. “Un almacén farmacéutico es cualquier recinto donde se puedan vender medicamentos. Es un concepto regulado y normado y con características sujetas a fiscalización por la autoridad sanitaria”, explicó Molina, descartando las críticas del Colegio de Químicos Farmacéuticos, que indican que al flexibilizar la norma se producirá una venta indiscriminada de medicamentos [1].

Molina precisó que estos almacenes podrán vender tanto medicamentos de venta bajo receta como aquellos de venta libre.

Al eliminar la restricción para vender medicamentos en lugares que no son farmacias, esta norma podría permitir el ingreso de nuevos actores al mercado. Molina precisó que esta modificación podría beneficiar a los supermercados, que podrían contar con recintos especiales, atendidos por un técnico, donde vender medicamentos.

El Presidente de la Unión de Dueños de Farmacias, Raúl Álvarez, gremio que agrupa a 620 operadores directos de farmacias, declaró: “La instalación de almacenes farmacéuticos está bien en sectores donde no hay recintos de este tipo, pero es una aberración para el sistema actual”. El representante de los dueños agregó que considera que los beneficiados con esta medida serán los laboratorios farmacéuticos, ya que tendrán “una nueva boca” donde enfocar su negocio. “La actividad de los laboratorios ha decaído por la venta de remedios con marca propia de farmacias y ésta es una oportunidad para ellos”, señaló Valenzuela [1].

Para el Presidente del Colegio Químico Farmacéutico, Elmer Torres, “Lo que está detrás de esto es abrir un nuevo canal de ventas de medicamentos, entonces los están tomando como un nuevo producto de comercialización”, indicó Torres, quien además sostuvo que “el Ministerio todavía no ha cuantificado y dimensionado esta derogación de circular, porque no puedo entender que se quiera hacer una reforma de salud y que hoy deroguen la circular para abrir paso a comerciantes y empresarios” [2]. De esta manera, el Colegio Químico Farmacéutico pidió cita con la subsecretaria de Salud Pública, Jeanette Vega Morales, y le enviará una carta a la Ministra de Salud, María Soledad

Barría. En caso de que no exista una respuesta satisfactoria, congregarán a una movilización nacional.

Proyecto de Ley que controla venta por internet

Se trata de un proyecto que reforma el Código Penal y el Sanitario para que se permita a las farmacias vender medicamentos por Internet, siempre que no requieran de receta médica para ser expendidos, y para establecer de manera precisa un tipo penal que sancione la venta de productos farmacéuticos por personas o establecimientos no autorizados, ya sea directamente o de forma indirecta, a través de internet u otros medios telemáticos [3].

El presidente de la Comisión de Salud de la Cámara Baja, diputado Marco Antonio Núñez (PPD), que está promoviendo el tratamiento urgente del proyecto, aclara que no está en contra del comercio de medicamentos por Internet, sino que considera que debe estar regulado de manera que lo realicen las farmacias establecidas, para que

sean fiscalizadas por las autoridades sanitarias correspondientes con el fin de proteger la salud de las personas. La iniciativa otorga a las secretarías ministeriales de salud el rol de controlador en la venta de medicamentos por Internet [3,4].

Referencias:

1. Ministerio permitirá venta de medicamentos fuera de las farmacias, *Diario Financiero* (Chile), 10 de abril de 2008
2. Angélica Baeza Palavecino, Chile: Polémica en sector sanitario por autorización de almacenes farmacéuticos, *La Tercera* (Chile), 9 de abril de 2008.
3. Venta de medicamentos a través de Internet, *Honorable Cámara de Diputados de Chile*, Boletín N° 5794 11
4. Chile: Piden urgencia para proyecto de ley que controla venta de medicamentos por Internet, *La Tercera* (Chile), 25 de febrero de 2008.

Europa

España: Encuesta Nacional de Salud 2006-2007

Datos disponibles en:

<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=%2Ft15/p419&file=inebase&L=0>

La Encuesta Nacional de Salud (ENS) es una investigación que realiza el Instituto Nacional de Salud (INE) en virtud de un acuerdo de colaboración con el Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirigida a las familias, su finalidad principal es obtener datos sobre el estado de salud y los factores determinantes del mismo desde la perspectiva de los ciudadanos.

La muestra de la encuesta 2006-2007 es de 31.300 viviendas distribuidas en 2.236 secciones censales. La encuesta proporciona resultados nacionales y por comunidades autónomas con tablas sobre: estado de salud y accidentalidad, hábitos de vida y utilización de servicios sanitarios.

Sus objetivos específicos son: Proporcionar información sobre la valoración del estado de salud general, física y psíquica, e identificar los principales problemas que sienten los ciudadanos (enfermedades crónicas, dolencias, accidentes, limitaciones para realizar las actividades de la vida diaria); conocer el grado de acceso y utilización de los servicios de salud y sus características; conocer los factores determinantes de la salud: características del medio ambiente (físico y social) y hábitos de vida que suponen riesgo para la salud; realizar el análisis de la salud desde la perspectiva de género; conocer las desigualdades en salud.

El consumo de medicamentos, es una de las dimensiones y determinantes de la salud que se investigan. Se consulta respecto a si la persona ha consumido medicamentos, cuáles ha consumido y cuáles le fueron recetados.

Se investigan sobre medicamentos para el catarro, gripe, garganta, bronquios, dolor, bajar la fiebre, alergia, diarreas, reuma, diabetes, corazón, tensión arterial, bajar el colesterol, bajar de peso, estómago y/o las alteraciones digestivas, antidepresivos y tranquilizantes, antibióticos, estimulantes, píldoras anticonceptivas, hormonas para la menopausia, como así también reconstituyentes como vitaminas, minerales, tónicos, laxantes, productos homeopáticos, productos naturistas. Sobre el consumo de medicamentos homeopáticos y naturales sólo se pregunta si se han consumido.

España: Sólo el 10% de las farmacias ofrece asesoramiento al paciente

Editado por Boletín Fármacos de: *El Mundo* (España), 14 de mayo de 2008.

Según los datos de un estudio, el 90% de los farmacéuticos sólo se limita a la entrega de los productos al cliente, actitud que fomenta que los pacientes no los vean como profesionales de la salud. Realizado en Asturias, la Comunidad Valenciana y Andalucía, el estudio "La Atención Farmacéutica: Perspectiva de médicos, farmacéuticos y pacientes" revela que la atención farmacéutica (AF) es un proceso inmaduro en España, ya que en algunas comunidades su implantación se sitúa entre el 5% y el 10%.

La AF abarca una relación entre farmacéutico y paciente en la que el primero le ofrece un asesoramiento profesional sobre la enfermedad y el tratamiento para prevenir problemas y optimizar la terapia, en definitiva, para mejorar la calidad de vida del enfermo.

Los usuarios perciben al farmacéutico de distinta forma si éste le ofrece una atención u otra, según muestra este trabajo. Aquellos pacientes que sí reciben AF, piensan que su farmacéutico es un profesional que se preocupa por su salud, se involucra, aconseja y les transmite confianza. En cambio, los usuarios que no reciben este tipo de trato consideran que su farmacéutico es simplemente la persona que les da los medicamentos. Aun así, reconocen que son los primeros a los que acuden cuando se encuentran mal, si lo que tienen son síntomas menores.

Todos los encuestados opinan que sería beneficiosa una colaboración más estrecha entre farmacéuticos y médicos de Atención Primaria.

Por su parte, los médicos consultados en este trabajo dicen no conocer qué es la AF. Además, no tienen una valoración positiva del farmacéutico, al no considerarlo, salvo algunas excepciones, un profesional sanitario sino un gestor de su propio negocio. Tanto médicos como farmacéuticos reconocen que la relación entre ellos es nula, aunque la mayoría opina que sería beneficioso para el paciente establecer vínculos de colaboración entre ellos.

De las casi 900 farmacias que se estudiaron en Andalucía, en tan sólo el 5% de ellas se realizaba AF. En el caso de Asturias (donde participaron 113 oficinas), el porcentaje ascendía hasta el 10%, y en la Comunidad Valenciana (donde se estudiaron 333 farmacias) se incrementaba hasta el 11%.

El trabajo, que ha sido desarrollado dentro del Master de Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, tenía por objetivo analizar la implantación y el conocimiento que se tiene de la AF en diferentes comunidades del país.

España: Estudio sobre la comprensión de los prospectos de los medicamentos

Resumido por Boletín Fármacos de: Olga Quintanilla Marfil, No hay grandes avances en la comprensión del prospecto, *El Global* (España), 18 de mayo de 2008.

Desde que el último informe “Evaluación de la comprensión del prospecto de los medicamentos” alertara de que casi un tercio de la población tiene dificultades en la comprensión del prospecto de los medicamentos, la complejidad en la administración de la posología de determinados fármacos se ha incrementado, y a ello se suma la mala interpretación que hacen los pacientes, que afecta a la efectividad del tratamiento.

A pesar de que el 86,45% de la población encuestada en el último informe declaraba leer el prospecto antes de tomarlo, las dificultades de comprensión afectaban a un 29,3% de los mismos.

En este sentido, Mercedes Cepeda, coordinadora de este informe publicado por el Colegio Oficial de Farmacéuticos de Valencia, asegura que el deseo de seguridad ante la toma

de fármacos por parte de la industria es tan grande que “la complejidad a la hora de la lectura del prospecto ha aumentado”.

Sin embargo, Cepeda precisa que, si bien es cierto que algunos medicamentos de uso más frecuente o con menos efectos secundarios se han simplificado, “en la gran mayoría de los medicamentos administraciones de posología son complejísimo porque la industria tiene que cubrirse las espaldas”.

Ahora el deseo de información se ha incrementado, ya que el paciente quiere estar más informado sobre el medicamento que tiene que tomar y sus motivos. “El problema surge cuando leen el prospecto por curiosidad, pero estar bien informado no es sinónimo de estar bien formado para poder asumir toda la información del prospecto en términos médicos o farmacocinéticos”, explica Cepeda.

A este respecto, añade que “los pacientes exigen que se les expliquen las cosas con vocablos simplistas pero, por mal que nos pese, ni en términos jurídicos o médicos desde el punto de vista de la química es posible dar una información más vulgar”. Así, este informe recoge que ante las dudas de administración de un fármaco, el 43% lo mira en el prospecto, el 31% le pregunta al médico, el 24% al farmacéutico y el 17% consulta a dos o a tres a la vez.

Según Cepeda, si el paciente razona sobre la lectura del prospecto, “el 10% de los mismos podrá comprender lo que se dice y podrá estar de acuerdo pero la mayoría lo interpreta negativamente. De ahí se derivará que la efectividad del tratamiento oscile entre el 50 y el 100%, máxime cuando existan interacciones con los alimentos”. “El paciente demanda información sobre el medicamento pero no está preparado para asumir tanta cantidad de datos. Esta transferencia informativa debe darse entre el médico y el paciente o entre éste y el farmacéutico”, asevera Cepeda, quien apunta en este estudio que los menores de 34 y 49 años son los que más información demandan en general sobre los medicamentos y su administración.

Por este motivo, reconoce que la falta de una “interpretación lógica del seguimiento farmacológico” del paciente por parte de los farmacéuticos impide estar atento a todos los efectos secundarios derivados de interacciones lo que evitaría “mandar pacientes al hospital”. Así este estudio recoge que el 40% desconoce el término interacciones.

En relación con los medicamentos y la ingesta de alimentos, este informe apunta que un 62% no sabe que tomar un medicamento antes de las comidas significa como mínimo media hora antes.

El presidente del COF de Valencia, Javier Climent, afirma que “la salud del paciente mejora notablemente cuando el farmacéutico instruye adecuadamente al paciente para el uso de dispositivos de aplicación”. Así ha ocurrido con los dispositivos de administración de insulina que han provocado “un problema de comprensión entre los pacientes

diabéticos, ya que antes ésta la inyectaban los enfermeros pero ahora, deben hacerlo ellos mismos”.

España: Documento de consenso sobre síntomas y tratamiento de la patología digestiva

Editado por Boletín Fármacos de: SEMERGEN y SEFAC elaboran el primer documento de consenso sobre síntomas y tratamiento de la patología digestiva, *Europa Press*, 5 de junio de 2008

El documento elaborado por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN) y la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) se ha centrado en patologías como la acidez gástrica puntual, la hernia de hiato y la úlcera péptica, y se han definido tanto las causas y la clasificación, como la descripción de los síntomas y tratamientos. Además, por otro lado se ha concentrado en las pautas para la dispensación activa y el seguimiento farmacoterapéutico, la recopilación de interacciones medicamentosas y los consejos higiénico-dietéticos.

El Dr. Enrique Peña, de SEMERGEN, señaló que “los pacientes con problemas gástricos suelen acudir a la farmacia ante los primeros síntomas -habitualmente acidez, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, flatulencias, o combinaciones variadas de todos ellos- que no suelen considerar tan graves como para dirigirse al médico de Atención Primaria. De ahí que en la farmacia se pueda detectar el riesgo de una patología importante que requiera atención médica”.

“Es importante que este profesional haga una evaluación del paciente a través de preguntas dirigidas a detectar el problema y, posteriormente, recomendarle la consulta al médico de Atención Primaria o bien dispensarle un fármaco que sea eficaz frente a su trastorno”, añadió el experto.

Por parte de la oficina de farmacia, Gómez destacó que la conveniencia de unificar criterios para conseguir la mejor atención médica y farmacéutica posible al paciente parte de que “la patología gástrica es uno de los motivos de consulta más frecuente en la farmacia, a la vez que recibimos muchas prescripciones médicas sobre este tipo de patologías o su prevención”. “Además, en la patología digestiva suele haber mucha automedicación por parte del paciente, y es importante tener unos criterios claros y adecuados de actuación”, añadió.

España: Sefac crea un comité asesor de farmacias

Editado por Boletín Fármacos de: Sefac crea un comité asesor formado por doce personalidades de la Sanidad y la Farmacia española, *Nota de Prensa SEFAC*, 14 de mayo de 2008.

La Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (Sefac) ha creado, por acuerdo unánime de su Junta Directiva, un Comité Asesor que estará compuesto por doce

personalidades de distintos ámbitos de la Sanidad en general y de la Farmacia en particular y cuyas funciones serán marcar a la Junta Directiva de la Sociedad tendencias u orientaciones en materia científica y profesional que la ayuden a establecer cada año las líneas estratégicas de su plan de acción y a identificar asuntos de importancia para la profesión farmacéutica sobre los que conviene trabajar o actuar en el corto, medio y largo plazo.

Este comité se reunirá como norma general una vez al año en una jornada de reflexión interna de la que emanará un documento de recomendaciones que posteriormente la Junta Directiva analizará y utilizará para diseñar el plan de acción del año siguiente. En esta jornada también se ayudará a crear, a través del debate entre los miembros del comité, cuerpo de doctrina para Sefac sobre determinados asuntos científicos relevantes y sobre los que Sefac debería tener una opinión como sociedad.

El primer Comité Asesor de Sefac se compone de doce personas, consensuadas por la Junta Directiva de Sefac a propuesta de su presidente, que ya han aceptado la invitación a formar parte del mismo, y que han sido propuestas por su prestigio y profundo conocimiento de la Sanidad en general y/o la farmacia comunitaria en particular.

El público europeo tiene más expectativas de la farmacia

Traducido por Boletín Fármacos de: Universidad de Londres - Facultad de Farmacia, *The European public has greater expectations of pharmacy*, 28 de diciembre 2007.

Disponible en:

<http://www.pharmacy.ac.uk/expectations.html>

Un informe publicado el 28 de diciembre de 2007 (*Greater Expectations - Pharmacy Based Health Care - The Future for Europe? [a]*) señala que el 64% de los europeos (de una muestra de 6.000 entrevistas en seis países) piensan que las farmacias comunitarias deberían desarrollar programas y convertirse en una alternativa a la consulta médica; esto permitiría tener más opciones de lugares a donde acudir para recibir las recomendaciones y el tratamiento de problemas de salud frecuentes. Polonia y el Reino Unido son los países donde hay mayor apoyo para este tipo de iniciativa; en estos dos países más del 75% de la población dijo que las farmacias deberían desarrollarse como alternativas a la consulta médica.

Además, el 68% de los entrevistados en el Reino Unido y el 67% de los entrevistados en Polonia piensan que sería bueno que los farmacéuticos pudieran prescribir una amplia gama de medicamentos de venta con receta sin que el paciente tenga que acudir al médico. En cambio, en Francia y Alemania solo el 40% están a favor de esta iniciativa.

El Profesor Taylor, uno de los autores del informe dijo “tradicionalmente, los farmacéuticos han revisado si había algún problema con la prescripción o con la seguridad del medicamento, han entregado el medicamento y han tratado

problemas de salud de poca importancia. Ahora se presentan otras oportunidades importantes para las farmacias comunitarias, como la provisión de servicios de salud, especialmente para apoyar a los individuos que quieren permanecer sanos en la edad adulta”.

“Los cuidados modernos que pueden ofrecer las farmacias van más allá de ayudar al paciente a recuperarse de las comilonas o de los excesos en el consumo de alcohol durante la noche vieja. Los que toman decisiones (como Lord Darzi en el NHS) tienen que tener en cuenta el valor creciente de las farmacias comunitarias como recursos para la clínica, y tienen que conocer las medidas necesarias que hay que tomar para que las farmacias puedan ampliar sus futuras contribuciones a la prestación de servicios de salud”.

Otros hallazgos del estudio de la escuela de farmacia de la Universidad de Londres son:

- El público piensa que la falsificación de los medicamentos es un peligro creciente. El miedo a la falsificación de los medicamentos está erosionando la confianza del público en muchas partes de la Unión Europea. En Alemania, el 86% de los entrevistados piensan que la falsificación de los medicamentos es un peligro creciente. En Grecia también hay gran preocupación. En Grecia las autoridades están exigiendo precios bajos para los medicamentos protegidos por patente que se producen en Inglaterra y por otras compañías innovadoras. Sin embargo el sistema de salud griego no exige la prescripción de genéricos, ni permite que los farmacéuticos sustituyan los productos de marca caros por productos genéricos. Según este informe, en Grecia es frecuente que los pacientes y otros realicen pagos cuestionables a los médicos. El informe dice que hay que prestar atención al impacto que las políticas, en países como Grecia, pueden tener en el abastecimiento e investigación de medicamentos en la región europea.
- Para que las farmacias puedan prestar servicios de salud mejores y más rápidos, los pacientes tienen que permitir que los farmacéuticos puedan acceder al historial médico. En Europa se están desarrollando sistemas para que las historias de los pacientes estén disponibles en forma electrónica. Esto debería servir para ampliar las opciones del paciente y permitir que reciba tratamiento cuando y donde quiera; y además permitiría que los farmacéuticos comunitarios se involucrasen en el tratamiento de forma más integrada. Sin embargo, se ha avanzado muy lentamente, en parte porque hay tensiones profesionales y preocupación por la confidencialidad de la información. Este informe menciona que en Suecia se enfatiza la necesidad de obtener el consentimiento informado de los pacientes. Se concluye que deberían ser los usuarios del sistema y no los proveedores de salud los que tengan el control de quien puede acceder a su historial médico.

Otros temas que se discuten en el informe de la escuela de farmacia sobre el análisis del desarrollo de la atención farmacéutica en Europa son:

- Aumentar el rango de medicamentos de venta solo en farmacia para el tratamiento de problemas frecuentes como la hipertensión.
- La transmisión electrónica de las recetas a los centros donde pueden dispensar los medicamentos directamente al hogar de los pacientes.
- Cambios de la regulación europea respecto a la propiedad de las farmacias que tienen como objetivo promover la competencia.
- La inclusión de incentivos financieros para promover que los médicos trabajen con los farmacéuticos comunitarios.

Las aseguradoras alemanas han sido especialmente innovadoras en esta área. El informe de la facultad de farmacia sugiere que el Reino Unido podría aprender de la experiencia alemana, a pesar de que el NHS es líder europeo en el desarrollo de la atención farmacéutica en la comunidad. El profesor Taylor comentó “los hospitales, centros de atención primaria y los farmacéuticos comunitarios están desarrollando nuevas estrategias de trabajo conjunto para responder mejor a la demanda de servicios de salud. La industria farmacéutica también se está sufriendo una transformación profunda”.

“Para contribuir mejor a la salud pública es importante que los proveedores de servicios de salud y los que dispensan productos como medicamentos aprendan a respetar las contribuciones que cada uno aporta al sistema. Los farmacéuticos comunitarios tienen que reconocerse no solo como guardianes de la prescripción y la seguridad de los medicamentos sino también como proveedores importantes de servicios de salud. Los farmacéuticos británicos deberían hacer todo lo posible para apoyar a los médicos de atención primaria, que son los más importantes en el éxito del NHS”

Nota de los editores:

- a. El informe está disponible en inglés en: http://www.pharmacy.ac.uk/fileadmin/documents/News/Greater_Expectations_web_edition.pdf (41 pág.)

Hay que definir un rol más amplio para los farmacéuticos

Traducido por Boletín Fármacos de: David Taylor, A wider role for pharmacists needs to be defined, *The Guardian*, 23 de abril de 2008.

Disponible en: <http://www.guardian.co.uk/society/2008/apr/23/health.nhs4>

El informe blanco sobre la Farmacia en Inglaterra compila una serie de propuestas para que los farmacéuticos del sistema nacional de salud (NHS), especialmente los que trabajan en farmacias comunitarias, puedan contribuir mejor a la prestación de los servicios de salud y a mejorar la salud pública [a]. Mis colegas y yo hicimos comentarios parecidos en el informe para Europa *Greater Expectations* [b].

Los críticos dicen que es más de lo mismo y que en la práctica no hay cambios. Uno de los problemas es que los comisionados, los grupos de atención primaria (primay care trusts –PCTs) y los otros grupos responsables de financiar los servicios de salud en cada una de las localidades han sido renuentes a invertir recursos para el desarrollo de servicios de salud comunitarios en las farmacias. Si los PCTs no invierten en donde el ministro de salud ha puesto sus esperanzas, lo que se expresa en este informe no se hará realidad.

Otro tema que preocupa es mantener la integridad de la historia clínica de los pacientes y la calidad de la relación entre los médicos de atención primaria y los farmacéuticos comunitarios. Los líderes de grupos como el Royal College of General Practitioners han advertido que los “farmacéuticos no son médicos”: a pesar de que deben saber mucho sobre medicamentos no han sido entrenados para diagnosticar y en algunos contextos pueden no tener las habilidades clínicas y otras habilidades necesarias para tratar la enfermedad y acompañar los procesos de cambio de comportamiento.

Se debe prestar atención a estos elementos – así como al hecho de que para muchos pacientes, la medicina general es la parte más importante del NHS. Cualquier intervención podría ser contraproducente si redujera el acceso de los pacientes a su médico de cabecera de confianza cuando necesitan la ayuda que solo los médicos competentes pueden proveer. Sin embargo, si se implementasen adecuadamente, las propuestas del informe blanco no serían una amenaza para la relación que las personas mayores y las más enfermas tienen con sus médicos y que tanto valoran. Más bien complementarían las acciones de los médicos de atención primaria al fortalecer la primera línea de apoyo profesional cuando los pacientes están en fase de autocuidado independiente. Esto permitiría que los médicos de atención primaria trabajasen con los pacientes que necesitan cuidados más intensivos.

En relación a los programas que las farmacias van a ir ofreciendo incrementalmente para la enfermedad vascular, otros riesgos a la salud, y en los estadios iniciales de enfermedad, se espera que estos programas también reduzcan más que aumenten la carga de los médicos. Para ello los farmacéuticos tienen que ir más allá de simplemente monitorear, es decir, deben proveer recomendaciones y tratamientos cuando puedan hacerlo de forma segura y costo-efectiva.

Algunos tradicionalistas dicen que solo los médicos pueden ayudar a la gente a aceptar que van a tener que vivir con amenazas como la hipertensión o la diabetes tipo 2, o que son los únicos que pueden prescribir para esas enfermedades. Contra esta afirmación está la cantidad de retos que la gente tiene que enfrentar en sus vidas diarias; estas personas ya son responsables por el consumo de grandes volúmenes de alimentos potencialmente tóxicos, alcohol y tabaco, y por el ejercicio que hacen o dejan de hacer. Desde esta perspectiva, la normalización de las relaciones en el sistema de salud al extender el papel de los farmacéuticos puede percibirse como un paso importante para ayudar a la población moderna a vivir sano en medio de la abundancia, en lugar de en la pobreza material del pasado.

Es más, tal como reconoce el informe blanco, las dificultades para integrar la historia clínica pueden superarse si existe la voluntad política de permitir que los farmacéuticos accedan a las historias electrónicas que tiene el NHS. Las barreras financieras para ampliar el papel de las farmacias en la prestación de servicios de salud también pueden superarse si los que son responsables de la distribución de recursos lo desean, al igual que en los próximos 10 años se podría mejorar progresivamente la habilidad clínica de los farmacéuticos a través de reformas en la formación universitaria y continuada.

En conclusión, mejorar la salud de la comunidad facilitando que los farmacéuticos cumplan con mayores expectativas es un objetivo alcanzable, siempre y cuando los líderes del sector salud y los farmacéuticos así lo deseen.

Nota de los editores:

- a. El informe del NHS titulado “Pharmacy in England: Building on strengths - delivering the future. White paper” está disponible en inglés en: <http://www.official-documents.gov.uk/document/cm73/7341/7341.pdf> (141 pág.)
- b. El informe “Greater Expectations - Pharmacy Based Health Care –The Future for Europe?” está disponible en inglés en: http://www.pharmacy.ac.uk/fileadmin/documents/News/Greater_Expectations_web_edition.pdf (41 pág.). Recomendamos ver “El público europeo tiene más expectativas de la farmacia” en esta misma Sección, que es un resumen de dicho informe.

Estados Unidos

Aumenta el consumo de medicamentos

Traducido por Boletín Fármacos de: Americans Taking Prescription Drugs in Greater Numbers, *The Associated Press / New York Times*, 14 de mayo de 2008.

Según un estudio, por primera vez parecería que más de la mitad de los estadounidenses están consumiendo

regularmente medicamentos de venta con receta para problemas de salud crónicos.

Los medicamentos que más se consumen son para bajar los niveles de presión arterial y de colesterol, y para problemas relacionados con enfermedad cardíaca, obesidad y diabetes.

Medco Health Solutions Inc, la agencia que maneja los programas de medicamentos para el 20% de los estadounidenses, recopiló esta información el año pasado.

Según los expertos, esta información refleja el deterioro de la salud pública, la mayor disponibilidad de mejores medicamentos para enfermedades crónicas, y que los médicos están tratando a estos pacientes de forma más agresiva. Por ejemplo, ahora hay más personas recibiendo tratamiento para la hipertensión e hipocolesterolemiantes porque los necesitan, dijo el Dr. Daniel W. Jones, Presidente de la Sociedad Americana de Cardiología. Además, la industria farmacéutica está haciendo propaganda de forma incansable. Como es poco probable que estos dos factores cambien, los médicos piensan que la proporción de americanos que consumen medicamentos para enfermedades crónicas seguirá aumentando.

El Dr. Jones, cardiólogo y decano de la escuela de medicina de la Universidad de Mississippi, predijo “si no cambiamos la forma como manejamos la salud en este país... las cosas van a empeorar en lugar de mejorar”.

Los estadounidenses compran muchos más medicamentos per cápita que los residentes de cualquier otro país; pero no se sabe como las recetas que reciben los estadounidenses se comparan con las de otros países. Por ejemplo, no hay información comparativa con lo que sucede en Europa.

Los datos de Medco muestran que el año pasado, el 51% de los niños y adultos estadounidenses estaban tomando al menos un medicamento de venta con receta para un problema crónico. Durante los cuatro años anteriores había sido el 50% y en el 2001 el 47%. La mayoría de los medicamentos hay que tomarlos cada día pero algunos de ellos se consumen con menor frecuencia.

La compañía revisó las recetas que se emitieron entre 2001 y 2007 a una muestra representativa de 2,5 millones de clientes, desde recién nacidos a población adulta mayor.

El consumo de medicamentos para enfermedades crónicas se observa en todos los grupos de edad:

- Casi dos terceras partes de las mujeres mayores de 20 años.
- El 25% de los niños y adolescentes
- El 52% de los hombres adultos
- El 75% de los mayores de 64 años

Entre los adultos mayores, el 28% de las mujeres y casi el 22% de los hombres toman como mínimo cinco medicamentos de forma regular.

Karen Waller de Paterson, NJ, toma 18 medicamentos de venta con receta diariamente para la presión arterial, la diabetes, el dolor crónico de espalda y hombro, el asma, y la fibromialgia. “De la única manera que puedo seguir el tratamiento sin enloquecer es utilizando cajas de medicamentos” para organizar los medicamentos que tomo por la mañana y por la noche, dijo Walker, una enfermera de

57 años que trabaja tiempo completo en una clínica para el VIH. Su marido Charles, de 69 años guarda sus medicamentos ordenados en un bureau: cuatro pastillas para la artritis y la enfermedad cardiaca, y dos inhaladores para los problemas respiratorios.

El Dr. Robert Epstein, director médico en Franklin Lakes, NJ, donde está Medco, dijo que esta información contiene buenas y malas noticias. “Honestamente, mucho se relaciona con la obesidad”, dijo. “Nos hemos convertido en una cultura sedentaria y es más fácil tomar una pastilla” que hacer ejercicio o seguir una dieta, aclaró. Por otra parte, los investigadores han convertido a las enfermedades que solían matarnos en enfermedades crónicas, incluyendo el sida, algunos cánceres, hemofilia y anemia drepanocítica.

Epstein notó que el mayor aumento en el consumo de medicamentos se había dado en el grupo de edad entre 20 y 44 años, donde aumentó en un 20% en seis años. Esto se debía al aumento del uso de medicamentos para la depresión, diabetes, asma, trastorno de la atención y convulsiones.

El uso de antidepresivos aumentó de forma especial entre los adolescentes y las mujeres en edad de trabajar. Los médicos lo atribuyen al aumento del estrés en la vida diaria y a que, tanto los médicos de familia como los pediatras, se sienten más cómodos recetando los antidepresivos nuevos que antes.

El Dr. Sydney Wolfe del grupo de investigación en salud de Public Citizen, dijo que el aumento en el uso de medicamentos se debe en parte a que los medicamentos sobre los que se hace más propaganda son para problemas crónicos, así los pacientes los toman por el resto de su vida. También culpa a los médicos de no pasar suficiente tiempo para ayudar a los pacientes a perder peso y hacer otros cambios de comportamiento antes de escribir una receta.

El estudio resalta un aumento del uso de medicamentos para tratar la obesidad infantil y otros problemas de salud que antes se habían considerado propios de la población adulta. Medco estima que hay 1,2 millones de niños americanos que toman medicamentos para la diabetes tipo 2, problemas de insomnio y de digestión, como la acidez.

El Dr. Jones, de la sociedad de cardiología, dijo “un asunto que preocupa mucho es que los niños han subido mucho de peso, y por lo tanto vamos a tener un mayor número de adultos que desarrollará hipertensión, hipercolesterolemia y diabetes en edades más tempranas.”

El Dr. Richard Gorman, de la academia americana de pediatría y experto en medicamentos para niños, dijo que cada día más niños están tomando medicamentos para problemas de salud propios de la edad adulta, en parte porque la industria provee presentaciones pediátricas, versiones en líquido, o como mínimo información para determinar la dosis adecuada para los niños.

El estudio de Medco documentó que entre 2001 y 2007 el medicamento más consumido por niños y niñas menores de 10 años pasó de ser un antialérgico a ser un antiasmático. Gorman explicó que esto se debe a que durante la última década se ha pasado de tratar los episodios de exacerbación del asma a utilizar inhalaciones de esteroides en forma regular para impedir las exacerbaciones y las hospitalizaciones.

Estudio revela fracaso de Vytorin y Zetia para colesterol

Editado por Boletín Fármacos de: Marilyn Marchione, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 30 de marzo de 2008.

Los resultados completos de un estudio con Vytorin (ezetimibe / simvastatina) [a], un medicamento utilizado para reducir el colesterol, asombró a los médicos porque no mejoró el estado de los pacientes cardíacos a pesar de reducir tres factores de riesgo cruciales.

El uso de Vytorin (simvastatina+ezetimibe) y de Zetia (ezetimibe) probablemente se reducirá una vez que se publiquen los resultados, y habrá preguntas sobre por qué los fabricantes tardaron casi dos años en divulgar los resultados [b].

“Muchos pensábamos que habría algún beneficio”, dijo el Dr. Roger Blumenthal, cardiólogo de la Universidad Johns Hopkins y vocero de la Asociación Cardiológica Estadounidense.

Muchos médicos recetaban Vytorin sin ensayar medicamentos anteriores, de eficacia probada, como aconsejan las directrices. El mensaje crucial del estudio es que “eso no se debe hacer”, dijo Blumenthal.

Desde hace mucho, los médicos se concentran en la reducción del LDL, o colesterol malo, para prevenir las enfermedades cardíacas. Las estatinas, como el Zocor (simvastatina) de Merck & Co, que recientemente apareció en su forma genérica, lo hacen, lo mismo que la niacina, los fibratos y otros medicamentos.

Vytorin, que apareció en 2004, combina Zocor (simvastatina) con el Zetia (ezetimibe) de Schering-Plough Corp., que salió a la venta en 2002 y ataca el colesterol de otra manera.

El estudio ensayó si Vytorin era más eficaz que Zocor para limitar la acumulación de placa en las arterias de 720 pacientes a los que un trastorno genético les provocaba un colesterol altísimo.

Los resultados demuestran que el medicamento “no dio resultados... cero. Ningún subgrupo ni segmento reveló un beneficio agregado” en cuanto a reducción de la placa, dijo el Dr. John Kastelein, quien dirigió el estudio.

Los resultados primero fueron presentados en una conferencia del Colegio Estadounidense de Cardiólogos en

Chicago y luego publicados en edición electrónica por el *New England Journal of Medicine*.

Nota de los editores:

- a. Hace referencia a: “Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia”, Kastelein JJP et al., *NEJM* 2008;358(14):1431-1443. El artículo completo se puede consultar en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa080074?query=TOC>
- b. Recomendamos ver: “Ezetimibe: Cardiólogos cuestionan el atraso en la publicación de la información sobre hipocolesterolemiantes” y “El Congreso estudia los resultados de un ensayo con medicamentos para el colesterol (ezetimibe)” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2008;11(1); como así también “Nuevos cuestionamientos entorno al tratamiento del colesterol” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2008;11(1).

Diabetes: Detienen un estudio por muertes

The New York Times / La Nación, 8 de febrero de 2008.

Traducción de Gina Kolata.

Durante décadas, los investigadores creyeron que si las personas con diabetes reducían su glucemia a niveles normales no estarían en riesgo de morir del corazón. Pero un estudio en más de 10.000 personas de edad mediana y mayores con diabetes tipo 2 encontró que hacer bajar el azúcar en sangre en realidad aumentaba su riesgo de muerte, informó un equipo de científicos.

Los investigadores anunciaron que debieron detener abruptamente parte del estudio, cuyos sorprendentes resultados ponen en tela de juicio cómo debería tratarse esta enfermedad que afecta a cientos de millones de personas.

Los investigadores del estudio enfatizaron que los pacientes deben consultar con sus médicos antes de cambiar la medicación que reciben.

Entre los participantes en el estudio que fueron asignados al azar a reducir su glucemia a niveles prácticamente normales hubo 54 muertes más que en el grupo que fue controlado menos rígidamente. Los pacientes estuvieron cuatro años en promedio en el estudio cuando los científicos decidieron detener el ala que reducía drásticamente su glucemia y poner a todos en un régimen menos intenso.

Estos resultados no significan que el nivel de azúcar en sangre carezca de significado. Niveles bajos de glucemia pueden proteger contra enfermedades renales, ceguera y amputaciones, pero los hallazgos inyectan un elemento de incertidumbre en lo que ha sido hasta ahora un dogma - cuanto más bajo estén los niveles de glucemia mejor y hacerlos descender a los índices normales salva vidas.

Los expertos están asombrados

“Es confuso e inquietante lo que ocurrió”, dijo el Dr. James Dove, Presidente del Colegio Americano de Cardiología. “Durante 50 años hemos hablado de bajar el azúcar sanguíneo al máximo. Toda la literatura sugiere que es lo correcto”, agregó. El Dr. Irl Hirsch, de la Universidad de Washington, dijo que sería difícil explicarles los resultados del estudio a algunos pacientes que pasaron años haciendo un enorme esfuerzo para hacer descender y mantener baja su glucemia. “Será similar a lo que sintieron muchas mujeres cuando escucharon que había novedades acerca del estrógeno”, dijo Hirsch.

Hirsch agregó que organizaciones como la Asociación Americana de Diabetes estarían perplejas. Sus guías instan a hacer bajar los niveles de glucemia tan cerca de lo normal como sea posible. Y algunas compañías de seguros les pagan extra a sus médicos si sus pacientes diabéticos logran niveles muy bajos de glucemia.

A pesar de que la mayoría suponía que era mejor tener niveles bajos de glucemia, nadie lo había probado. De modo que el estudio se preguntó si esto protegería contra la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2, la forma que afecta al 95% de la gente que tiene la enfermedad.

Los pacientes fueron asignados al azar a uno de tres tipos de tratamientos: uno que comparaba la intensidad del control de la glucemia, otro que controlaba la intensidad del control del colesterol y el tercero, que comparaba la intensidad del control de la presión sanguínea. La segunda y la tercera parte del ensayo continúan.

La mayoría de las muertes fue por ataques cardíacos, pero las causas de la mayor mortalidad son pura especulación. Podría ser que los pacientes hayan sufrido las consecuencias de tomar muchos fármacos. O que redujeran su glucemia demasiado rápido. ¿Habrá que flexibilizar las metas? Por ahora, nadie lo sabe.

Generales

Está de acuerdo, ¿no?

Traducido por Boletín Fármacos de: Iheanacho I (editor), You do agree, don't you? Drug and Therapeutics Bulletin, *BMJ* 2008; 336:894,

Disponible en:

<http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/336/7649/894-a>

Era una buena idea y todavía lo sigue siendo, pero algo sucede con el término “concordancia” cuando se utiliza en la práctica clínica. Este término se introdujo para modernizar la forma en que se presentan y discuten las recomendaciones y tratamientos médicos, y como los médicos y sus pacientes toman decisiones respecto a la conducta a seguir. Desgraciadamente es un término que sigue siendo mal interpretado y mal utilizado.

El término “concordancia” retaba al modelo tradicional de prestación de servicios de salud, donde el profesional impone el tratamiento y se espera que el paciente lo acepte sin quejarse y sin cuestionarlo. En ese escenario se consideraba que una de las razones más importantes de fracaso terapéutico era la falta de seguimiento de las recomendaciones médicas por parte del paciente. Si bien este razonamiento puede tener su atractivo, el concepto de “seguimiento del tratamiento médico” tenía serios problemas, incluso en un momento en que se esperaba que el médico viera a los pacientes aunque solo se les escuchara cuando relataban sus síntomas o le expresaban su eterna gratitud.

Es por eso que entre los entendidos el término “seguimiento del tratamiento” (*compliance*) empezó a evadirse y se sustituyó por adherencia (*adherence*). Cuando se utiliza el término adherencia se quiere indicar que los pacientes seguirán las recomendaciones que han consensuado con los profesionales de la salud. Adherencia no tiene la connotación tan negativa del término “seguimiento del

tratamiento” pero no capta algunas de las ideas importantes que se incluyen en la palabra concordancia.

Misoprostol en países de escasos recursos: Es barato y efectivo, pero su disponibilidad está restringida

Traducido por Boletín Fármacos de: Bergström S, Aronsson A, Misoprostol in resource poor countries: Is cheap and effective, yet its availability remains restricted, *BMJ* 2008;336:1032.

Recientemente se ha publicado una guía para el uso de misoprostol en la salud reproductiva de la mujer [1]. Esta guía resalta la importancia de misoprostol para indicaciones clínicas específicas en obstetricia y ginecología, a pesar de la marcada ausencia de propaganda que le han hecho los productores. El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1, que es efectiva, barata y segura cuando se utiliza en varias indicaciones obstétricas y ginecológicas [2]. Rara vez un medicamento puede salvar decenas de miles de vidas a madres, especialmente en los países más pobres del mundo.

La acción uterotónica del misoprostol se descubrió como efecto secundario de la indicación para la que se pensaba utilizar: el tratamiento de la úlcera péptica [3]. Durante más de 20 años ha llamado la atención de los obstetras y ginecólogos, a pesar de que el dueño de la patente se rehúsa a reconocer el tremendo valor que puede tener para las mujeres que residen en los países más pobres. Este rechazo parece relacionarse a que este medicamento ha sido ampliamente utilizado para inducir el aborto. Las amenazas de los grupos contra el aborto de realizar boicots han impedido que se haga propaganda para su utilización en ginecología.

Las propiedades uterotónicas del misoprostol pueden reducir la mortalidad de dos formas. Por una parte, el medicamento puede utilizarse para reducir los embarazos no deseados [4]. En segundo lugar, pueden reducir el riesgo de hemorragia postparto que pone en peligro la vida [5]. El 15% de las muertes maternas que ocurren en el mundo se deben a abortos inseguros [6], y el 30% de deben a hemorragia postparto [7].

En el mundo se interrumpen anualmente 42 millones de embarazos. Entre otras razones por falta de acceso a información adecuada o por fallos en la contracepción. Aunque todos los hombres y mujeres utilizasen la contracepción perfectamente, cada año habría seis millones de embarazos no deseados [8].

Los abortos inseguros se estima que matan a 67.000 mujeres anualmente [6]. Además, cinco millones de mujeres sufren invalidez permanente o temporal como resultado de las complicaciones de los abortos inseguros, incluyendo hemorragias, sepsis, peritonitis, trauma de cuello uterino, vagina, útero y órganos abdominales [8]. Estas complicaciones son totalmente prevenibles si los abortos se realizan de forma segura.

El aborto inducido se asocia a morbilidad mínima y tiene muy poco riesgo de ocasionar la muerte cuando lo realizan profesionales de salud bien entrenados, con equipos adecuados, utilizando la técnica correcta y en condiciones de higiene adecuadas [9]. El misoprostol puede utilizarse para el aborto médico, para estimular la madurez del cuello uterino antes del aborto quirúrgico, la evacuación del útero por razones médicas múltiples, incluyendo el aborto incompleto o el aborto retenido. Se puede utilizar en forma oral, sublingual o vaginal [1].

La primera causa de hemorragia postparto es la atonía uterina, que puede prevenirse con medicamentos uterotónicos convencionales. El medicamento de elección es la oxitocina pero pocas veces está disponible fuera del hospital. Un ensayo clínico controlado en una comunidad de escasos recursos documentó que el misoprostol es efectivo en la prevención de la hemorragia postparto durante en el manejo activo del tercer estadio del parto. Sin embargo, esto no es el tratamiento estándar en esas comunidades [5].

Como la oxitocina por vía parenteral no está disponible en lugares de bajos recursos es importante que se pueda acceder a otras alternativas terapéuticas. En Angola se ha ensayado la utilización de oxitocina en jeringas pre-llenadas desechables (UniJect), pero precisan refrigeración y son más adecuadas para uso hospitalario [10]. Por estas razones, el misoprostol es muy prometedor en la prevención de la hemorragia postparto, pero no eliminará completamente una hemorragia postparto abundante.

El misoprostol es barato y efectivo para terminar los embarazos no deseados y prevenir la hemorragia postparto que podría ocasionar la muerte. Tiene la ventaja de permanecer estable con el calor y no precisa ser inyectado, puede tomarse por vía oral, sublingual o vaginal. Es trágico

que por la resistencia de los laboratorios que fabrican el medicamento no se haya convertido en un medicamento esencial en muchos países, aunque sí esta disponible en el mercado negro. Cuando caduque la patente en el mercado global podría mejorar su disponibilidad entre las mujeres más pobres de los países más pobres.

Referencias:

1. Weeks A, Faúndes A. Misoprostol in obstetrics and gynaecology. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:156-9.
2. Shaw D. Misoprostol for reproductive health: dosage recommendations. *Int J Gynecol Obstet* 2007;99:155.
3. Garris RE, Kirkwood CF. Misoprostol: a prostaglandin E1 analogue. *Clin Pharm* 1989;8:627-44.
4. Von Hertzen H, Piaggio G, Huong NT, Arustamyan K, Cabezas M, Khomassuridze A, et al. Efficacy of two intervals and two routes of administration of misoprostol for termination of early pregnancy: a randomised controlled equivalence trial. *Lancet* 2007;369:1938-46.
5. Derman RJ, Kodkany BS, Goudar SS, Geller SE, Naik VA, Bellad MB, et al. Oral misoprostol in preventing postpartum haemorrhage in resource-poor communities: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006;368:1248-53.
6. Guttmacher Institute, WHO. Facts on induced abortion worldwide. 2007. www.guttmacher.org/pubs/fb_IAW.html.
7. WHO. Maternal mortality in 2005. 2007. www.unfpa.org/publications/detail.cfm?ID=343.
8. Grimes D, Benson J, Singh S, Romero M, Ganatra B, Okonofua FE, et al. Unsafe abortion: the preventable pandemic. *Lancet* 2006;368:1908-19.
9. WHO. Safe abortion. Technical and policy guidance for health systems. 2003. www.who.int/reproductive-health/publications/safe_abortion/.
10. Strand RT, da Silva F, Jangsten E, Bergström S. Postpartum haemorrhage: a prospective, comparative study in Angola using a new disposable device for oxytocin administration. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:1-6.

Persiste riesgo de cáncer tras terapia hormonal

Tanner L, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 5 de marzo de 2008.

El primer seguimiento de un famoso estudio sobre el uso de hormonas tras la menopausia muestra que los problemas cardiacos ligados a las píldoras parecen desaparecer cuando las mujeres dejan de tomarlas, aunque aparecen nuevos y sorprendentes riesgos de cáncer.

Que los problemas cardiacos asociados con las hormonas probablemente no sean permanentes son buenas noticias para millones de mujeres que dejaron de tomarlas después de que el estudio del gobierno se interrumpiera hace seis años debido a los riesgos cardiacos y de cáncer de seno.

Pero nuevos riesgos de otros tipos de cáncer, particularmente del pulmón, en mujeres que habían tomado

píldoras de estrógeno-progesterona por unos cinco años dejaron intrigados a los investigadores y a expertos.

Estos riesgos “fueron totalmente inesperados”, dijo el doctor Gerardo Heiss de la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, principal autor del análisis de seguimiento.

El análisis se centró en la salud de las participantes durante los primeros dos o tres años tras el fin del estudio. En ese tiempo, las que habían tomado hormonas pero dejaron de hacerlo tenían 24% más probabilidades de desarrollar cáncer que las mujeres que tomaron placebos en el transcurso del estudio.

“Todavía hay mucha incertidumbre sobre la causa del aumento en el riesgo de cáncer”, dijo la coautora del análisis, la Dra. JoAnn Manson, jefa de medicina preventiva en el Hospital de Mujeres de Harvard.

Los cánceres incluían tumores de seno, que también se producían con más frecuencia entre las que usaron hormonas durante el estudio.

Los investigadores observaron que el aumento del riesgo para todos los tipos de cáncer sólo representaba tres casos más al año por cada 1.000 mujeres que tomaron hormonas en comparación con las que no lo hicieron.

Con todo, Heiss dijo que los resultados sugerían que las antiguas usuarias de hormonas tenían que ser vigilantes y hacerse exámenes, incluyendo mamogramas. “La vigilancia está justificada”, dijo. “Alarma no, vigilancia”.

El estudio inicial de 16.608 mujeres posmenopáusicas debía examinar los pros y los contras de tomar píldoras que, durante mucho tiempo, se pensó beneficiaban la salud de las mujeres. El estudio se detuvo en el 2002 cuando se descubrieron más ataques al corazón, cánceres de seno y problemas relacionados entre las que usaban hormonas en comparación con las que no las usaban.

Algunos datos sugieren que los índices de cáncer del seno en EE.UU. han disminuido desde el fin del estudio. Pero probablemente eso refleje que menos mujeres toman las pastillas y no una baja en el riesgo de cáncer de seno entre las que las usaron en el pasado, dijo el Dr. Lasuer del Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre del Instituto Nacional de la Salud, que hizo y financió el famoso estudio.

Los autores dijeron que los nuevos resultados envían el mismo mensaje que ellos han defendido desde el final del estudio: los riesgos a la salud de las píldoras de estrógeno-progesterona superan sus beneficios, y sólo deberían usarse para aliviar los síntomas de la menopausia, en la menor dosis y por el menor tiempo posible.

El nuevo análisis aparece en JAMA 2008;299(9):1036-1045 [a].

Un portavoz de Wyeth Pharmaceuticals, fabricante de las píldoras estrógeno-progesterona utilizadas en el estudio, expresaron una crítica frecuente también entre los científicos: que el promedio de edad de las participantes en el estudio estaba en sesenta, por lo menos 10 años mayor que el de las típicas usuarias de hormonas.

Nota de los editores:

- a. Ver el contenido del abstract de este artículo en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos.

Nature anunció que brindará acceso libre a revistas biomédicas

Editado por Boletín Fármacos de: Naomi Anthony, Nature grants free access for biomedical journals, *Science and Development Network* (Reino Unido), 29 de abril de 2008.

Nota de los editores: 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

Uso y Abuso de los antibióticos. ¿Dónde estamos y adónde queremos llegar?

Gabriel Levy Hara y Aníbal Sosa (Editores)
Año: abril de 2006; Idioma: Castellano; Páginas: 247;
Editorial: Arena, Montevideo (Uruguay)
Reseña a cargo de Núria Homedes

Este libro debería ser de lectura obligada para todos los estudiantes y profesionales de la salud, incluyendo educadores de la salud, personal de enfermería, dentistas, médicos, biólogos, veterinarios y farmacéuticos. Utiliza una escritura amena y didáctica, por lo que también puede ser de interés para el público general, y en particular para maestros y educadores, quienes podrían ir incorporando temas relacionados con el buen uso de antibióticos en las escuelas.

Al fin y al cabo, como bien explica el libro, todos somos corresponsables de la mala utilización de los antibióticos y del consecuente aumento de la resistencia bacteriana a los mismos.

En la elaboración de este libro han participado 27 expertos de varios países del continente americano incluyendo Argentina, Brasil, Canadá, Chile, EE.UU., México, Perú, Uruguay y Venezuela; sin embargo, el número de autores no le ha restado cohesión. Hay que felicitar a los editores por la calidad en la selección de los autores, la cohesión en la presentación de los contenidos, la unidad en la discusión de los diferentes temas, y la ausencia de repeticiones a lo largo de los diferentes capítulos.

El libro consta de cinco secciones. La primera describe la situación actual de la resistencia bacteriana a los antibióticos y sus consecuencias clínicas, y explica los mecanismos de generación de estas resistencias. Los autores afirman que la resistencia es consecuencia directa del uso de los antibióticos, y que la naturaleza no solo ha seleccionado a las bacterias resistentes sino que se han seleccionado las bacterias que son más capaces de mutar, de intercambiar genes y de responder a las agresiones del entorno. Es decir, las bacterias capaces de desarrollar más rápidamente resistencia a los antibióticos a los que todavía no han sido expuestas. Lo cual, aunado a la falta de investigación de antibióticos nuevos, nos coloca en una posición muy vulnerable. Tal como se discutió en la reunión de ReAct Latinoamérica (Cuenca, 9-13 de junio, 2008), si no conseguimos revertir la situación, en muy pocos años podríamos estar enfrentando serios problemas de salud pública, una amenaza que ha sido subestimada durante décadas.

Según los autores, una de las estrategias más importantes para controlar la resistencia microbiana es establecer programas epidemiológicos que sean efectivos y confiables, y que abarquen la resistencia de los patógenos que se encuentran en la comunidad, en los diferentes servicios hospitalarios, y en otras instituciones de salud. Estos datos son imprescindibles para elaborar las guías terapéuticas. El capítulo tres describe las estrategias para establecer estos programas de vigilancia y las ventajas e inconvenientes de los diferentes acercamientos; y en el capítulo cuarto se resumen las diferentes pruebas de sensibilidad a los antibióticos y su interpretación.

La segunda parte del libro consta de seis capítulos donde se resume la resistencia de diferentes patógenos a los antibióticos y las implicaciones terapéuticas que esto conlleva. Se presentan los casos de los patógenos respiratorios, los uropatógenos, los enteropatógenos, los cocos gram positivos, los gramnegativos y las enterobacterias. Cada uno de estos capítulos presenta las características generales de estas bacterias, describe los mecanismos de defensa del huésped, la relación entre el uso de los antibióticos y la generación de resistencias, y detalla - con abundantes referencias- la sensibilidad de estos patógenos en diversas partes del mundo, con énfasis en América Latina, y las diversas opciones terapéuticas.

La tercera parte describe de forma sucinta pero muy clara las estrategias de medición del consumo de antibióticos que se consideran estándar, tanto para estudiar el consumo de antibióticos en la comunidad como a nivel hospitalario. Los autores insisten en la necesidad de realizar estudios comparativos de consumo en diferentes partes del mundo, prescritos por diferentes grupos de profesionales, y en diferentes establecimientos de salud. Si bien estos estudios son un insumo necesario para mejorar el uso de antibióticos, presentan una visión demasiado general y los autores reconocen que se deberían complementar con otras investigaciones que estudiaran la relación entre el diagnóstico y la prescripción. En el capítulo 12 se resumen los estudios de consumo de antibióticos que se han realizado

en diversas partes del mundo, incluyendo América Latina, los cuales demuestran que lamentablemente los antibióticos se suelen utilizar de forma inapropiada (para infecciones virales, la selección del antibiótico con frecuencia es inadecuada, se administran en dosis inferiores a las terapéuticas, en intervalos de tiempo inadecuados, y por periodos de tiempo demasiado cortos) y que ha habido un incremento del uso de antibióticos nuevos, de mayor espectro y más costosos.

La penúltima sección describe los diferentes factores que contribuyen al consumo de antibióticos haciendo hincapié en el papel de la formación de los profesionales de la salud (se concentra más en el método de enseñanza que en el contenido de la formación), la influencia de la industria farmacéutica y de la cultura. Un aspecto que no menciona el libro pero que se puede intuir es que las reformas de salud podrían contribuir a empeorar el uso de antibióticos, en primer lugar porque en los sistemas reformados hay más presión para aumentar la productividad y dedicar menos tiempo a la educación de los pacientes; y en segundo lugar porque la necesidad de atraer pacientes induce a que los médicos se centren más en responder a la demanda del paciente (el antibiótico) que en la calidad técnica de la atención. Por otra parte los sistemas de salud podrían adoptar estrategias para contrarrestar esta tendencia estableciendo sistemas de monitoreo del uso de antibióticos, proveyendo información y educando a los profesionales de la salud en su prescripción y dispensación adecuada.

El capítulo 16 hace una estimación del impacto económico de las infecciones nosocomiales. En EE.UU. se estima que las infecciones adquiridas en el hospital ocasionan la muerte de entre 1 y el 3% de los pacientes hospitalizados, es decir que el país pierde entre 25 y 100.000 vidas anualmente por este concepto. Este tipo de información no existe para América Latina pero los países que más han trabajado este tema son Argentina, Brasil, Chile y México. Chile inició la vigilancia de infecciones nosocomiales en 1981 y en 1990 se documentó que la tasa de infecciones nosocomiales era de 4,5 por cada 1.000 egresos hospitalarios. En México, la tasa media de este tipo de infección sería de alrededor del 15%; en Brasil estaría entre el 5 y el 10% de las admisiones hospitalarias; y en el caso de Argentina se documentó que una de cada cinco cirugías se infecta.

La última parte del libro se dedica a presentar estrategias que se podrían utilizar para resolver el problema del uso inadecuado de los antibióticos. La primera que se propone es realizar estudios sobre consumo de antibióticos que puedan utilizarse para diseñar programas encaminados a mejorar su utilización, se proponen algunas opciones y se relatan estrategias exitosas, es decir programas que han conseguido disminuir el consumo de antibióticos y mejorar la prescripción (estimulando el uso de medicamentos efectivos, más antiguos y más baratos que los más nuevos). El segundo tema se refiere a cómo controlar la epidemia de infecciones producidas por gramnegativos, y si bien se discuten estrategias exitosas también se reconoce que no hay recetas mágicas y que sin duda la mejor estrategia es la prevención de las infecciones y el control del uso de los

antibióticos. Después se discuten alternativas para asegurar la formación continua de los médicos (capacitación en lectura crítica y diseminación de información independiente) y minimizar la influencia de la industria en los formularios y en la prescripción. En el capítulo 20 se discute el papel de la autoprescripción, y el autor concluye que aunque hay poca información parecería que en términos numéricos no es la principal causa de abuso de antibióticos aunque, como se suelen utilizar dosis insuficientes durante periodos demasiado cortos, podría estar contribuyendo de forma considerable a la aparición de resistencias. Le sigue un capítulo sobre campañas de difusión a la comunidad sobre el uso adecuado de los antibióticos y otro sobre cómo se debe controlar la propaganda de antibióticos que hace la industria farmacéutica, donde se propone el desarrollo de un código de ética para la comercialización de antibióticos. El último capítulo resume recomendaciones generales para el uso apropiado de drogas antiparasitarias.

En resumen, es un libro excelente que contiene una gran cantidad de información actualizada difícil de conseguir. Si hubiera que identificar algunas debilidades quizás mencionaría algunos vacíos, por ejemplo: (1) se hace escasa referencia al uso de antibióticos en agropecuaria y cómo podría estar afectando la resistencia en las bacterias que afectan a humanos; (2) no se menciona la contaminación ambiental con antibióticos (en el agua, la tierra y el fondo marino), que también afecta al ser humano, como consecuencia del uso exagerado de antibióticos en agropecuaria, la disposición inadecuada de antibióticos caducados o sobras de tratamiento (tanto por parte de los individuos, como del sector salud y veterinaria), y la contaminación que ocasionan los propios productores de antibióticos; (3) el poco espacio dedicado a hablar del papel de las farmacias y de los que dispensan antibióticos, incluyendo las farmacias gubernamentales, que son de gran importancia en América Latina ya que muchos –sobre todo los más pobres– utilizan las farmacias como primera fuente de información en salud y con frecuencia obtienen tratamientos incompletos; y (4) la falta de alusión a programas de educación en las escuelas en el uso adecuado de antibióticos, una estrategia de creciente interés en América Latina.

*“No es difícil que los microbios desarrollen resistencia a la penicilina...
...llegará un día que cualquiera podrá comprar penicilina en las tiendas entonces surge el riesgo de que el ignorante consuma dosis insuficientes y al exponer a los microbios a cantidades no letales de medicamento los vuelva resistentes”*

Alexander Fleming, Discurso de aceptación del Premio Nobel, 1945.

Tabla de termoestabilidad de las vacunas

Traducida por el Grupo Independiente de Pediatras Informatizados (el gipi) de: Temperature sensitivity of vaccines. WHO/IVB/06.10.

Disponible en:

<http://www.infodoctor.org/gipi/termoestabilidad.htm>

ResurgentMalaria.com

<http://ResurgentMalaria.com>

ResurgentMalaria.com explora aspectos históricos y políticos de la propagación de la malaria, incluyendo el papel de la pobreza, el subdesarrollo y las perturbaciones ecológicas. También incluye información sobre el DDT (Dicloro-difenil-tricloroetano), el nuevo impulso para la erradicación, la propagación de las cepas resistentes a los medicamentos, el papel del cambio climático, las dificultades en la distribución de medicamentos, el desarrollo de una vacuna, las conexiones entre el VIH y la malaria, y la historia olvidada del retroceso de la malaria en Occidente.

Este sitio tiene por objeto iniciar un debate sobre la complejidad de la malaria, para comenzar a excavar más profundo en las causas desconocidas de la enfermedad. ResurgentMalaria.com también cuenta con un área de discusión donde los lectores pueden intercambiar comentarios y preguntas.

Información Farmacoterapéutica

<http://informacionfarmacoterapeutica.googlepages.com/>

Contribución de Ernesto Barrera Linares y Rafael Bravo Toledo

Se trata de una página web que aloja un buscador personalizado basado en Google. El buscador selecciona y realiza la búsqueda entre recursos digitales web seleccionados principalmente por su independencia en la información sobre fármacos y por estar redactados en español. Actualmente, busca en más de 80 sitios, si bien está en permanente construcción y se sigue añadiendo recursos que sean de interés. El buscador obtiene esencialmente información de páginas web dedicadas a la información de farmacoterapéutica identificadas en los diferentes sistemas de salud de España. También busca en páginas del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC), Agencia Española del Medicamento, EMEA, FDA y OMS (para el valor de la Dosis Diaria Definida), así como en boletines farmacoterapéuticos. La búsqueda desde la pantalla inicial es general, ofreciendo la pantalla de resultados la posibilidad de acotar la búsqueda para hacerla más específica, a partir de los siguientes filtros o etiquetas (que permiten filtrar la información obtenida en función de los intereses de búsqueda):

- Boletín: Boletines farmacoterapéuticos de diferentes servicios de salud de España, Información Terapéutica del SNS y Boletines de Fármacos.
- Alertas: alertas de seguridad de medicamentos de uso humano, de la AGEMED, FDA y algunos servicios de salud de España.
- ATC/DDD (DCI): Base de datos de la OMS, el valor de la DDD del principio activo.
- Nuevas autorizaciones: Información sobre los nuevos principios activos autorizados y las nuevas indicaciones aprobadas, en la Web del MSC.
- Evaluación: Fichas de evaluación terapéutica de nuevos principios activos, de diferentes sistemas de salud de España.
- Crítica a la publicidad: Fichas de crítica a la publicidad, realizadas por CEVIME (Osakidetza).
- Farmacovigilancia: Búsqueda de información sobre seguridad de medicamentos en diferentes servicios de salud de España el Instituto para el Uso Seguro de Medicamentos (ISMP) en España en páginas de la AGEMED, EMEA y FDA.
- Información paciente: Búsqueda en sitios web específicamente dedicados a la información pacientes sobre fármacos, principalmente en España en el portal de Sanidad de la Junta de Castilla y León (Sacylpe), AGEMED, FDA y MedlinePlus.
- Ficha técnica: Búsqueda en la base de datos de fichas técnicas de la EMEA y de la AGEMED.
- Guía: Búsqueda en la Guía de Prescripción terapéutica (traducida y adaptada de la 51ª edición del British National Formulary), que contiene información sobre medicamentos autorizados en España. También busca en otras guías farmacoterapéuticas elaboradas por diferentes sistemas de salud u organizaciones científicas.

Metabuscador Excelencia Clínica

<http://spain.tripdatabase.com/index>

Es un buscador que amplía las posibilidades de búsqueda del TRIPDatabase (<http://www.tripdatabase.com>) a documentos disponibles en castellano. Es una herramienta que permite ejecutar una misma búsqueda en distintas bases de datos. Integra búsquedas en las principales bases de datos en castellano, y traduce automáticamente la búsqueda al inglés. Incluye un acceso integrado a la Biblioteca Cochrane Plus, revistas secundarias solventes, alertas sanitarias, repositorios de guías de práctica clínica, informes técnicos, entre otros, lo que permitirá a los profesionales sanitarios realizar sus

consultas de información desde un único punto que enlace con los mejores recursos a su alcance.

Este motor de búsqueda se basa en TRIPDatabase, que se creó en 1997 como resultado de la explosión de publicaciones relacionadas con la “Medicina Basada en la Evidencia”. En aquel momento el material de calidad se encontraba disperso en diferentes webs y por tanto los profesionales debían buscar en muchos lugares distintos para encontrar la información que necesitaban. Actualmente, la base de datos en inglés contiene casi medio millón de registros, se revisa mensualmente y se añade el material nuevo de las publicaciones incluidas. Habitualmente se añaden 300-400 artículos nuevos cada mes.

Material del Seminario: “Medicamentos, el mejor uso del conocimiento en la clínica: Perspectiva internacional”

<http://vicentebaos.blogspot.com/2008/05/medicamentos-el-mejor-uso-del.html>

El 23 de mayo de 2008 se celebró en el Instituto Carlos III de Madrid el Seminario titulado “Medicamentos, el mejor uso del conocimiento en la clínica: Perspectiva internacional”, organizado por el Departamento de Salud Internacional de la Escuela Nacional de Sanidad, la plataforma “Nogracias” y Healthy Skepticism. Con objeto de darle difusión a esta actividad, en el link señalado están a disposición las presentaciones que se realizaron, así como una serie de artículos de interés.

Pharmacy in England: Building on strengths - delivering the future. White paper (Farmacia en Inglaterra: “Basándonos en nuestras fortalezas – proveyendo el futuro”). Libro Blanco)

Departamento de Salud de Inglaterra (NHS)

Año: abril de 2008, Idioma: Inglés, Páginas: 141

Documento completo disponible en: <http://www.official-documents.gov.uk/document/cm73/7341/7341.pdf>

Este Libro Blanco establece una visión para construir sobre las fortalezas de la farmacia, utilizando la capacidad y la posibilidad de ofrecer nuevas mejoras en los servicios farmacéuticos en los próximos años como parte de una estrategia mayor para garantizar que la atención al paciente sea más segura, eficaz, justa y personalizada. El libro incluye la respuesta del Gobierno a la revisión del NHS sobre los contratos farmacéuticos (Pharmaceutical Contractual Arrangements), revisión elaborada por Anne Galbraith, ex presidente de la Prescription Pricing Authority.

Índice:

Resumen ejecutivo

Capítulo 1: Antecedentes

Capítulo 2: El contexto de cambio

Capítulo 3: Ampliar el acceso y la elección a través de más ayuda con medicamentos

Capítulo 4: Mayor apoyo a los servicios de farmacia, una vida sana y una mejor atención
Capítulo 5: Comunicaciones y relaciones
Capítulo 6: La investigación y la innovación en la práctica
Capítulo 7: La profesión farmacéutica
Capítulo 8: Los incentivos y capacidades estructurales
Capítulo 9: Conclusión
Anexo 1: Desafíos para la salud - ¿Cómo puede contribuir la farmacia?
Anexo 2: Plan de acción
Glosario

Nota de los editores:

- Recomendamos ver “Hay que definir un rol más amplio para los farmacéuticos” en esta misma Sección, que contiene un comentario sobre el Libro Blanco.

Greater Expectations - Pharmacy Based Health Care – The Future for Europe?

The School of Pharmacy, University of London
Año: diciembre de 2007; Idioma: Inglés, Páginas: 41.
Informe completo disponible en:
http://www.pharmacy.ac.uk/fileadmin/documents/News/Greater_Expectations_web_edition.pdf

Nota de los editores:

- Recomendamos ver “El público europeo tiene más expectativas de la farmacia” en esta misma Sección, que es un resumen del informe.

Especialidades farmacéuticas complejas - 2^{da} edición

Borja García de Bikuña Landa
Año: 2008, Idioma: Castellano, Editor: Borja García de Bikuña Landa, Precio: €50.

El autor de este manual es farmacéutico comunitario y vicepresidente de la Fundación Pharmaceutical Care España. Es una herramienta para la comunicación y la educación de los medicamentos que necesitan para su administración una preparación previa, un dispositivo o una técnica específica.

El libro incluye 44 fichas, cuatro más que en la primera entrega, y se incorpora información de seis nuevos medicamentos complejos: Novolizer, Diskhaler, Optiset, Opticlik, Solostar y Preotact. Los consejos dirigidos al paciente se han detallado más y se han enumerado para que sean más comprensibles.

Puede solicitarse por e-mail a la siguiente dirección:
mc@farmacia.euskalnet.net.

Farmacia: Nuevos modelos/nuevos retos

Fecha: del 8 al 10 de septiembre de 2008
Lugar: Pamplona, España
Organiza: Universidad de Navarra
Más información:
<http://www.unav.es/farmacia/cursoverano.html>

El objetivo principal del curso es ofrecer un marco de reflexión que permita revisar la situación actual de la Farmacia española y su posición en el contexto europeo. Como objetivo secundario, se pretende especular sobre los retos futuros de la profesión farmacéutica.

Revista de revistas

Un lenguaje a base de iconos para representar conceptos médicos en forma gráfica

Traducido por Boletín Fármacos de: Lamy JB et al., An iconic language for the graphical representation of medical concepts, *BMC Medical Informatics and Decision Making* 2008;8:16.

Artículo completo disponible en:
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1472-6947-8-16.pdf>

En las recetas se pueden identificar muchos errores de medicamentos que no ocurrirían si los prescriptores pudieran recordar las características de los medicamentos. Los prescriptores pueden recurrir a las monografías de los productos para encontrar este tipo de información, pero estos documentos suelen ser largos y son tediosas de leer durante la consulta. Los autores de este artículo proponen facilitar este proceso mediante el desarrollo de un proceso en dos etapas. En este artículo presentan la primera etapa que consiste en desarrollar un lenguaje gráfico, es decir a base de iconos, que han llamado VCM.

Método: El lenguaje gráfico VCM se desarrolló utilizando una serie de gráficos básicos y reglas de combinación. El sistema VCM fue evaluado con 11 médicos generales voluntarios, se pretendía saber si el lenguaje era fácil de aprender, entender y utilizar. Se registró el tiempo necesario para el entrenamiento; los médicos tuvieron que indicar el significado de los iconos y de las frases compuestas con VCM, y tuvieron que responder a preguntas clínicas relacionadas con documentos parecidos a las monografías de productos que se habían generado de forma aleatoria utilizando VCM o texto.

Resultados: El VCM (está inspirado en las señales de tráfico) puede utilizarse para representar varios signos, enfermedades, estados fisiológicos, hábitos, medicamentos y los tests que se describen en las monografías de medicamentos. Las reglas gramaticales permiten generar muchos iconos al combinar un pequeño número de diseños básicos y reutilizar iconos simples para construir otros más complejos. Los iconos pueden ordenarse para construir frases sencillas que expresen las recomendaciones. La

evaluación demostró que el VCM se puede aprender en un periodo de 2 a 7 horas, que los médicos entendían el 89% de los iconos que fueron evaluados, y que pudieron responder correctamente el 94% de las preguntas al utilizar el VCM (versus 88% cuando utilizaban el texto, $p=0,003$) y 1,8 veces más rápidamente que cuando utilizaban el texto ($p<0,001$).

Conclusión: El VCM puede aprenderse en unas pocas horas y parece ser fácil de leer. Ahora puede empezarse la segunda fase: el diseño de una interfase que facilite el acceso a las monografías de medicamentos. También podría utilizarse para otras aplicaciones más amplias, incluyendo el diseño de una interfase para consultar otro tipo de documentos médicos o información médica, o simplemente para enriquecer los textos de medicina.

Características comerciales del placebo y eficacia terapéutica

Editado por Boletín Fármacos de: Waber RL et al., Commercial Features of Placebo and Therapeutic Efficacy (Research Letters), *JAMA* 2008;299:1016-1017; en base a la noticia de Cristina G. Lucio, Si es caro, es más efectivo... aunque sea simplemente un placebo, *El Mundo* (España), 5 de marzo de 2008.

La máxima en publicidad que sostiene que si se asocia un producto a un precio elevado esto ayuda a conferirle un halo de calidad, parece funcionar también en los medicamentos, tal y como apunta una investigación estadounidense. Según este trabajo, un placebo de dos dólares y medio es más efectivo que uno de 10 centavos, aunque ambos sean realmente la misma sustancia inactiva.

Para llegar a esta conclusión, los investigadores reclutaron una muestra de 82 voluntarios y les informaron de que querían probar en ellos la efectividad de un nuevo analgésico que ya había recibido el visto bueno de la FDA.

A la mitad les dijeron que se trataba de un fármaco que costaba dos dólares y medio; mientras que al resto se les informó, sin más detalles, de que aunque el precio inicial era más elevado, el importe se había reducido finalmente hasta los 10 centavos.

Tras la selección, los investigadores aplicaron una pequeña descarga eléctrica en la muñeca de cada participante, antes y después de que se tomaran el placebo, o sustancia inactiva.

La pastilla ejerció un importante efecto placebo en ambos grupos, si bien fue mucho más notable en los participantes que creían haber tomado un analgésico más caro. El 85% de éstos manifestó haber sentido un alivio del dolor significativo tras haber recibido el producto; mientras que sólo un 61% lo hizo en el grupo de las pastillas baratas.

“Estos datos podrían explicar la popularidad de terapias médicas muy costosas frente a otras alternativas más baratas”, explican los autores. Según sugieren, este hallazgo

también aclararía el hecho de que muchos pacientes a los que se les sustituye una terapia con medicamentos de marca por otra con genéricos (con la misma composición) manifiestan percibir que “los equivalentes son menos efectivos”.

“Los especialistas deberían ser capaces de aprovechar estas indicaciones de forma beneficiosa; por ejemplo, no haciendo énfasis en factores comerciales potencialmente perniciosos, como el bajo precio o que se trate de un genérico”, sugieren los autores, quienes remarcan que sus hallazgos deben corroborarse en otras investigaciones más exhaustivas.

Simvastatina con o sin ezetimibe en hipercolesterolemia familiar

Resumido por Boletín Fármacos de: Simvastatin with or without Ezetimibe in Familial Hypercholesterolemia, Kastelein JJP et al., *NEJM* 2008;358(14):1431-1443. El artículo completo se puede consultar en: <http://content.nejm.org/cgi/content/full/NEJMoa0800742?query=TOC>

En este estudio se concluye que en pacientes con hipercolesterolemia familiar, la terapia combinada de ezetimibe más simvastatina no resulta en una diferencia significativa en el espesor de la capa (intima-media) de arterias, cuando se compara con la simvastatina sola, a pesar de la disminución de los niveles de LDL y proteína C reactiva.

Nota de los editores:

- Se puede consultar una noticia sobre este estudio en el apartado de Noticias sobre EE.UU. de esta misma Sección.

Betabloqueantes en terapéutica cardiovascular: Insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial

Boletín Terapéutico Andaluz 2008;24(2)

Disponible en:

<http://www.easp.es/web/documentos/BTA/00013218docum ento.pdf>

Los agentes betabloqueantes (BB) constituyen un amplio grupo de medicamentos utilizados en diversas enfermedades de origen cardiovascular. En los últimos años se ha producido un cambio sustancial en lo relativo a su papel en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca (IC) y la hipertensión arterial (HTA). De manera que, de considerarse contraindicados en pacientes con IC debido a su efecto inotrópico negativo, a raíz de los buenos resultados obtenidos en algunos ensayos clínicos, actualmente se incluyen entre los medicamentos de primera línea, recomendados por varias guías de ámbito nacional e internacional. Asimismo, los BB han constituido una de las opciones terapéuticas de primera elección en la HTA, si bien, en los últimos años se ha generado una amplia controversia sobre su efecto cardioprotector y su utilidad

como antihipertensivos de primera línea. De forma adicional, existen evidencias que muestran que su uso se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de diabetes. En la actualidad existen discrepancias entre los diferentes autores y guías de tratamiento de la HTA. Así, en unos casos, estos agentes se siguen recomendando como opción antihipertensiva de primera línea, mientras que en otros, se plantea su utilización exclusiva como tratamiento alternativo en determinados pacientes. En la medida de lo posible, se recomienda evitar su utilización en pacientes con síndrome metabólico y/o su asociación con diuréticos, especialmente en los pacientes de mayor riesgo.

Tendencias en la prescripción de opiodes según raza/etnicidad para pacientes que buscan atención en los departamentos de emergencia de EE.UU.

Traducido por Boletín Fármacos de: Pletcher MJ et al., Trends in Opioid Prescribing by Race/Ethnicity for Patients Seeking Care in US Emergency Departments, *JAMA* 2008;299(1):70-78.

Contexto: Las iniciativas nacionales de mejora de la calidad que se implementaron en el decenio de 1990 ocasionaron un aumento sustancial en la prescripción de opiodes en EE.UU., pero se desconoce si la prescripción de los opiodes para el tratamiento del dolor en el servicio de urgencias se ha incrementado y si han disminuido las diferencias en la prescripción de opiodes por raza/etnicidad.

Objetivos: Determinar si ha aumentado la prescripción de opiodes en los departamentos de emergencia, si los pacientes de raza blanca excluyendo los hispanos, tienen más probabilidades de recibir un opiáceo que otros grupos étnicos, y si la prescripción diferencial por raza/etnicidad ha disminuido desde 2000.

Diseño: Utilizando el motivo de consulta y los diagnósticos médicos de la encuesta nacional de consultas hospitalarias de tipo ambulatorio (*National Hospital Ambulatory Medical Care Survey*) realizadas durante 13 años (1993-2005) se obtuvieron las consultas por dolor realizadas a los departamentos de emergencia de EE.UU durante ese periodo.

Variable principal: Prescripción de un analgésico opiode.

Resultados: Las consultas por dolor representaron 156.729 de las 374.891 (42%) visitas a los servicios de urgencias. La prescripción de opiodes en consultas por dolor aumentó del 23% (95% IC, 21% -24%) en 1993 a 37% (95% IC, 34% -39%) en 2005 ($P < .001$ para tendencia), y esta tendencia fue más pronunciada en 2001-2005 ($P = .02$). Durante todos estos años, los pacientes blancos con dolor tenían más probabilidades de recibir un opiode (31%) que los afro-americanos (23%), los hispanos (24%), u otras etnias como los asiáticos/otros pacientes (28%) ($P < .001$ para la tendencia), y las diferencias no disminuyeron con el tiempo ($P = .44$), con tasas de un 40% para la prescripción de opiodes en los pacientes blancos y un 32% para todos los

demás pacientes en el año 2005. La prescripción diferencial por etnicidad se evidencia en todas las consultas por dolor, siendo más pronunciada con el aumento de la severidad dolor, y se detectó incluso en casos de fracturas de huesos largos y nefrolitiasis, así como en los niños. Los ajustes estadísticos para dolores severos y otros factores no atenuaron sustancialmente estas diferencias, los pacientes caucásicos mantuvieron significativamente más probabilidades de recibir una prescripción de opiodes que los pacientes afro-americanos (tasa de probabilidad ajustada, 0,66, IC 95%, 0,62-0,70), los pacientes hispanos (0,67 IC 95%, 0,63-0,72), y que los asiáticos/otros pacientes (0,79, IC 95%, 0,67-0,93).

Conclusión: La prescripción de opiodes para pacientes que realizan una consulta por dolor a los departamentos de emergencia nacional aumentó después de las iniciativas de mejora de la calidad implementadas a fines de 1990, pero las diferencias en la prescripción de opiodes por etnia no han disminuido.

Los “nuevos antihipertensivos” no presentan ventajas en el tratamiento de pacientes con síndrome metabólico

Traducido por Boletín Fármacos de: No benefit from “newer” antihypertensives in metabolic syndrome patients, *Arch Intern Med* 2008;168:207-217.

En el tratamiento de primera línea de la hipertensión en pacientes con síndrome metabólico o cardiometabólico (MetS) se suelen recomendar antihipertensivos con efecto metabólico favorable. Comparamos el impacto, en pacientes hipertensos de diferentes étnias con y sin Mets, del tratamiento con un diurético tiacídico (clortalidona), un bloqueador del canal del calcio (besilato de amlodipina), un alfa-bloqueante (mesilato de doxazosina) o un inhibidor del enzima conversor de la angiotensina (lisinopril).

Métodos: Análisis de subgrupo del ensayo ALLHAT (Antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent health attack trial), aleatorizado, de doble ciego en el que participaron 42.418 pacientes hipertensos.

Definimos MetS como hipertensión más dos de los siguientes síntomas: nivel de glucemia en ayunas superior a 99mg/dL, índice de masa corporal (peso en kilos dividido por la altura en metros al cuadrado) mínimo de 30, niveles de triglicéridos en ayunas de cómo mínimo 150mg/dL, y niveles de lipoproteínas de colesterol de alta densidad inferiores a 40 mg/dL en hombres o de 50mg/dL en mujeres.

Resultados: Se encontraron tasas más elevadas de pacientes con insuficiencia cardiaca entre los pacientes afectados de MetS en todos los grupos de tratamiento. Los riesgos relativos (RRs) de los pacientes tratados con amlodipina, lisinopril y doxazosina comparado con clortalidona fueron 1,50 (IC del 95%: 1,18-1,90), 1,49 (1,17-1,90) y 1,88 (1,42-2,47) respectivamente entre los pacientes negros y 1,25 (1,06-1,47), 1,20 (1,01-1,41) y 1,82 (1,51-2,19) respectivamente para los participantes no negros.

Se identificaron tasas más elevadas de enfermedad cardiovascular en los pacientes con MetS tratados con lisinopril-clortalidona (RR=1,24 [1,09-1,40] para los negros y 1,10 [1,02-1,19] para los no negros) y con doxazosina-clortalidona (RR=1,37 [1,19-1,58] para los negros y 1,18 [1,08-1,30] para los no negros). Las tasas de accidente cerebrovascular solo fueron más elevadas entre los participantes negros (RR=1,37 [1,07-1,76] para el grupo lisinopril-clortalidona, y RR=1,49 [1,09-2,03] para el grupo doxazosina-clortalidona). Los pacientes negros afectados de MetS también tuvieron tasas más elevadas de enfermedad renal terminal (RR=1,70 [1,13-2,55]) con lisinopril comparado con clortalidona).

Conclusiones: Los hallazgos de ALLHAT no apoyan la preferencia por los bloqueadores del canal del calcio, bloqueadores-alfa, o inhibidores del enzima conversor de la angiotensina comparado con los diuréticos tiazídicos en pacientes con MetS, a pesar de que tengan un mejor perfil metabólico. Esto es especialmente cierto para los pacientes negros.

Nota: El exceso en el riesgo de enfermedad renal terminal (70%), insuficiencia cardíaca (49%), y accidente cerebrovascular (37%), y el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular combinada con enfermedad coronaria, van en contra de favorecer el tratamiento inicial con IECAs en lugar de diuréticos en pacientes negros con MetS.

Efecto del rimonabant en la progresión de la aterosclerosis en pacientes con obesidad abdominal y enfermedad coronaria. El ensayo clínico controlado STRADIVARIUS

Traducido por Boletín Fármacos de: Nissen SE et al. en nombre de los investigadores en STRADIVARIUS, Effect of Rimonabant on Progression of Atherosclerosis in Patients With Abdominal Obesity and Coronary Artery Disease. The STRADIVARIUS Randomized Controlled Trial, *JAMA* 2008;299(13):1547-1560.

Artículo completo disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/299/13/1547>

La obesidad abdominal se asocia con problemas metabólicos y con un aumento de la enfermedad cardiovascular de tipo arteriosclerótico. Sin embargo, ninguna de las estrategias para manejar la obesidad ha retrasado la progresión de la enfermedad coronaria.

Objetivo: Determinar si el medicamento para perder peso, el antagonista selectivo de receptor canabinoide tipo 1, rimonabant, atrasa la progresión de la enfermedad coronaria en pacientes con obesidad abdominal y con síndrome metabólico.

Diseño, Lugar y Pacientes: Ensayo clínico, aleatorio, de doble ciego, controlado con placebo. Se reclutaron 839 pacientes entre diciembre 2004 y 2005 en 112 centros de América del Norte, Europa y Australia.

Intervención: Los pacientes recibieron recomendaciones sobre la dieta y fueron aleatorizados para recibir 20mg diarios de rimonabant o placebo, y se les hizo una ultrasonografía coronaria intravascular al ingresar en el estudio (n=839) y al terminar el estudio (n=676).

Principales medidas de impacto: La medida principal de eficacia fue el cambio en el porcentaje de volumen del ateroma (PAV); y la medida secundaria fue el cambio en el volumen total de ateroma (TAV).

Resultados: En el grupo tratado con rimonabant, el PAV aumentó un 0.25% (IC 95%: -0.04% a -0.54%) versus 0.51% (0.22% to 0.80%) en el grupo placebo (P = .22), y el TAV se redujo 2.2 mm³ (-4.09 to -0.24) vs un aumento de 0.88 mm³ (-1.03 to 2.79) en el grupo placebo (P = .03). Si se hace el estudio teniendo en cuenta las características de los individuos al empezar el estudio y los que no completaron el estudio el PAV aumentó un 0.25% (-0.04% a 0.55%) versus 0.57% en el grupo placebo (0.29% a 0.84%) (P = .13), y el TAV se redujo 1.95 mm³ (-3.8 to -0.10) mientras que aumentó 1.19 mm³ en el grupo placebo (-0.73 to 3.12) (P = .02).

Los pacientes tratados con rimonabant perdieron más peso (4.3 kg [-5.1 to -3.5] que en el grupo placebo 0.5 kg [-1.3 to 0.3]), y también disminuyó más su perímetro abdominal (4.5 cm [-5.4 to -3.7] vs 1.0 cm [-1.9 to -0.2]) (P < .001 para las dos comparaciones).

Las lipoproteínas de colesterol de alta densidad aumentaron más en el grupo tratado con rimonabant 5.8 mg/dL (4.9 a 6.8) (22.4%) versus 1.8 mg/dL (0.9 - 2.7) (6.9%) en el grupo tratado con placebo (P < .001); y los niveles de triglicéridos se redujeron 24.8 mg/dL (-35.4 a -17.3) (20.5%) en el grupo rimonabant vs 8.9 mg/dL (-14.2 a -1.8) (6.2%) en el placebo (P < .001).

Los pacientes tratados con rimonabant experimentaron una mayor reducción de la proteína C reactiva de alta sensibilidad: 1.3 mg/dL [-1.7 a -1.2] [50.3%] vs 0.9 mg/dL [-1.4 a -0.5] [30.9%]) en el grupo placebo, y menor aumento de los niveles de hemoglobina glicosilada (0.11% [0.02% a 0.20%] vs 0.40% [0.31% a 0.49%]) (P < .001 para las dos comparaciones). Los efectos adversos de tipo psiquiátrico fueron más frecuentes en el grupo tratado con rimonabant (43.4% vs 28.4%, P < .001).

Conclusión: A los 18 meses de tratamiento, el estudio no pudo demostrar que el rimonabant tuviera un efecto positivo en la medida principal de impacto (PAV) pero tuvo un efecto positivo en la medida secundaria (TAV). Tendrán que hacerse más ensayos clínicos y obtenerse más imágenes antes de decidir si el rimonabant es útil para el manejo de la enfermedad coronaria; estos estudios ya se están realizando.

Clinicaltrials.gov ID: NCT00124332

Características epidemiológicas de la prescripción de antipsicóticos a niños y adolescentes en el Reino Unido

Traducido por Boletín Fármacos de: Rani F et al., Epidemiologic Features of Antipsychotic Prescribing to Children and Adolescents in Primary Care in the United Kingdom, *Pediatrics* 2008;121:1002-1009.

Objetivo: El objetivo era estudiar las características de la prescripción de antipsicóticos a niños y adolescentes en las consultas generales del Reino Unido.

Método: Se utilizaron 384 consultas generales de la base de datos United Kingdom General Practice Research para identificar a las personas de 0 a 18 años a las que se les había prescrito un antipsicótico entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre 31, 2005. Se calcularon las prevalencias e incidencias de prescripción de antipsicóticos específicas para cada grupo de edad.

Resultados: La prevalencia general de uso de antipsicóticos aumentó entre 1992 (0,39 usuarios por 1.000 pacientes-año) y 2005 (0,77 usuarios por 1.000 pacientes-año). La prevalencia de prescripción para el grupo de 7 a 12 años de edad casi se triplicó durante ese mismo periodo (de 0,23 usuarios por 1000 pacientes-año se pasó a 0,61). Sin embargo la prescripción de antipsicóticos típicos se redujo significativamente entre el 2000 y el 2005 (de 0,44 usuarios por 1.000 pacientes-año a 0,18). El comportamiento de la incidencia en el uso de antipsicóticos típicos y atípicos fue similar al comportamiento de las prevalencias. Sin embargo, la incidencia en el uso de antipsicóticos fue estable entre 1992 y 2005, lo que sugiere que los pacientes siguen tratamientos más largos.

Conclusiones: La prevalencia del uso de antipsicóticos casi se duplicó entre 1992 y 2005; sin embargo, la tasa de aumento fue mucho menor a lo reportado en EE.UU. La prescripción de antipsicóticos atípicos ha aumentado a pesar de que no hay evidencia clara de que sean superiores a los antipsicóticos convencionales. Hay que hacer más investigaciones para evaluar su eficacia y seguridad en niños y adolescentes.

La interpretación de los datos de un ensayo clínico aleatorizado

Gaminde I, Erviti J

Boletín de información terapéutica de Navarra 2008;16(1)1-11.

Artículo completo disponible en:

http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v16n1.pdf

En este artículo se revisan algunos de los conceptos claves que nos ayudan a interpretar los estudios que son capaces de demostrar la eficacia de los tratamientos farmacológicos: el papel de los sesgos, el papel del azar, la relevancia clínica, la validez externa de los ensayos, las variables intermedias y compuestas, el análisis de las variables secundarias, y de los subgrupos, los ensayos de no inferioridad, la influencia de

los estudios individuales en el metanálisis y, finalmente, la opinión del paciente.

¿Cómo interpretar los gráficos en los informes de ensayos clínicos?

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Pocock S et al., How to interpret figures in reports of clinical trials, *BMJ* 2008;336:1166-1169.

Los gráficos son una de las herramientas más poderosas para comunicar los resultados de la investigación, sobre todo dada la creciente complejidad en los diseños de estudios y la preferencia de nuestra mente por recibir información en forma de dibujos. Aunque hay recomendaciones generales sobre cómo presentar la información de los ensayos clínicos y sobre las buenas prácticas para informar sobre los mismos, se ha escrito relativamente poco sobre el tipo de gráficos que pueden acompañar los informes sobre ensayos clínicos.

El diseño de los gráficos -y su interpretación por el lector- debe manejarse cuidadosamente porque la información gráfica impacta mucho la mente de los lectores.

Los autores de este artículo informan sobre los resultados de un estudio de los gráficos utilizados con mayor frecuencia en revistas de prestigio entre noviembre 2006 y enero 2007 para informar sobre ensayos clínicos, el objetivo era identificar las buenas prácticas y las que no son tan buenas. Este artículo resume las características más importantes de los gráficos que se utilizaron con mayor frecuencia en los 77 informes de ensayos clínicos publicados durante ese periodo: diagramas de flujo, plots de Kaplan-Meier, Forest plots, y plots de medidas repetidas.

Según los autores, pocas veces los gráficos utilizados fueron engañosos, pero hubieran podido ser más claros. Todos los gráficos deberían ser claros y representar las principales medidas de impacto, deberían poder ser interpretados independientemente, y deberían incluir las medidas de incertidumbre.

Aspirina, clopidogrel y warfarina: ¿Es una combinación apropiada y efectiva, o es inadecuada y demasiado peligrosa?

Traducido por Boletín Fármacos de: Hermsillo AJ, Spinler SA, Aspirin, Clopidogrel, and Warfarin: Is the Combination Appropriate and Effective or Inappropriate and Too Dangerous? *Ann Pharmacother* 2008;42(6):790-805.

Nota de los editores: Ver el resumen de este artículo en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos.

Vacunas frente al Virus del Papiloma Humano

Notas Farmacoterapéuticas - Salud Madrid 2008;15(5) Servicio Madrileño de Salud – Comunidad de Madrid Disponible en: <http://www.infodoctor.org/notas/NF-2008-5%20VirusPapilomaHumano.pdf>

Tratamiento del glaucoma

Notas Farmacoterapéuticas - Salud Madrid 2008;15(3)

Servicio Madrileño de Salud - Comunidad de Madrid

Disponible en: <http://www.infodoctor.org/notas/NF-2008-3%20Glaucoma.pdf>

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.