

Fármacos

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

<http://www.boletinfarmacos.org>



Volumen 8, número 5, noviembre de 2005



Fàrmacos es un boletín electrónico de la Red de Investigadores y Promotores del Uso Apropriado del Medicamento en América Latina (RUAMAL) 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. Su 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

Adriana C. Petinelli, Argentina

Sección Noticias de América Latina

Martín Cañas, Argentina

Asesores en Farmacología

Martín Cañas, Argentina
Carlos Emilio Cermignani, Argentina

Editores Asociados

Héctor Buschiazzi, Argentina
Juan Antonio Camacho, España
Martín Cañas, Argentina
Albin Chaves, Costa Rica
Carlos Emilio Cermignani, Argentina
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil
Francisco Debesa García, Cuba
Enrique Fefer, EEUU
Albert Figueras, España
Héctor Guiscafré, México
Marcelo Lalama, Ecuador
Óscar Lanza, Bolivia
Joan Ramón Laporte, España
Fernando Lolas, Chile
David Lee, EE.UU.
René Leyva, México
Roberto López-Linares, Perú
Perla Mordujovich, Argentina
Patricia Paredes, EE.UU.
Ronald Ramírez, Nicaragua
Aída Rey Álvarez, Uruguay
Germán Rojas, Perú
Rodolfo Salazar, Costa Rica
Antonio Luis Sánchez Alcalá, España
Bernardo Santos, España
Claudia Vacca, Colombia
Mabel Valsecia, Argentina
Germán Velázquez, Suiza

Fàrmacos 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. *Fàrmacos* 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 8, número 5, noviembre de 2005

VENTANA ABIERTA

- La atención farmacéutica. Una reflexión necesaria 8
Francisco Debesa García

COMUNICACIONES

- 2.000 millones de personas no reciben el tratamiento médico necesario por culpa del precio de los medicamentos 10
David Visuales, Intermón Oxfam (España)
- MSF sobre el acceso a medicamentos sida en China 10

ENTREVISTAS

- Germán Velásquez: “La salud no es una mercancía”. Reflexiones sobre el TLC y la Gripe Aviar 12

CONGRESOS Y CURSOS

14

NOTICIAS DE AMÉRICA LATINA

15

Argentina

- La industria farmacéutica. Segundo trimestre 2005 (ver el contenido en la Sección Economía, pág. 96)
- La industria farmacéutica reduce los descuentos (ver el contenido en la Sección Economía, pág. 96)
- Nueva reglamentación para publicidad sobre productos de venta libre (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 98)

Brasil

- Brasil, Abbott y sida: El Ministerio de Salud obtiene descuento y Brasil no quebrará la patente de Kaletra (ver el contenido en la Sección Reportes Breves, pág. 54)
- Promotores de laboratorios entregan medicamentos a pacientes (ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 85)

Chile

- EE.UU. y Suiza lo acusan de vulnerar respeto a patentes incluido en los Tratados de Libre Comercio (ver el contenido en la Sección Noticias sobre Acuerdos Comerciales, pág. 24)

Colombia

- Encuentro Internacional sobre Avances científicos y regulatorios en materia de bioequivalencia, calidad y políticas de competencia en el mercado de medicamentos (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 98)

México

- Reciclaje de medicamentos vencidos (ver el contenido en la Sección Farmacia y Medicamentos, pág. 105)
- Observaciones sobre la propuesta de la nueva política de medicamentos en México (ver el contenido en la Sección Reportes Breves, pág. 56)

Nicaragua

- Ratifica CAFTA-RD (ver el contenido en la Sección Noticias sobre Acuerdos Comerciales, pág. 24)

Uruguay

- Por decreto del Ejecutivo, el Ministerio de Salud Pública se encargará del vademécum (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 99)
- Avances en la política de medicamentos de Uruguay
Aída Rey (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 100)

NOTICIAS DE EUROPA

17

España

- La AEMPS actualiza las aclaraciones al Real Decreto de ensayos (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 101)

Portugal

- Los pacientes pagarán más por lo genéricos a pesar de que los medicamentos bajan de precio (ver el contenido en la Sección Economía, pág. 96)

Reino Unido

- Pfizer mantiene la patente de atorvastatina hasta 2011 (ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 85)

NOTICIAS DE ESTADOS UNIDOS

- Guía para la publicidad dirigida a los usuarios (ver el contenido en la Sección Ética y Derecho, pág. 85)
- Conflictos y renunciaciones en la FDA (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 101)

NOTICIAS DE LA OMS Y OPS

- Acceso universal a medicamentos contra el sida pedirá la OPS
- La OMS aconseja a países pobres que ignoren las patentes de los fármacos del sida (ver el contenido en la Sección Noticias sobre Sida, , pág. 23)

NOTICIAS VARIAS

- Tres de cada 10 niños y niñas carecen de vacunación

NOTICIAS DE LA INDUSTRIA

- Las farmacéuticas pierden imagen

NOTICIAS SOBRE SIDA

- Brasil, Abbott y sida: El Ministerio de Salud obtiene descuento y Brasil no quebrará la patente de Kaletra (ver el contenido en la Sección Reportes Breves, pág. 54)
- Guatemala: Seguro Social de Guatemala. Una muerte segura y anunciada para las personas con HIV/sida
- La OMS aconseja a países pobres que ignoren las patentes de los fármacos del sida
- MSF sobre el acceso a medicamentos sida en China (ver el contenido en la Sección Comunicaciones, pág. 10)

NOTICIAS SOBRE ACUERDOS COMERCIALES

- Chile: EE.UU. y Suiza lo acusan de vulnerar respeto a patentes incluido en los Tratados de Libre Comercio
- Nicaragua: Ratifica CAFTA-RD
- TLC Andino: Más rondas y renunciaciones
- MSF urge a la OMC para que reconsidere la situación del acceso a medicamentos esenciales ahora
- Germán Velásquez: "La salud no es una mercancía". Reflexiones sobre el TLC y la Gripe Aviar (ver el contenido en la Sección Entrevistas, pág. 12)

INVESTIGACIONES

- Insulina en diabetes tipo 2: una alternativa útil a pesar de la limitada valoración basada en criterios indirectos de valoración (*Insulin in Type 2 diabetes: A useful alternative despite limited assessment based on surrogate endpoints*)
Rev Prescrire 2005;25(261):355-362 - Traducido por Enrique Muñoz
- Pioglitazona, rosiglitazona y rosiglitazona más metformina. Combinación glitazona más antidiabético oral: evaluación inadecuada (*Pioglitazone, rosiglitazone, and rosiglitazone + metformin. Glitazone + Oral antidiabetic combination: inadequately evaluated*)
Prescrire Internacional 2005;25(260):245-253 - Traducido por Enrique Muñoz
- El celecoxib todavía está en el mercado, ¿para el beneficio de quién? (*Celecoxib still in the market: but for whose benefit?*)
Revue Prescrire 2005;25(263):512-513 - Traducido y editado por Núria Homedes

REPORTES BREVES

- Forum: Presión arterial ideal y las guías WHO/ISH del 2003 (*Blood pressure targets and the 2003 WHO/ISH guidelines*)
Rev Prescrire 2005;25(261):394-395 - Traducido por Núria Homedes
- 2004: Mentiras y mentiras infames (2004: *Lies and damned lies*)
Rev Prescrire 2005;25(259):191 - Traducido por Núria Homedes
- Brasil, Abbott y sida: El Ministerio de Salud obtiene descuento y Brasil no quebrará la patente de Kaletra
Matthew Flynn
- Observaciones sobre la propuesta de la nueva política de medicamentos en México
Veronika Wirtz, René Leyva, Anahí Dreser, Angélica Ángeles, Michael Reich
- Tamiflu relacionado con conductas anormales fatales en niños

ADVIERTEN...

Retiros del mercado y prohibiciones

- Bacitracina, fusafungina, gramicidina, tirotricina: productos de administración local retirados. Francia 62
- Enalapril, maleato (Cardionato): se prohibió su venta por falta de eficacia. Brasil 62
- Inhibidores selectivos cox-2: suspensión en Venezuela 62
- Pemolina: retiro del mercado en EE.UU. 63
- Tioridazina: ya no se vende en Canadá 63
- Vacuna séxtuple (Hexavac): suspendida. Preocupa su seguridad a largo plazo contra hepatitis B. Europa. Argentina. 64
- Análisis comparativo de las retiradas del mercado de medicamentos por problemas de seguridad en el Reino Unido y en EE.UU. (1971-1992): sugerencias para la regulación y la política (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 104)
- Aprobación precipitada, más productos retirados (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 103)

Cambios en la rotulación

- Cetuximab: recomendaciones para la vigilancia de los electrolitos. EE.UU. 65
- Fentanilo sistema transdérmico: actualización del etiquetado para su uso seguro y apropiado. Canadá 65
- Medroxiprogesterona: pérdida de la densidad mineral ósea. Canadá 66
- Meloxicam: indicado en artritis reumatoide juvenil, actualización del etiquetado. EE.UU. 66
- Nabumetona: refuerzo en el etiquetado con relación a los efectos renales. EE.UU. 66
- Salmeterol (Serevent), salmeterol con fluticasona (Advair) y formoterol (Foradil): medicamentos contra el asma que pueden provocar una crisis asmática 67

Reacciones Adversas e Interacciones

- Atomoxetina: riesgo de pensamientos suicidas. EE.UU., Reino Unido 68
- Bisfosfonatos de administración parenteral y osteonecrosis del maxilar. España 69
- Codeína e hidrocodeína: acatisia con el uso a largo plazo. Reino Unido 70
- Duloxetine: notificaciones de efectos adversos hepáticos. EE.UU. 70
- Estatinas: pérdida de la memoria. Canadá 70
- Hidromorfano: coingestión con alcohol, efectos perjudiciales. Canadá 71
- Lindane: tóxico para el tratamiento de los piojos y sarna 72
- Medicinas ayurvédicas: algunas contienen niveles altos de metales pesados. Presentación de un caso. Canadá 72
- Trastuzumab: cuando se añade a la quimioterapia aumenta la toxicidad. EE.UU. 73

Precauciones

- AINEs no selectivos: sin cambios en las actuales prácticas de prescripción. Europa 73
- Alcaloides de la vinca: informe de administración intratecal. Francia 74
- Baclofeno intratecal (Lioresal): sospecha de reacciones adversas asociadas a un sistema de bomba implantable 74
- Donepezil (Aricept), rivastigmina (Exelon), y galantamina (Remynil): más razones para no utilizar medicamentos contra el Alzheimer que son inefectivos 75
- Fluoresceína: recomendaciones para su uso seguro. Francia 75
- Isotretinoína: refuerzo del programa de manejo de riesgos. EE.UU. 76
- Leflunomida en el reumatismo psoriásico: demasiados riesgos, poca eficacia 76
- Melagatrán y ximelagatrán: no simplifican la terapia anticoagulante 77
- Olanzapina para la prevención del trastorno bipolar: ensayos no convincentes 77
- Paracetamol: sobredosis no intencional. Australia 78
- Paroxetina: riesgos potenciales durante el embarazo. EE.UU. 79
- Veraliprida (Agreal): normas en síndromes de retirada. España 79
- Información oficial de medicamentos: incompleta y diferente 80
- Por favor notifique las reacciones adversas pediátricas. Australia 81
- Todavía demasiadas mezclas de analgésicos 82

RECOMIENDAN

- Guías de detección para mujeres expuestas a DES in útero 84
- Inhibidores del factor de crecimiento tumoral alfa (anti-TNF alfa): nuevas medidas para prevenir la activación de tuberculosis latente. Francia 84

ÉTICA Y DERECHO

- Brasil: Promotores de laboratorios entregan medicamentos a pacientes 85
- Reino Unido: Pfizer mantiene la patente de atorvastatina hasta 2011 85

- EE.UU.: Guía para la publicidad dirigida a los usuarios	85
- La Conferencia General de la UNESCO adoptó una Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos	86
- Ensayos clínicos, industria farmacéutica y práctica clínica	86
- La patronal farmacéutica mundial hace públicos los datos de ensayos clínicos	86
- Laboratorios multados por fraude y boicot	87
- Laporte: "Las farmacéuticas, a veces, se inventan la enfermedad sin que exista"	88
- Tras el segundo juicio, el "caso Vioxx" empieza de nuevo	88
- 2004: mentiras y mentiras infames (ver el contenido en la Sección Reportes Breves, pág. 52)	
- Conejitos de India humanos pagan por reglamentaciones poco exigentes de la FDA	89
- Recomendaciones inadecuadas para maximizar los beneficios	92
- Estrategias para manejar los conflictos de interés: la Colaboración Cochrane	93
- Información oficial de medicamentos: incompleta y diferente (ver el contenido en la Sección Advierten apartado Precauciones, pág. 80)	
ECONOMÍA	
- Argentina: La industria farmacéutica. Segundo trimestre 2005	96
- Argentina: La industria farmacéutica reduce los descuentos	96
- Portugal: Los pacientes pagarán más por lo genéricos a pesar de que los medicamentos bajan de precio	96
- El mercado mundial de medicamentos reduce su ritmo de crecimiento	97
REGULACIÓN Y POLÍTICAS	
- Argentina: Nueva reglamentación para publicidad sobre productos de venta libre	98
- Colombia: Encuentro Internacional sobre Avances científicos y regulatorios en materia de bioequivalencia, calidad y políticas de competencia en el mercado de medicamentos	98
- México: Observaciones sobre la propuesta de la nueva política de medicamentos en México (ver el contenido en la Sección Reportes Breves, pág. 56)	
- Uruguay: Por decreto del Ejecutivo, el Ministerio de Salud Pública se encargará del vademécum	99
- Uruguay: Avances en la política de medicamentos	100
<i>Aída Rey</i>	
- España: la AEMPS actualiza las aclaraciones al real decreto de ensayos	101
- EE.UU.: Conflictos y renunciaciones en la FDA	101
- Genéricos: Los límites de la bioequivalencia	102
- Aprobación precipitada, más productos retirados	103
- Análisis comparativo de las retiradas del mercado de medicamentos por problemas de seguridad en el Reino Unido y en EE.UU. (1971-1992): sugerencias para la regulación y la política	104
FARMACIA Y MEDICAMENTOS	
- México: Reciclaje de medicamentos vencidos	105
- Acceso a medicamentos en el 65° congreso mundial de la FIP	105
- Seguimiento farmacoterapéutico de pacientes en farmacias comunitarias	106
CONEXIONES ELECTRÓNICAS	
	107
TÍTULOS NUEVOS	
	108
REVISTA DE REVISTAS	
Temas Administrativos y Sociales	
- Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina Moreno Exebio L	111
- Uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores Oscanoa TJ	111
- Estudio de utilización de psicofármacos en atención primaria Vedia Urgella C et al.	111
- Eficacia de las sesiones educativas para modificar la prescripción de fármacos nuevos Molina López T et al.	112
- Farmacodermias en niños Aldama Caballero AB et al.	112
- Prescripción potencialmente inadecuada para los adultos mayores en el sistema de veteranos: ¿Estamos usando el medicamento inapropiado, la dosis inapropiada o la duración inadecuada? (<i>Potentially inappropriate prescribing in elderly veterans: are we using the wrong drug, wrong dose, or wrong duration?</i>) Pugh MJV et al.	112

- Sistemas de apoyo para la toma de decisiones clínicas pueden mejorar los sistemas de manejo de los antimicrobianos (<i>Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs</i>)	113
Pestotnik SL	
- Efectividad y eficiencia de los métodos de búsqueda en revisiones sistemáticas de evidencias complejas: evaluación de las fuentes primarias (<i>Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources</i>)	113
Greenhalgh T, Peacock R	
- Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003	113
de Abajo FJ et al.	
Temas Clínicos relacionados con Enfermedades Infecciosas	
- Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna de varicela en Montevideo, Uruguay	114
Quián J et al.	
- ¿DOTS puede funcionar en poblaciones que tienen tuberculosis resistente a los medicamentos? (<i>Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis?</i>)	114
DeRiemer K et al.	
- Eficacia y efectividad de las vacunas antigripales en ancianos: una revisión sistemática (<i>Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review</i>)	114
Jefferson T et al.	
Temas Clínicos relacionados con Enfermedades Crónicas	
- Tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma de ángulo abierto. Metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (<i>Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials</i>)	115
Maier PC et al.	
- Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metanálisis	115
Sáenz Calvo A et al.	
- Darbepoetina alfa: no presenta ventajas para tratar la anemia inducida por la quimioterapia (<i>Darbepoetin alfa in chemotherapy-induced anaemia: No proven advantage</i>)	116
Rev Prescrire	
- Antagonistas de los receptores de la angiotensina II y fallo cardíaco (<i>Angiotensin II receptor antagonists and heart failure</i>)	116
Rev Prescrire	
- Aspectos específicos de la mujeres en la farmacoterapia de las enfermedades cardiovasculares (<i>Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases</i>)	117
Jochmann N et al.	
Temas relacionados con Terapias Alternativas	
- ¿Las mejorías clínicas de la homeopatía se deben a un efecto placebo? Estudio comparativo de estudios controlados con placebo de medicina homeopática y alopática (<i>Are the clinical effects of homoeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homoeopathy and allopathy</i>)	117
Shang A et al.	
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES	119

Ventana Abierta

LA ATENCIÓN FARMACÉUTICA. UNA REFLEXIÓN NECESARIA

Francisco Debesa García

Vicedirector del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología
La Habana, Cuba

Durante siglos la producción y administración de medicamentos estuvieron lideradas por el terapéutico, el cual personificaba la unidad de la medicina y la farmacia.

La primera referencia que se tiene de la separación de estas dos actividades, se encuentra en un decreto imperial del Emperador Federico II de Sicilia, quien en 1240 expidió un edicto que reglamentaba el ejercicio de la farmacia en su reino. Es a partir de aquí que el médico llevado por una gran conciencia científica y humanista comienza a apartarse cada vez más del farmacéutico y este último, en una sociedad de consumo, se dedicó casi de forma exclusiva a desarrollar los aspectos económicos de su profesión.

Desde principios del siglo XIX, el farmacéutico comenzó a convertirse en un gran negociante de medicamentos. No obstante, el medicamento continuó afianzando su lugar como objeto de las ciencias farmacéuticas y se convirtió de hecho en la tecnología sanitaria más utilizada en el mundo, por tanto la farmacia mantenía un lugar destacado en el desarrollo de las ciencias médicas.

El desarrollo acelerado de la industria farmacéutica y de sus millonarias ganancias durante todo el siglo XX hizo que se mantuviera hasta pasada la mitad del siglo esa tendencia, basada casi absolutamente en los aspectos económicos.

El farmacéutico se convertía así en el único especialista con formación universitaria que cada día veía que sus amplios conocimientos de ciencias naturales, exactas y asignaturas biomédicas no eran empleadas en su trabajo diario. Esto llevó a que una publicación de la OMS de finales de la década de los 80 planteara que el desempeño por parte del farmacéutico de actividades que pueden ser desarrolladas por personal auxiliar pudiera diluir sus habilidades profesionales y limitar su campo de acción.

Pero el farmacéutico siempre ha contado con una excelente formación que permitió que al final triunfara el aspecto científico por encima del económico, sobre todo en los farmacéuticos que atienden a la población.

Así comienza un camino que cada vez más ha llevado a este profesional a acercarse al individuo. Se inicia con el perfeccionamiento de la dispensación hasta convertirla en una verdadera Farmacia Clínica, la cual sigue desarrollándose hasta alcanzar la expresión más acabada de Atención Farmacéutica.

Es así como en la reunión celebrada en Tokio en 1993, la OMS define claramente dentro del término Atención Farmacéutica el papel que juega el farmacéutico en la consecución de la salud en su comunidad, al expresar que el objetivo de su trabajo es lograr resultados terapéuticos que mejoren la salud y aumenten la calidad de vida del usuario.

Pero no es suficiente que los organismos internacionales reconozcan este trabajo, lo importante es que cada uno de los farmacéuticos que día a día atienden a sus pacientes, tomen conciencia que son verdaderos salubristas y comiencen a ver la salud desde una dimensión más amplia que desborda las fronteras del medicamento.

Para el logro de este gran objetivo son necesarios algunos factores. El primero es la formación; es necesario que los próximos graduados conozcan bien los conceptos de farmacovigilancia, atención farmacéutica, reacción adversa, farmacoepidemiología y uso racional, y que también entiendan que la nueva estrategia sanitaria requiere la promoción de la salud, la prevención de la enfermedad y detección precoz, y que además sientan orgullo de la profesión que eligieron, por lo que los valores con que se les forme serán realmente esenciales en el logro de este objetivo. Todo ello debe complementarse con la capacitación de los ya graduados mediante un sistema de educación continuada y la auto preparación.

En segundo lugar, debe evaluarse qué funciones que hoy realiza el farmacéutico podrían ser realizadas por un personal técnico o auxiliar lo que le permitiría al farmacéutico centrarse en actividades de mayor complejidad científica. En tercer lugar, el farmacéutico debe asumir que la atención médica es multidisciplinaria y sentirse parte del proceso de salud de su población, logrando además que el resto de los profesionales comprendan la necesidad de su presencia como parte de un equipo de salud integral y aportar allí sus conocimientos y su formación. Finalmente, el farmacéutico debe sentir que es un profesional sanitario como el médico o la enfermera y aprovechar las ventajas de una ubicación laboral que le facilita mucho las actividades de prevención y promoción de salud.

En resumen, desde el punto de vista de salud pública, se debe enfatizar la importancia de la atención farmacéutica no solo por el indiscutible papel del farmacéutico como experto en medicamentos, sino además por la contribución que pueden hacer a la educación sanitaria de la población y en la prevención de enfermedades. Hay que recordar que los farmacéuticos comunitarios suelen tener más contacto con

los ciudadanos que otras profesiones sanitarias porque la mayor parte de personas acuden periódicamente a una farmacia, ya sea para la adquisición de medicamentos o de productos sanitarios y con frecuencia para pedir consejos terapéuticos.

El espacio del farmacéutico existe, es reconocido por los organismos internacionales y por la mayoría de los profesionales sanitarios, solo deben realizar su misión y demostrar que son capaces de asumir el nuevo reto que les

exige la sociedad. Este grupo profesional siempre ha sido caracterizado por su preparación y dedicación; los pesimistas han llegado a hablar de que existe una crisis en la profesión, los optimistas, entre los que me encuentro, pensamos que estamos en un excelente momento y que seremos testigos de una transformación del trabajo del farmacéutico. Estamos seguros de que los farmacéuticos serán capaces de asumir este reto y brindarle a nuestra sociedad una Atención Farmacéutica cada vez de mayor calidad.

Comunicaciones

2.000 MILLONES DE PERSONAS NO RECIBEN EL TRATAMIENTO MÉDICO NECESARIO POR CULPA DEL PRECIO DE LOS MEDICAMENTOS

David Visuales, *Intermón Oxfam* (España), 2 de noviembre de 2005

El estreno en España de la película “El jardinero fiel” vuelve a recordarnos que el precio de los medicamentos es una de las razones principales para que más de 2.000 millones de personas en los países en desarrollo no reciban el tratamiento médico que necesitan, o que 11 millones de niños mueran cada año por enfermedades curables.

Las actuales reglas de la Organización Mundial del Comercio (OMC) permiten a las multinacionales farmacéuticas retener las patentes de los medicamentos durante 20 años. De esa forma, la industria de los medicamentos genéricos no puede producir medicinas, que son entre 3 y 15 veces más baratas.

La crisis de la gripe aviar es un nuevo ejemplo del poder de las farmacéuticas. Aunque la amenaza de la epidemia crece cada día, la única forma de que los países en desarrollo puedan acceder al Tamiflu, el único medicamento que reduce el riesgo de contagio, es autorizar la fabricación de genéricos que abaraten el precio.

Por ahora, la multinacional suiza Roche –una empresa que tuvo unas ventas en 2004 de US\$27.629 millones y un beneficio neto de US\$5.867 millones– posee los derechos de cesión de la patente y es la única que puede conceder las licencias de producción.

El caso de la gripe aviar es un una repetición de lo que ya está ocurriendo con otras enfermedades, como el VIH/sida. El elevado coste del tratamiento impide a millones de personas acceder a los medicamentos que necesitan.

“Esta historia se ha repetido en muchas ocasiones. El poder de las grandes farmacéuticas les hace disfrutar de unas patentes que les permiten elevar los precios de los medicamentos e impiden a millones de personas pobres acceder a las medicinas que necesitan”, afirma Paloma Escudero, Coordinadora de la campaña Comercio con Justicia de Intermón Oxfam.

En el año 2000, cinco grandes empresas anunciaron la reducción del precio de los antirretrovirales para tratar el VIH/sida en África, de US\$10.000 a US\$1.000 anuales. Fue un logro de la presión internacional y de la industria genérica, que ofrecía un tratamiento similar por US\$360. En 2004, el número de africanos bajo tratamiento se había duplicado.

Sin embargo, el virus se ha hecho más resistente y ha surgido la necesidad de buscar un segundo tratamiento. Ahora, por culpa de las reglas de la OMC, la industria genérica ya no

puede producir medicamentos a menos que sus gobiernos suspendan los acuerdos sobre patentes.

Aunque las multinacionales farmacéuticas siempre justifican sus precios por los elevados gastos de investigación, lo cierto es que en el año 2000, las diez principales compañías de EE.UU. gastaron más en marketing y administración (34%) que en I+D (14%).

Cuando Oxfam Internacional –Intermón Oxfam en España– realizó en 2002 una investigación de las once principales empresas farmacéuticas ninguna de ellas fue capaz de especificar cuánto dedicaban a I+D para tratar los problemas de salud de los países en desarrollo. De hecho, admitieron que ese gasto es mínimo porque no ofrece beneficios.

En Intermón Oxfam estamos pidiendo a las empresas farmacéuticas:

- Invertir más en los países en desarrollo para ayudar a las personas que viven en la pobreza.
- Establecer un claro compromiso de respeto a los estándares éticos en los ensayos clínicos, aunque las leyes locales sean permisivas.
- Ofrecer precios más bajos en los países en desarrollo de manera sistemática y transparente.
- Permitir una mayor flexibilidad en las leyes que rigen la protección de patentes y los derechos de propiedad intelectual en los países pobres y permitir que la industria de los medicamentos genéricos pueda producir y vender versiones más baratas.

MSF SOBRE EL ACCESO A MEDICAMENTOS SIDA EN CHINA

Mensaje enviado a e-farmacos por Fernando Pascual, 11 de noviembre de 2005

El acceso a ciertos ARVs, incluidas algunas formulaciones de medicamentos de primera línea, muchos importantes medicamentos de segunda línea, combinaciones a dosis fija de tres medicamentos y formulaciones pediátricas, es un problema en China.

Hace más de tres meses, MSF envió cartas a algunos de los productores de estos medicamentos -Abbott, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb (BMS), GlaxoSmithKline (GSK), Gilead, y Merck- urgiendo a las compañías a poner a disposición sus productos en China y a comercializarlos a precios asequibles. No obstante, a día de hoy, con la excepción de GSK que ha respondido y de Gilead, Roche y Merck que solo han acusado recepción de la carta, MSF no ha recibido ninguna respuesta satisfactoria.

Abbott ha registrado lopinavir/ritonavir (Kaletra), pero no lo ha comercializado en China, lo que en la práctica significa

que no está disponible para los pacientes. MSF pide a Abbott que venda el medicamento al precio ofrecido a los países en vías de desarrollo (US\$500 por paciente y por año).

Boehringer Ingelheim ha registrado la suspensión de nevirapina (Viramune), pero no la ha comercializado. La falta de suspensión de nevirapina dificulta mucho el tratamiento de niños, ya que se ha de recurrir a romper los comprimidos para adultos para conseguir la dosis aproximada. MSF urge a la compañía a comercializar la suspensión de nevirapina a US\$17,50 por botella de 240 ml.

BMS ha registrado estavudina (Zerit) 30 mg y 40 mg, pero no comercializa estas presentaciones. La única formulación disponible es la de 20 mg, lo que obliga a aumentar el número de comprimidos por adulto (>60 Kg) de dos a cuatro capsulas por día. La estavudina en jarabe y las cápsulas de 15 mg no están registradas ni comercializadas. MSF urge a BMS a solicitar el registro (si no lo ha hecho ya) y a comercializar estavudina en todas sus presentaciones, y a comercializar estos medicamentos a precios asequibles.

También pedimos a BMS que comercialice didanosina gastro-resistente al mismo precio que en África Subsahariana (US\$0,764 por unidad).

Gilead no ha registrado ni comercializado tenofovir (TDF) en China. Recientemente, Gilead anunció una lista de países en vías de desarrollo donde se había solicitado el registro del medicamento, pero China no estaba entre ellos. Urgimos a Gilead a que solicite registro y comercialice TDF (Viread) al mejor precio ofrecido a los países en vías de desarrollo (US\$208 por paciente y por año).

GSK ha decidido registrar pero no comercializar lamivudina 150 mg (Epivir), la solución oral de lamivudina, y zidovudina 100 mg (Retrovir). La zidovudina no está ni comercializada ni registrada en las presentaciones de comprimidos de 300 mg y solución oral. Esta situación dificulta el diseño de cualquier tratamiento de primera línea y complica sobremanera el tratamiento de niños. Aunque GSK respondió a esta carta durante una reunión mantenida en Brasil en julio, sus reacciones no fueron satisfactorias. MSF urge a GSK a solicitar registro (cuando sea necesario) y a

comercializar estos productos a los mismos precios ofrecidos en países en vías de desarrollo.

Merck nos ha informado recientemente que el efavirenz 50 mg (Stocrin) ha llegado a China, pero que el precio no ha sido todavía establecido. Urgimos a Merck a comercializar este producto a US\$0,113 por comprimido.

Con miras a ofrecer tratamiento de calidad y atención a la gente viviendo con VIH/SIDA, es urgente tener las mejores herramientas disponibles, en las dosis y las formulaciones adecuadas. Solicitamos a las compañías una respuesta por escrito a nuestras peticiones lo antes posible, ya que hay muchos pacientes en China privados del acceso al tratamiento médico como consecuencia de esta decisión.

La situación en China no es sino un ejemplo de de lo que sucede en otros muchos países: las ofertas de las compañías son ilusorias si los medicamentos no están comercializados en los países en los que se necesitan. Las compañías no cumplen sus compromisos de “proveer productos de cuidados contra el sida bajo coste (Abbott)”, “trabajar juntos para poner productos de atención para VIH/SIDA a disposición y asequibles (BI)”, “extender y reforzar la vida humana (BMS)”, “proveer productos de atención para HIV/SIDA a bajo coste (Gilead)”, “disponibilizar medicamentos y vacunas a precios diferenciales (GSK)”, y vender “nuestros medicamentos para VIH/SIDA actuales en los países en vías de desarrollo más pobres y en aquellos más duramente golpeados por la epidemia de VIH, a precios a los que Merck no genera beneficio (Merck)”. MSF urge a estas compañías a cumplir sus compromisos.

(NOTA: Los precios solicitados a las compañías son los ofrecidos a los países en vías de desarrollo y publicados en el informe de MSF Untangling the web: Una guía para la compra de ARVs en los países en vías de desarrollo, 8ª edición, junio 2005)

Para más información, contactarse con:

Internacional: Fernando Pascual

(fernando.pascual@geneva.msf.org)

En China: Suerie Moon (msfb-beijing-access@msf.be) o

Elodie Jambert (msf-chine-pharma@paris.msf.org)

Entrevistas

GERMÁN VELASQUEZ: “LA SALUD NO ES UNA MERCANCÍA”. REFLEXIONES SOBRE EL TLC Y LA GRIPE AVIAR

Semana (Colombia), 23 de octubre 2005

Es filósofo y doctor en economía. Es el director del programa mundial de medicamentos de la OMS y el cerebro detrás de la guerra que países como Sudáfrica y Brasil han dado contra las grandes farmacéuticas del mundo para producir genéricos contra enfermedades como el sida.

Desde el comienzo de las negociaciones entre los países andinos y EE.UU. para firmar un Tratado de Libre Comercio (TLC), Velásquez ha sido asesor personal del ministro de la Protección Social, Diego Palacio, y del equipo técnico negociador de propiedad intelectual en salud.

Velásquez rompió su silencio para mostrar sus temores frente a la probable firma de un acuerdo que termine afectando el sistema de salud y el acceso a los medicamentos de los colombianos, especialmente los más pobres.

P: ¿Qué opina de la decisión de haber dejado el tema de propiedad intelectual, específicamente de salud, para la última ronda de negociaciones en Washington?

R: Sin duda esto es un triunfo de la parte norteamericana y un error de los andinos. Como se diría popularmente: “los acorralaron”, pues la mesa de propiedad intelectual llegará al final sin nada para negociar.

P: Además del escaso tiempo que queda, está el afán del Presidente Uribe por firmar “prontico” el TLC. ¿Puede el sector salud terminar sacrificado por estas y otras razones?

R: Si se ponen la salud y los medicamentos al mismo nivel que la posibilidad de exportar más zapatos o flores, sí. Esperamos que con todo el “ruido” que ha hecho el sector salud, esto no suceda.

P: ¿Qué quiere decir con ruido en el sector salud?

R: Por primera vez en las negociaciones de un TLC hay un “sector salud” presente, competente y con ideas claras sobre el impacto que un mal acuerdo puede traer al sistema, su futuro y al acceso a los medicamentos. Se podría decir que en la única mesa en la que los andinos estuvieron siempre unidos fue en la de propiedad intelectual, donde precisamente se trababa de la salud.

Desafortunadamente, no hubo negociación, sino un monólogo donde los textos y las propuestas de los países andinos fueron ignorados por los negociadores estadounidenses.

P: En vista de que la negociación de la mesa de propiedad se hará en el nivel político, ¿cree usted que habrá concesiones de parte del gobierno colombiano?

R: Se está dando a entender que si la decisión se va al nivel político, habrá automáticamente concesiones, y esto no

necesariamente es cierto, ya que los presidentes tienen más poder para decir no. El nivel político puede ratificar, confirmar y hacer valer las recomendaciones, alertas y “líneas rojas” que los técnicos ya advirtieron. El nivel político puede, en principio, exigir el respeto de los derechos de los ciudadanos. Es de esperar que este sea también el rol de los parlamentos de los países andinos.

P: Será que con la reelección inmediata aprobada, ¿el Presidente Uribe recibe un cheque en blanco para firmar el TLC como le parezca?

R: Diría que el fallo de la Corte es un arma de dos filos. Le da el poder para firmar un acuerdo haciendo toda clase de concesiones en el campo de la salud, pero también le entrega el poder de decir: “No, no cederemos ni un milímetro en asuntos que pongan en peligro el sistema de salud colombiano”.

P: ¿Ya se superó la crisis generada por la renuncia de los negociadores de salud?

R: Admiro no solo el coraje de los negociadores, sino el del Ministro Diego Palacio. Conozco bien el equipo negociador, la transparencia, la competencia y la seriedad con las que han planteado el tema desde el inicio de las negociaciones. Creo que este incidente no ha sido superado y que esto demuestra que los principios y los derechos de los ciudadanos no son intercambiables frente a la apertura de algunos mercados.

P: ¿Cree que el Ministro Palacio y su equipo técnico terminarán cediendo a las presiones del Ministro de Comercio y, posiblemente, del mismo presidente Uribe?

R: Que se firme un TLC que no sea el más favorable para la salud es un riesgo posible. Que el Ministro Palacio y su equipo cedan en lo que han venido defendiendo desde hace casi dos años, no lo creo. El equipo de salud no es un equipo de comerciantes, son los promotores y gestores del sistema de salud, que es un derecho de los colombianos.

P: La OMS ha apoyado al gobierno colombiano y los andinos en el TLC. ¿Hasta dónde irá ese apoyo?

R: El apoyo de la OMS para tratar de mejorar el sistema de salud colombiano no tiene límite, lógicamente dentro de nuestros modestos recursos. En lo que se refiere a algunos aspectos técnicos delicados del TLC, llamados por los negociadores como las “líneas rojas”, nosotros, la OMS y los otros dos asesores internacionales, Carlos Correa y Francisco Rossi, del Pnud, no podemos ir más allá de lo que constituyen las políticas que promovemos en el nivel mundial en este tema.

P: ¿Qué es lo que está en juego si se firma el tratado tal y como quiere EE.UU.?

R: La viabilidad de los sistemas de seguridad social de los países andinos.

P: ¿Por qué?

R: La industria farmacéutica es una de las más poderosas del

mundo, incluso por encima de la industria de armas o la bancaria. Actualmente existe un acuerdo internacional que permite a cualquier gobierno retirar una patente y empezar a producir el medicamento en caso de una emergencia sanitaria, como la que se podría vivir con una eventual epidemia aviar. Las transnacionales farmacéuticas descontentas con esa excepción han logrado en el contexto de los TLC restringir los derechos de los países. Por eso, ceder a las pretensiones de EE.UU. en materia de propiedad intelectual arriesga a restringir el acceso de los colombianos a los medicamentos.

P: ¿Qué argumentos pueden usar Colombia y los andinos para que EE.UU. ceda a sus pretensiones?

R: Continuar argumentando en los niveles ético y de derechos, exigiendo que la salud no sea tratada como una simple mercancía o negocio.

P: Pasemos a otro tema, ¿es inminente la aparición de una epidemia de la gripe aviar?

R: Si se observa lo que ha ocurrido a lo largo de la historia, existe un riesgo grande de que pueda aparecer una epidemia en cuestión de semanas o años, pero eso nadie lo sabe. No se puede decir a ciencia cierta que vamos inevitablemente hacia una epidemia.

P: Entonces, ¿por qué tanto temor en Europa? ¿Qué opina de la decisión de los países del Viejo Continente de crear un enorme "stock" de vacunas?

R: Estamos hablando del Tamiflu de la empresa suiza Roche. Lo que pasa es que eso realmente no es una vacuna, ya que la verdadera vacuna solo se podrá desarrollar cuando aparezca la epidemia. Para mí que esos stocks gigantescos se están construyendo más para tranquilizar a la población, que por motivos sanitarios reales.

P: ¿Qué debe hacer un país como Colombia?

R: La pregunta es si debemos crear un stock de medicamentos para una enfermedad que todavía no existe y cuya eficacia (del producto) no está totalmente comprobada; o mejor utilizar los recursos limitados para comprar medicamentos de eficacia comprobada para enfermedades que ya existen.

P: O sea que no vale la pena traer al país ese medicamento...

R: En el caso de Colombia y otros países latinoamericanos donde todavía la gripe aviar no existe, yo invertiría por el momento en vigilancia, más que en stocks de seguridad.

Cursos y Congresos

**EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN
CHILDREN - FORTH EUROPEAN COURSE**

Fecha: 9 al 11 de febrero de 2006 y 29-31 de marzo al 1 de
abril de 2006

Lugar: Bruselas, Bélgica

Organizan: European Society for Developmental Perinatal &
Paediatric Pharmacology (ESDP), Eudipharm (Paris, France)
y Catholic University (Louvain, Belgium)

Más información en: <http://www.emea.eu.int/conference.htm>

Noticias de América Latina

Argentina

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. SEGUNDO TRIMESTRE 2005

INDEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censo), septiembre 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Economía de esta edición del *Boletín Fármacos*]

octubre de 2005; Menos descuentos en los medicamentos, *El Ciudadano*, 26 de octubre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Economía de esta edición del *Boletín Fármacos*]

LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA REDUCE LOS DESCUENTOS

Editado de: Medicamentos: más gente se beneficia con los descuentos, *Ecos*, 14 de septiembre de 2005; Reducen los descuentos a más de 4000 medicamentos, *Notiexpress*, 24 de

NUEVA REGLAMENTACIÓN PARA PUBLICIDAD SOBRE PRODUCTOS DE VENTA LIBRE

Resumido y editado de: Martín Bidegaray, *El Cronista* (Argentina), 19 de septiembre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Brasil

BRASIL, ABBOTT Y SIDA: EL MINISTERIO DE SALUD OBTIENE DESCUENTO Y BRASIL NO QUEBRARÁ LA PATENTE DE KALETRA

Matthew Flynn

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Reportes Breves de esta edición del *Boletín Fármacos*]

PROMOTORES DE LABORATORIOS ENTREGAN MEDICAMENTOS A PACIENTES

Resumido de: Flávia Mantovani, *Folha de São Paulo* (Brasil), 13 de septiembre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Ética y Derecho de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Chile

EE.UU. Y SUIZA LO ACUSAN DE VULNERAR RESPETO A PATENTES INCLUIDO EN LOS TRATADOS DE LIBRE COMERCIO

Resumido de: Mariano Cubillos y Eduardo Olivares, EE.UU. / Suiza: Acusan a Chile de vulnerar respeto a patentes

incluido en los Tratados de Libre Comercio, *La Tercera* (Chile), 31 de octubre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Noticias sobre Acuerdos Comerciales de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Colombia

COLOMBIA: ENCUENTRO INTERNACIONAL SOBRE AVANCES CIENTÍFICOS Y REGULATORIOS EN MATERIA DE BIOEQUIVALENCIA, CALIDAD Y POLÍTICAS DE COMPETENCIA EN EL MERCADO DE MEDICAMENTOS

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín Fármacos*]

México

RECICLAJE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS

Editado de: Angélica Simón, Preparan reciclaje de medicamentos, *El Universal* (México), 23 de septiembre de 2005; Ruth Rodríguez, Urgen farmacéuticos a combatir "mercado negro", *El Universal* (México), 23 de septiembre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Farmacia y Medicamentos de esta edición del *Boletín Fármacos*]

OBSERVACIONES SOBRE LA PROPUESTA DE LA NUEVA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO

Veronika Wirtz, René Leyva, Anahí Dreser, Angélica Ángeles, Michael Reich

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Reportes Breves de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Nicaragua

RATIFICA CAFTA-RD

Editado de: Luis Núñez Salmerón, Asamblea ratifica TLC, *nadir.org*, 11 de octubre de 2005; Adam Erelí, Portavoz Adjunto del Departamento de Estado de EE.UU., Declaración de prensa: Aprobación por Nicaragua del CAFTA-RD y sucesos políticos recientes, Washington, DC., 11 de octubre de 2005; Oxfam, Nota de Prensa: La

ratificación del DR-CAFTA en Nicaragua condena a miles de agricultores a la miseria, 13 de octubre de 2005; Cafta impactará en fármacos genéricos, *El Nuevo Diario*, 4 de septiembre de 2005.

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Noticias sobre Acuerdos Comerciales de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Uruguay

POR DECRETO DEL EJECUTIVO, EL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA SE ENCARGARÁ DEL VADEMÉCUM

Resumido de: *El Observador* (Uruguay), 23 de septiembre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín Fármacos*]

AVANCES EN LA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS DE URUGUAY

Aida Rey, octubre 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Noticias de Europa

España

LA AEMPS ACTUALIZA LAS ACLARACIONES AL REAL DECRETO DE ENSAYOS

Resumido de: *Correo Farmacéutico* (España), 3 de octubre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Portugal

LOS PACIENTES PAGARÁN MÁS POR LO GENÉRICOS A PESAR DE QUE LOS MEDICAMENTOS BAJAN DE PRECIO

Editado de: Paula Gonçalves Martins e Inês Jacinto Costa, Fármacos 6% mais baratos a partir de quinta-feira. Governo ataca "lobbies" na Saúde com redução de preço dos medicamentos, *Agencia Financiera* (Portugal), 14 de

septiembre de 2005; Jorge Álvarez, Los pacientes lusos pagarán más por las EFG, *El Global* (España), 4 de octubre de 2005; Si la política de ahorro se vuelve incongruente, *El Global* (España), 5 de octubre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Economía de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Reino Unido

PFIZER MANTIENE LA PATENTE DE ATORVASTATINA HASTA 2011

Resumido de: *El Mundo* (España), 14 de octubre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Ética y Derecho de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Noticias de Estados Unidos

GUÍA PARA LA PUBLICIDAD DIRIGIDA A LOS USUARIOS

PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)

Agosto 2005 (entrará en vigencia en enero de 2006)

Guía disponible en:

<http://www.phrma.org/publications/policy/admin/2005-08-02.1194.pdf> (10 pág.)

[N.E.: se pueden consultar los puntos más importantes de la Guía en la Sección Ética y Derecho de esta edición del *Boletín FÁrmacos*]

CONFLICTOS Y RENUNCIAS EN LA FDA

Editado de: Renuncia en Agencia de Medicamentos y Alimentos por postergación de píldora, *La Tercera* (Chile), 2 de septiembre de 2005; Renuncia jefe de oficina que vigila seguridad de medicinas, *La Opinión* (EE.UU.), 25 de septiembre de 2005; ¡Urgente! La FDA necesita atención médica, *La Nación* (Chile), 13 de octubre de 2005
[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín FÁrmacos*]

Noticias de la OMS y OPS

ACCESO UNIVERSAL A MEDICAMENTOS CONTRA EL SIDA PEDIRÁ LA OPS

Resumido y editado de: *El Tiempo* (Colombia), 4 de noviembre de 2005

La medida es parte de una estrategia para reducir en un 50% las nuevas infecciones por VIH en América Latina y El Caribe. Los detalles del nuevo plan contra el sida serán expuestos por la OPS en el III Foro Latinoamericano y del Caribe en VIH/sida, IV Congreso Centroamericano (CONCASIDA 2005) y IV Encuentro Centroamericano de Personas Viviendo con VIH/sida, a realizarse en El Salvador del 7 al 11 de noviembre.

El plan es el producto de un proceso participativo que contempla tres objetivos fundamentales:

- El primero es el acceso universal a servicios de atención integral, incluida la prevención y tratamiento con antirretrovirales para el 2010.
- El segundo es la reducción a la mitad del número de nuevas infecciones por VIH para el 2010, y una disminución adicional del 50% entre el 2010 y 2015.
- Como tercer objetivo, el plan de la OPS buscará acortar la incidencia de transmisión materno-infantil del virus a niveles inferiores al 5% para el 2015, así como una disminución de la sífilis congénita a menos de 0,5 casos por 1.000 bebés nacidos vivos.

La Directora de la OPS, Mirta Roses Periago, afirmó que “estamos ahora a las puertas del acceso universal al tratamiento y la atención integral, y disponemos de instrumentos para hacer llegar, a cada grupo, la información y comunicación necesaria para el cambio de comportamientos”.

Roses consideró que actualmente se cuenta con las herramientas “para abrir esas puertas y cambiar el rostro del VIH/sida en las Américas”. El plan de la OPS subraya que la prevención es el medio más eficaz para combatir el virus.

[N.E.: El Comunicado de Prensa de la OPS con más información sobre el programa se puede consultar en: <http://www.paho.org/Spanish/DD/PIN/ps051111.htm>]

LA OMS ACONSEJA A PAÍSES POBRES QUE IGNOREN LAS PATENTES DE LOS FÁRMACOS DEL SIDA

La Vanguardia, 24 de septiembre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Noticias sobre Sida de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Noticias varias

TRES DE CADA 10 NIÑOS Y NIÑAS CARECEN DE VACUNACIÓN

Resumido de: Ayesha Gooneratne, *Inter Press Service*, 30 de septiembre de 2005

Según un informe de UNICEF, alrededor de 1,4 millones de niños y niñas de África central y occidental mueren cada año porque apenas la mitad de la población infantil de esa región recibe inmunización contra las principales enfermedades.

El informe "Progreso para la infancia: un balance sobre la inmunización" evalúa el aumento anual de cobertura de inmunización en el mundo desde 1990.

[N.E.: disponible en:

http://www.unicef.org/spanish/progressforchildren/2005n3/PFC3_Spanish2005.pdf, 32 pág.]

Unos 103 países ya han vacunado al 90% de sus niños y otros 16 han logrado un avance constante. Sin embargo, en 74 países los programas de vacunación no se han mantenido o progresan con demasiada lentitud.

Gracias a una cobertura prácticamente total, los países industrializados casi han eliminado las muertes de enfermedades prevenibles mediante vacunación, según Ann Veneman, Directora Ejecutiva de UNICEF. Por el contrario, África occidental y central, donde apenas el 52% de los niños reciben inmunización, todavía tienen las mayores cifras de muertes por enfermedades prevenibles por esa vía, afirmó.

Entre estas enfermedades, las principales son el sarampión, la meningitis causada por el cocobacilo *Haemophilus influenzae* B, la tos convulsa y el tétanos neonatal.

Veneman enfatizó la relación costo-beneficio de la inmunización, que salvó de la muerte a unos 2 millones de niños y niñas en 2003 y podría reducir casi un cuarto las muertes de menores de cinco años, si se alcanzara una cobertura de más de 90%.

El informe indica que América Latina, el Caribe, Medio Oriente, África septentrional, y hasta cierto punto Asia oriental y la mayor parte del mundo industrial, se han manejando razonablemente bien en materia de inmunización. Los problemas reales se han suscitado en África occidental y central, que sufren la profundización de conflictos armados, así como Asia austral, "hogar de la mayoría de los niños" del mundo.

"Muchos países han hecho retrocesos porque comienzan a descansar y olvidan el punto fundamental: el último 20 o 30% (de la población) siempre es el más difícil de alcanzar", dijo el médico Peter Salama, Jefe del programa de inmunización de UNICEF. Estas zonas calientes, a menudo, están en países afectados por conflictos o en las más remotas regiones, y tienen la peor infraestructura, explicó.

Veneman también destacó la conexión entre alcanzar las metas de inmunización y lograr los Objetivos de Desarrollo de la ONU para el Milenio, establecidos en 2000 y cuya concreción tiene a 2015 como último plazo. "Expandir a más niños estas herramientas que han probado salvar vidas tiene una relación directa sobre los esfuerzos de lograr el cuarto Objetivo, que es la reducción de dos tercios de la mortalidad infantil para el año 2015", señaló.

Noticias de la industria

LAS FARMACÉUTICAS PIERDEN IMAGEN

The New York Times, Especial para Clarín (Argentina),
Traducción de Claudia Gilman, 20 de noviembre de 2005

Los problemas de imagen de la industria farmacéutica están empezando a perjudicar a las empresas del sector donde más les duele: en los resultados.

Hace un año, Merck tuvo que retirar del mercado su antiartrítico Vioxx, lo que llevó a la industria a una crisis de credibilidad. La FDA está bloqueando la comercialización de nuevas drogas que antes habrían entrado al mercado sin problemas. Los médicos están recetando menos antidepresivos y otros remedios cuya seguridad ha sido cuestionada, como el reemplazo hormonal para las mujeres menopáusicas.

Seguros de salud y estados, a su vez, procuran que los pacientes recurran a remedios más viejos o genéricos, con el argumento de que son tan buenos como los nuevos y de marca. En general, las prescripciones siguen aumentando lentamente, pero una parte importante se consagra a los genéricos.

Los consumidores también parecen ser más inmunes al agresivo marketing farmacéutico. "La industria creó, durante años, muchísima demanda a través de las promociones y para que esas promociones sean efectivas, deben ser confiables", dijo Richard Evans, un analista especializado de Sanford C. Bernstein. "Y esa confianza se perdió."

Además, nuevos competidores están dando pelea. Firmas de biotecnología como Genentech están ganando la delantera en el descubrimiento de nuevos tratamientos contra el cáncer, un terreno promisorio y lucrativo.

Desconfiados

Ejecutivos de las grandes firmas del sector dicen que es esperable que el público se sensibilice, dados los problemas suscitados por Vioxx y otros fármacos. Pero les preocupa que la desconfianza derive en expectativas poco realistas sobre la seguridad que impidan el desarrollo de nuevos medicamentos. "Creo que hoy hay una expectativa poco razonable respecto de la posibilidad de un remedio libre de todo riesgo", dijo Sidney Taurel, CEO de Eli Lilly & Company.

Los grandes laboratorios siguen siendo muy rentables. Pero en algunos casos (como Pfizer y Merck, primero y tercero en facturación en EE.UU.), las ventas están estancadas y las ganancias están disminuyendo, por lo que han despedido gente y, por primera vez en años, recortado el presupuesto para investigación.

En el tercer trimestre, en los EE.UU., las ventas de remedios recetados cayeron un 3% en Bristol-Myers Squibb, 4,5% en Johnson & Johnson y 15% en Pfizer.

Nadie espera que la situación se resuelva rápidamente porque varios remedios de gran venta perderán la protección de la patente a comienzos del 2007. Los remedios cuyas patentes expirarán, son, entre otros, Norvasc, un hipotensor de Pfizer, y Zocor y Pravachol, fármacos contra el colesterol de Merck y Bristol-Myers Squibb, respectivamente. En conjunto, los tres representan casi 10.000 millones de dólares anuales en ventas en los EE.UU.

La industria farmacéutica, dominada por empresas estadounidenses, dista de estar en crisis. Pfizer sola tendrá US\$8.000 millones de ganancias este año, sobre ventas de US\$51.000 millones, e invertirá más de US\$7.000 millones en investigación y desarrollo.

Investigación en baja

Pero el gasto en investigación de la firma cayó 6% en el tercer trimestre (comparado con igual período del 2004) y Pfizer espera que se mantenga igual o tal vez caerá en los próximos años. En conjunto, la industria gasta más de US\$30.000 millones por año en investigación y desarrollo. Pero para las empresas y para los pacientes que están esperando que la industria cree nuevos tratamientos para enfermedades como la artritis reumatoidea y la diabetes, son tiempos arduos.

Wall Street ya tomó nota. Un amplio espectro de acciones de farmacéuticas ha caído un 25% en cinco años. Por el contrario, las acciones de las biotecnológicas suben.

Sin nuevos remedios que promocionar justo cuando vencen las patentes, las empresas tradicionales están sacando de la galera novedades para proteger sus ventas, tales como reformular remedios existentes para una toma semanal en vez de una toma diaria. Han recurrido a la publicidad para seducir a los pacientes; pero esa estrategia parece estar perdiendo efectividad en la medida en que los consumidores son más escépticos y los prestadores de servicios de salud se rebelan contra los altos precios de medicamentos que no son grandes logros terapéuticos.

¿El público está más escéptico? "Sí", admite el Dr. John LaMattina, Presidente de investigación de Pfizer. Desde hace años, a los consumidores los irritan los precios de los remedios en EE.UU., más altos que en otros países industrializados. Pero el enojo contra el sector llegó a un nuevo hito en el 2004 cuando se supo que varias empresas habían ocultado los resultados de estudios clínicos que demostraban un aumento de los riesgos de suicidio en los pacientes que consumen antidepresivos.

Después, Merck dejó de vender Vioxx luego de un estudio clínico que mostraba que el analgésico elevaba el riesgo de ataques cardíacos y cerebrales. Documentos internos revelaron que los ejecutivos y científicos de Merck ya estaban preocupados por los riesgos de Vioxx en 1997 pero se negaron a realizar un estudio sobre riesgos cardíacos.

Merck sostuvo que actuó adecuadamente en su manejo de los estudios.

En una encuesta de octubre, sólo un 9% de los estadounidenses dijo que creía que las empresas

farmacéuticas eran en general honestas, 14% menos que en el 2004. En cambio, un 34% dijo que confiaba en los bancos y un 39% que confiaba en los supermercados.

Noticias sobre sida

BRASIL, ABBOTT Y SIDA: EL MINISTERIO DE SALUD OBTIENE DESCUENTO Y BRASIL NO QUEBRARÁ LA PATENTE DE KALETRA

Matthew Flynn

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Reportes Breves de esta edición del *Boletín Fármacos*]

GUATEMALA: SEGURO SOCIAL DE GUATEMALA. UNA MUERTE SEGURA Y ANUNCIADA PARA LAS PERSONAS CON HIV/SIDA

Jaime Argueta, *Agua Buena*, 2 de noviembre de 2005

Se puede consultar este artículo sobre las dificultades de los PPVV para acceder a su tratamiento antirretroviral en el Instituto Guatemalteco de Seguro Social publicado en la web de Agua Buena, disponible en:
<http://www.aguabuena.org/articulos/guatemala20051102.html>

LA OMS ACONSEJA A PAÍSES POBRES QUE IGNOREN LAS PATENTES DE LOS FÁRMACOS DEL SIDA

La Vanguardia, 24 de septiembre de 2005

Los países que se enfrentan a epidemias graves de sida deberían plantearse utilizar las normas de comercio locales o

los tratados internacionales para sortear las leyes de patentes sobre los fármacos, según propuso un dirigente de la OMS.

La falta de fármacos antirretrovirales baratos es “un problema clave” para muchos países en desarrollo, advirtió Barnard Fabre-Teste, representante de la OMS para el sida en la región del Pacífico Occidental. “Por eso necesitamos tener la posibilidad de producir fármacos genéricos [antirretrovirales] en países como India, China y Vietnam”.

Al término de una conferencia de la OMS celebrada en Nueva Caledonia, Fabre-Teste insistió en que los países pobres podrían ampararse en los tratados internacionales o tomar acciones unilaterales para proteger la salud de su población. Desde el 2003, un acuerdo de la Organización Mundial de Comercio (OMC) permite que los países que se enfrentan a una emergencia sanitaria produzcan versiones genéricas de fármacos con patente. El acuerdo también permite que se exporten estos genéricos a otros países que no tienen industria farmacéutica. Pero ningún país ha utilizado el acuerdo de la OMC, al parecer por temor a represalias de los países que tienen las patentes, señaló Fabre-Teste.

MSF SOBRE EL ACCESO A MEDICAMENTOS SIDA EN CHINA

Enviado a e-farmacos por Fernando Pascual, 11 de noviembre de 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Comunicaciones de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Noticias sobre Acuerdos Comerciales

CHILE: EE.UU. Y SUIZA LO ACUSAN DE VULNERAR RESPETO A PATENTES INCLUIDO EN LOS TRATADOS DE LIBRE COMERCIO

Resumido de: Mariano Cubillos y Eduardo Olivares, EE.UU. / Suiza: Acusan a Chile de vulnerar respeto a patentes incluido en los Tratados de Libre Comercio, *La Tercera* (Chile), 31 de octubre de 2005

Los embajadores de EE.UU. y Suiza han visitado en numerosas ocasiones durante los dos últimos años los ministerios de Relaciones Exteriores, Economía y Salud por un mismo asunto, pero no les ha ido bien. Ambos países acusan que Chile no está cumpliendo con los compromisos que asumió en los Tratados de Libre Comercio (TLC) respectivos en materia de protección de patentes industriales.

La queja apunta a que Chile no respetaría la propiedad industrial de las patentes de medicamentos que poseen en el país firmas extranjeras. Argumentan que se permite que laboratorios locales, con la venia de la autoridad sanitaria y comercial, “copien” los datos de las multinacionales, vulnerando la exclusividad que da la patente para comercializar el producto.

“No tenemos mucha confianza en cómo Chile está tramitando este asunto. Tenemos que observar las posibilidades para hacer la queja, hay comisiones mixtas entre Efta (que incluye a Suiza) y Chile, también un panel internacional de la OMC”, dijo el embajador suizo en Chile, André Brile.

El mismo escenario fue corroborado por diplomáticos estadounidenses, quienes dicen que será la Oficina de Representación de Comercio de Estados Unidos (USTR) la que tome la decisión de escalar el problema hasta arbitrajes externos o no.

La disputa también se ha trasladado a tribunales. El caso más emblemático es la disputa de la suiza-americana Novartis contra la local Recalcine, a la que acusa de no respetar la patente en una de sus drogas. Suiza, el 11 de julio de este año, envió una nota diplomática a la Cancillería aludiendo al caso de Novartis. Brile dice que se ha violado el TLC y que aún no han recibido respuesta del ministerio. En la representación de Washington también aseguraron haber comunicado al gobierno “por escrito y formalmente nuestras preocupaciones varias veces durante este año”.

La carta de Lagos

De hecho, la percepción del asunto en la embajada norteamericana es más dura que en la de Suiza: “Vemos falencias en la protección de los datos secretos de las empresas. El Instituto Nacional de Salud (ISP) usa estos datos para aprovechar de autorizar otra droga genérica de una empresa local o bien para la importación de productos extranjeros que están basados en los datos copiados de la droga protegida”, planteó un alto diplomático norteamericano.

En el ISP argumentan que no les corresponde ver si un medicamento vulnera una patente, ya que ellos sólo otorgan autorización sanitaria. Es el Departamento de Propiedad Industrial (DPI) del Ministerio de Economía el encargado de patentes.

Precisamente, Suiza y EE.UU. piden que ambas decisiones sean vinculantes o “linkeadas”. El denominado linkage es mencionado sólo como recomendación por el acuerdo sobre propiedad intelectual (Trips) de la OMC, que Chile ha firmado, y no está explicitado en los TLC. El gobierno se ha negado sistemáticamente a aplicarlo. La pugna llegó a tal nivel, que fue el propio Presidente Ricardo Lagos envió una misiva a la Casa Blanca que rezaba así: “No aceptamos el link”.

La última reunión de ambos embajadores fue con el ministro secretario general de la Presidencia, Eduardo Dockendorff, a principios de septiembre. La respuesta del ministro, según Brile, fue que “hay que ver la salida de los reglamentos para realmente poder decir que Chile está contra las reglas de los TLC y de la OMC. Nos pidió paciencia, y nosotros tenemos paciencia”.

NICARAGUA: RATIFICA CAFTA-RD

Editado de: Luis Núñez Salmerón, Asamblea ratifica TLC, *nadir.org*, 11 de octubre de 2005; Adam Erelí, Portavoz Adjunto del Departamento de Estado de EE.UU., Declaración de prensa: Aprobación por Nicaragua del CAFTA-RD y sucesos políticos recientes, Washington, DC., 11 de octubre de 2005; Oxfam, Nota de Prensa: La ratificación del DR-CAFTA en Nicaragua condena a miles de agricultores a la miseria, 13 de octubre de 2005; Cafta impactará en fármacos genéricos, *El Nuevo Diario*, 4 de septiembre de 2005.

Los diputados de la Asamblea Nacional aprobaron el 10 de octubre en una sesión de cinco horas el “Decreto de aprobación del DR-Cafta” con 49 votos a favor y 37 votos en contra, todos de la bancada del Frente Sandinista (FSLN).

Fue notoria la ausencia de los diputados sandinistas Bayardo Arce, uno de los principales ideólogos del FSLN, quien no asistió al debate; y de Tomás Borge, quien se ausentó previo a la votación. Más de 50 diputados de las bancadas liberal y sandinista intervinieron en los debates.

Según fuentes legislativas, el FSLN cedió a la discusión y ratificación del TLC tras acordar con sus aliados del Partido Liberal Constitucionalista (PLC) un paquete de leyes y nombramientos a nuevos cargos.

Este respaldo del poder legislativo se produjo menos de una semana después de que el Representante de Comercio de EE.UU. Robert Zoellick, visitara Nicaragua y urgiera la

ratificación del mismo. Hasta ese momento se esperaba que la discusión del Cafta en la Asamblea Nacional se retrasara hasta principios de 2006.

Según una declaración de prensa del Departamento de Estado de EE.UU. “durante su viaje, del 4 y 5 de octubre a Managua, el Vicesecretario Zoellick describió el pacto corrupto entre Arnoldo Alemán [PLC] y Daniel Ortega [FSLN] como un “golpe larvado” que socava la democracia de Nicaragua. La asistencia de los EE.UU. continuará basándose en el mantenimiento del orden democrático y la buena gestión de gobierno. Toda medida posterior al acuerdo para debilitar más o deponer al presidente elegido constitucionalmente significará una pérdida de oportunidades para Nicaragua, entre ellas el financiamiento de la Cuenta del Reto del Milenio y la participación en el CAFTA-DR”.

Medicamentos genéricos en peligro

Antes de que se ratificara el Cafta-RD, Consumers International (CI) ya había advertido que si esto sucedía unos 100 medicamentos genéricos serían retirados del mercado nicaragüense. CI respalda sus argumentos en una investigación de la más grande organización de consumidores en EE.UU., Consumers Union (CU).

Este tratado “establece especialmente derechos monopólicos a los poseedores de patentes farmacéuticas en los registros de seguridad y fecha de caducidad de las patentes, lo cual es muy costoso producir”, reza el informe de CU.

José Vargas Niello, director de la oficina de CI, explicó que el grupo de las “Big Pharma” ya anunció que están dispuestos a reclamar las patentes que, en conjunto, tienen sobre unos 100 medicamentos que coinciden con la lista de productos genéricos que registra el Ministerio de Salud (Minsa). Es decir, que el Minsa tendría que retirar todos esos productos para dar lugar a los patentizados.

“Es un regalo que se les está dando a las grandes transnacionales de los medicamentos, conocidas como Big Pharma”, dijo Vargas Niello, al leer el informe de CU. Explicó que esta investigación nace producto de una petición de Robert Zoellick, Representante de Comercio de EE.UU., quien creó varios grupos consultivos para estudiar el Cafta previo a su aprobación en EE.UU.

“La economía de la región centroamericana en su totalidad, equivale solamente a la de ciudad de Columbia en Ohio, y la población pobre no podrá adquirir medicamentos de marca. Pero eso no les importa a las Big Pharma, pues significan centavos, mientras que, para la gente de América Central, significa la vida o la muerte”, agregó.

En el grupo de los medicamentos participó Rhoda Karparkin, ex presidenta de CU, quien finalmente envió el informe de la investigación a los 535 miembros del Congreso de EE.UU., aconsejando mejorar esta situación o no aprobar el Cafta en su defecto.

Consumers International (CI) es una federación de organizaciones de consumidores fundada en 1960, para

proteger los intereses de los consumidores a nivel mundial. La Liga por la Defensa del Consumidor de Nicaragua (Lideconic) está afiliada a CI, quienes tienen su sede en Chile.

TLC ANDINO: MÁS RONDAS Y RENUNCIAS

Editado por Jimena Orchueta

La XII y XIII Rondas se llevaron a cabo con solo casi un mes de distancia (la primera entre 19 y 23 de septiembre en Cartagena, y la segunda del 17 al 21 de octubre en Washington).

Desde el comienzo de la XII Ronda, el malestar en el equipo de propiedad intelectual de Colombia, Perú y Ecuador fue evidente, pues EE.UU. presentó un nuevo jefe negociador para el capítulo de propiedad intelectual, quien puso sobre la mesa la vieja propuesta presentada el año pasado cuando se lanzaron las negociaciones que, en general fue rechazada por los tres países andinos. EE.UU. reiteró su deseo de ampliar el espectro de patentabilidad incluyendo seres vivos, procedimientos terapéuticos y quirúrgicos, alargar el periodo de las patentes y demás asuntos que fueron planteados desde el primer día [1,2].

Durante la XIII Ronda -degradada a minironda- no se reunió la mesa de asuntos sanitarios y solamente sesionará a comienzos de noviembre, diez días antes del supuesto cierre de la negociación. No cerraron las mesas de compras estatales, agencia comercial y servicios transfronterizos, ni se aclaró el tema de la reserva cultural y de medio ambiente se habló de un acuerdo paralelo. La mesa agrícola sigue sin definiciones [3].

Paradójicamente, mientras el equipo negociador estadounidense se mantiene invariable en su posición en el tema de medicamentos y propiedad intelectual, los congresistas de EE.UU. presionan al laboratorio Roche para que levante la patente de Tamiflu para rebatir los efectos de la gripe aviar.

Renuncias en la “fase política”

En el caso de Colombia, la división del Gobierno nacional en el tema del manejo de la negociación de los medicamentos, quedó al desnudo al concluir la XII Ronda cuando tres asesores técnicos del Ministerio de Protección Social presentaron su carta de renuncia [4].

Los funcionarios argumentaron que consideran altamente inconveniente para el país la perspectiva de que el Ministerio de Comercio esté dispuesto a aceptar propuestas semejantes a las que los centroamericanos y chilenos les aceptaron a los norteamericanos [4].

Gilberto Álvarez Uribe, Luis Guillermo Restrepo Vélez y Juan Fernando García Echeverri, le dijeron a su jefe, el Ministro Diego Palacio Betancourt, que en la ronda de Cartagena del TLC “no hubo ningún avance significativo en

los asuntos de interés de Colombia” en los temas de propiedad intelectual relacionados con la salud [4].

Al contrario, dicen, EE.UU. mantuvo su posición inflexible, “que ha roto el equilibrio de las propuestas formuladas por los andinos, destinadas a dar solución integral y facilitar el cierre de la negociación” [4].

También consignan que de acuerdo con declaraciones de prensa de los representantes del Mincomercio se está en la fase de las decisiones políticas y también recuerdan que el pasado 21 de septiembre el jefe negociador, Hernando José Gómez, les manifestó “que lo que hasta el momento se consideraban propuestas de cierre no lo eran; el cierre iba a ser determinado mediante decisiones políticas, dando con ello por concluido el trabajo de los técnicos” [4].

En su carta los negociadores salientes proponen que quienes tomen las decisiones corran con su costo y no lo camuflen como decisiones técnicas [2].

El Ministro de Protección Social declaró que respaldaba a sus negociadores, aunque consideró que no fue prudente hacer pública la renuncia y dijo que las posiciones que llevaron fueron concertadas [2].

Consultado sobre el tema, el Ministro de Comercio, Jorge Humberto Botero, manifestó que seguirán las discusiones con el Ministerio de Protección Social, “cuyo criterio se tendrá en cuenta hasta el final”. Agregó que “no hemos cedido en ninguna de las aspiraciones legítimas de Colombia en materia de salud pública. Tanto, que ante la intransigencia del equipo negociador norteamericano en propiedad intelectual en esta ronda no hemos podido avanzar” [4].

Botero insistió en que los intereses de la salud pública tienen consideración preponderante. “El Mincomercio está sometido a la disciplina del Gobierno y en estas materias debe concertar, como siempre ha sido, con el Ministerio de Protección Social y directamente con el Ministro” [4].

Por último, Botero dijo que en medicamentos la línea de acción del Gobierno es la preservación del statu quo, en materia de datos de prueba y patentes. “Esa línea se mantiene y no hay razón para temer que las cláusulas que se negocian en el TLC incidan negativamente en el acceso de los colombianos a los medicamentos y la salud pública” [4].

La última propuesta que Colombia puso sobre la mesa siguiendo las directrices del Presidente Uribe consiste en: compensarle a la patente el tiempo por demoras injustificadas en su obtención, reducir a un máximo de tres años la protección a los datos de prueba limitada a los medicamentos que en los 12 meses anteriores hubieran obtenido el registro sanitario en EE.UU., y que el Invima se limitaría a publicar las solicitudes del registro. Ello, además, condicionado a que EE.UU. retirara su propuesta de patentar seres vivos, segundos usos, procedimientos quirúrgicos y terapéuticos, a comprometerse a fondo en la lucha contra la biopiratería y a reconocer la importancia de los conocimientos tradicionales relacionados con la acción curativa de las plantas. Se

esperaba que EE.UU. diera alguna respuesta en la XII Ronda, pero en vez de ello insistió con su propuesta del año pasado [4].

En Colombia la forma que ha adoptado la “fase política de la negociación” incluye un viaje de Uribe a Quito para tratar de convencer a los ecuatorianos que cedan en materia de medicamentos. Como afirma Recalca, la fase política “no se limita a entregar lo propio, sino a intentar que los vecinos también se rindan” [3].

Ante la renuncia de los tres expertos, el Presidente de la Asociación Nacional de Farmacéuticos (ASINFAR), Alberto Bravo, solicitó al gobierno colombiano suspender las negociaciones del TLC con EE.UU. “El interés nacional para el acceso a medicamentos a precios razonables queda desprotegido con la salida de Gilberto Alvarez, Luis Guillermo Restrepo y Juan Fernando García”, sostuvo Bravo [5].

La Federación Médica Colombiana manifestó su apoyo y solidaridad con los negociadores del Ministerio de la Protección Social. En una declaración afirma que el “equipo de negociación en un acto de valor cívico y de compromiso con el país, decidió renunciar antes que verse comprometido en decisiones contrarias a sus convicciones fundadas en serios estudios y conocimientos sobre el tema”. Asimismo sostiene que “el famoso “cuarto de al lado” no es otra cosa que la utilización de la participación de los sectores sociales no gubernamentales para aducir participación ciudadana y legitimar con ello las decisiones tomadas, así muchas de las opiniones expresadas sean contrarias a la negociación” [6].

Por su parte, la Academia Nacional de Medicina expresó su preocupación por la renuncia y alertó sobre las futuras actuaciones del negociador principal, el embajador Hernando José Gómez “quien, aparentemente, estaría dispuesto, por “razones políticas”, a ceder ante las pretensiones, totalmente contrarias a los intereses y aspiraciones de nuestra Patria, de los negociadores estadounidenses” [6].

Los técnicos que representaban al Ministerio de Salud (Minsa) de Perú también se retiraron formalmente de la tarea luego de las negociaciones en Cartagena. Al lado de la inflexibilidad de los negociadores de EE.UU., el jefe del Equipo de Negociación de Perú, Pablo de la Flor, dio por terminado en Cartagena la “fase técnica” de la negociación, “inaugurando la fase política”, hechos que parecieran haber sido los detonantes para la renuncia de los negociadores del sector Salud [7].

En opinión de la titular del Minsa, Pilar Mazzetti Soler, el equipo negociador del ministerio regresó preocupado de las últimas negociaciones, puesto que a su entender éstas se han endurecido y se quiere llevar el tema al plano de la “negociación política”. La decisión que tenga que tomarse sobre el TLC, ya sea técnica o política, tiene que ser una decisión correcta, manifestó la ministra [8].

El Presidente peruano, Alejandro Toledo, y el Ministro de Comercio Exterior, Alfredo Ferrero, conocen con claridad las

“líneas rojas” que nos marcarán el “Pare” en las negociaciones de la mesa de propiedad intelectual, afirmó Mazzetti [9].

Respecto al establecimiento de los datos de prueba, Mazzetti se mostró abiertamente en contra de tal mecanismo. Sin embargo, inmediatamente resaltó que es parte de la negociación y que será necesario un fondo para compensar el incremento -irrefutable por todos los estudios existentes- en los precios de los medicamentos.

“Si yo tuviera que hablar de datos de prueba, diría: ¡No, nada! Pero, bueno, negociación es negociación y todos tenemos que ceder un poco”, manifestó la Ministra [9].

El fin de las negociaciones

Al final de la XIII Ronda las declaraciones no establecen claramente que en noviembre se cierre la negociación sino que “se ha estimado que puede ser la última” y el ministro de Comercio ecuatoriano Illingworth dijo que “los andinos siguen sin lograr que EE.UU. acepte asimetrías similares a las que otorgó a los países centroamericanos y a República Dominicana en el Cafta” y que “si en los próximos días no se dan los movimientos en agricultura que debieran darse, veo difícil que termine antes del 24 de noviembre” [3].

Con respecto a la urgencia por parte de EE.UU por cerrar la negociación, lo que se ve hasta el momento es que a ellos les resulta bastante fructífera esta lenta culminación, pues en cada nueva ronda los andinos hacen más concesiones. Además EE.UU. tiene otras preocupaciones que atender, como ser la IV Cumbre de las Américas en noviembre, la reunión de la OMC en diciembre, y la crisis de los parlamentarios republicanos en el Congreso [3].

Sin embargo, finalizar esta negociación antes de la ronda de negociaciones comerciales mundiales en el marco de la OMC, podría representar una buena oportunidad para mostrar su capacidad de presión. En esa reunión los temas difíciles son los mismos que en el TLC: el comercio agrícola y los subsidios a los alimentos de los países desarrollados, la propiedad intelectual y su efecto sobre los precios de los medicamentos, la diversidad cultural y la protección de la biodiversidad para los países pobres. EE.UU. tal vez podría lograr mejores condiciones para ellos en la mesa de negociaciones multilateral [10].

Si la negociación no finaliza en noviembre, los países andinos también tropezarían con las preparaciones para la cumbre de la OMC, y luego con los procesos electorarios en Colombia, Perú, Ecuador y Bolivia.

Referencias:

1. Renuncian los miembros del equipo negociador colombiano en el tema de medicamentos en el TLC Andino, *Derecho Digital*, disponible en: <http://www.derechosdigitales.org/node/102> (acceso 3/11/05).
2. TLC Andino: renuncian los negociadores de propiedad intelectual, *Recalca*, 27 de septiembre de 2005.
3. La penúltima ronda: contradicciones, divisiones y lento camino al cadalso, *Recalca*, 31 de octubre de 2005.

4. Colombia: Crisis en el equipo negociador del TLC, *El País* (Colombia), 24 de septiembre de 2005.
5. Piden en Colombia suspender negociación del TLC con EE.UU, *Prensa Latina*, 27 de septiembre de 2005.
6. FMC y ANM se pronuncian sobre firma del TLC y renuncia de negociadores del Ministerio de la Protección Social, *Observamed* (Colombia), 11 de octubre de 2005.
7. Perú: Salud se retira de las negociaciones del TLC, *AIS Latinoamérica*, 25 de octubre de 2005.
8. Perú: Estudios sobre impacto del TLC coinciden en que aumentarán costos de medicamentos, *Programa Infosalud* (Argentina), 4 de octubre de 2005.
9. Marienella Ortiz, Perú / EE.UU.: Limitarán pretensiones en el tema de los medicamentos, *La República* (Perú), 19 de octubre de 2005.
10. TLC: ¿Qué se oculta?, Pedro Francke, *Bolpress*, 26 de octubre de 2005, 2 de octubre de 2005.

MSF URGE A LA OMC PARA QUE RECONSIDERE LA SITUACIÓN DEL ACCESO A MEDICAMENTOS ESENCIALES AHORA

MSF, 24 de octubre de 2005

El Consejo de los ADPIC (Acuerdos de Derechos de Propiedad Intelectual relativos al Comercio) de la Organización Mundial del Comercio (OMC) discutirá durante esta semana, en Ginebra, enmiendas a los Acuerdos ADPIC. Se supone que el fin de estas enmiendas es el de mejorar el acceso a medicamentos esenciales, pero Médicos sin Fronteras (MSF) teme que no sean útiles para resolver el problema de la segunda ola de crisis en los precios de los medicamentos.

Las normas sobre patentes de la OMC obstaculizan el objetivo del acceso a medicamentos esenciales. Para remediar esta dificultad, la OMC adoptó la Declaración de Doha sobre los ADPIC y la Salud Pública en el año 2001. MSF urge a Pascal Lamy, Director-General de la OMC, a investigar si las medidas vigentes han funcionado o no en pro del incremento del acceso a los medicamentos esenciales, especialmente ahora, cuando los medicamentos nuevos pueden ser objeto de patente en cualquier parte del mundo.

Actualmente MSF atiende a cerca de 45.000 pacientes de VIH/SIDA con medicamentos antiretrovirales, y está empezando a dejarse notar una necesidad urgente y desesperada por contar con nuevos tratamientos. “Nosotros pudimos aumentar el número de personas bajo tratamiento porque la competencia de fármacos genéricos consiguió reducir los precios de los medicamentos de primera línea”, dijo Karim Laouabdia, director de la Campaña de MSF para el Acceso a Medicamentos Esenciales. “Eso fue antes de la implementación total de los acuerdos ADPIC. Pero ahora, ¿de dónde vendrán los medicamentos accesibles de segunda línea?” Estos medicamentos nuevos cuestan del orden de cuatro a diez veces más que los tratamientos de primera línea, incluso con descuento. En el mejor de los casos, MSF paga por ejemplo US\$1.000 en Camboya para dar un tratamiento anual a uno de nuestros pacientes, y en el peor, se

paga US\$6.000 en Guatemala, por paciente al año. Casi todos los medicamentos nuevos de segunda línea que se utilizan en el tratamiento del sida están patentados o con probabilidades de estarlo en países con capacidad de producción de versiones genéricas, como India, Brasil, Tailandia y China.

“Las propuestas que se presentan esta semana al Consejo de los ADPIC no ofrecen una solución real ni eficaz a los problemas que ya estamos enfrentando en los países en desarrollo. Convertirán la solución temporal del 30 de agosto (a) en una solución permanente. Sin embargo, aunque se viene adoptando desde el año 2003, no hay una sola evidencia de que haya servido para algo. Por el contrario, hemos podido saber que en realidad estas solución pone más barreras en la adquisición de medicamentos y podría desincentivar en lugar de favorecer la producción de genéricos” dijo Ellen ‘t Hoen, Directora de Política y Consejería de la Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales.

El enorme impacto de las patentes no se limita tan sólo a los medicamentos de VIH/SIDA. La pugna actual por el suministro limitado de los medicamentos patentados de la gripe es un claro ejemplo del peligro de los monopolios que originan las patentes. La Declaración de Doha de la OMC significó un compromiso de dar prioridad a la salud pública por encima de los beneficios comerciales. Pues bien, en lo

que respecta a las necesidades de las poblaciones de los países en desarrollo, estos no se han cumplido. En el extremo de todo ello, se encuentra el caso de los compromisos de las negociaciones bilaterales que EE.UU. está llevando a cabo con varios países, forzando la introducción de niveles más altos de protección de propiedad intelectual que los establecidos por la OMC. Esto significa que los países están perdiendo la posibilidad de acogerse a las flexibilidades contempladas en los ADPIC, con lo que podrían superar las barreras impuestas por las patentes.

Nota

- a. La solución del 30 de agosto se adoptó en 2003 para permitir las copias genéricas producidas bajo licencias obligatorias para exportarlas a países que carecen de capacidad de producción, sólo si se contemplan ciertas condiciones y procedimientos.

GERMÁN VELASQUEZ: “LA SALUD NO ES UNA MERCANCÍA”. REFLEXIONES SOBRE EL TLC Y LA GRIPE AVIAR

Semana (Colombia), 23 de octubre 2005

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección de Entrevistas de esta edición del *Boletín FÁrmacos*]

Investigaciones

INSULINA EN DIABETES TIPO 2: UNA ALTERNATIVA ÚTIL A PESAR DE LA LIMITADA VALORACIÓN BASADA EN CRITERIOS INDIRECTOS DE VALORACIÓN

(*Insulin in Type 2 diabetes: A useful alternative despite limited assessment based on surrogate endpoints*)

Rev Prescrire 2005;25(261):355-362

Traducido por Enrique Muñoz

Prefacio

Con el tiempo la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 tiende a empeorar, cualquiera que sea el tratamiento inicial utilizado. A los pocos años, muchos pacientes consideran que el tratamiento oral ya no es el tratamiento adecuado, en cuyo caso se puede considerar el tratamiento con insulina. En la primera parte de este artículo examinaremos los datos comparativos de la terapia insulínica y la terapia combinada con antidiabéticos orales, y también examinaremos los diferentes regímenes de terapia insulínica crónica en pacientes con diabetes tipo 2. Hemos limitado este análisis a la terapia insulínica para la diabetes tipo 2 cuando los antidiabéticos orales no pueden proporcionar un control glucémico adecuado. No hemos discutido la terapia insulínica para la diabetes tipo 1, ni el uso transitorio de insulina en emergencias hiperglucémicas (hiperosmolaridad, cetosis, etc.) o para su prevención en situaciones agudas (infecciones, cirugía, terapia esteroide, etc.).

Resumen

- Hay pocos ensayos clínicos que comparen la terapia combinada de una sulfonilurea con metformina cuando la monoterapia antidiabética oral no proporciona un control glucémico adecuado. El estudio UKPDS sugiere que esta combinación tiene un impacto negativo sobre la mortalidad.
- La valoración de la terapia insulínica en pacientes en los que la terapia antidiabética oral no consigue su objetivo se basa únicamente en medidas de impacto indirectas: principalmente HbA1c (hemoglobina glicosilada), peso corporal y frecuencia de episodios de hipoglucemia.
- En un ensayo comparativo aleatorio con pacientes en los que una sulfonilurea ya no conseguía un control adecuado de los niveles de glucosa, la adición de metformina o de una inyección diaria de insulina isofánica (NPH) tuvo una eficacia similar en la reducción de los niveles de HbA1c. Sin embargo, la metformina produjo un menor aumento de peso.
- No hay ensayos controlados aleatorizados que comparen el efecto de añadir insulina con el de añadir una sulfonilurea al tratamiento de pacientes para los cuales la monoterapia con metformina es inadecuada.

- Ensayos comparativos aleatorizados muestran que, cuando la combinación sulfonilurea-metformina ya no consigue un control glucémico adecuado, la adición de una inyección diaria de insulina consigue un mayor descenso de los niveles de HbA1c que la adición de acarbosa, y es tan efectiva como la adición de una glitazona. La adición de insulina parece tener un mejor balance riesgo-beneficio que un régimen oral con tres fármacos.
- Varios ensayos clínicos controlados aleatorizados han mostrado que al añadir un antidiabético oral a una terapia insulínica en curso se reducen los niveles de HbA1c en pacientes con diabetes tipo 2. La adición de metformina también resulta beneficiosa en términos de cambios del peso corporal.
- Nueve ensayos controlados aleatorizados, que incluían a pacientes cuyo control glucémico por una sulfonilurea, sola o en combinación con metformina, resultaba inadecuado, han comparado la adición de una inyección nocturna de insulina isofánica con el reemplazo de los antidiabéticos orales por varias inyecciones diarias de insulina. Ambas estrategias tuvieron un impacto similar en los niveles de HbA1c (-1,5% a -2,5%), pero los pacientes aumentaron menos de peso con la terapia continua con antidiabéticos orales más una inyección única de insulina.
- Los pocos ensayos comparativos disponibles no consiguen mostrar qué tratamiento oral (una sulfonilurea, metformina o una combinación de ambas) tiene el mejor balance riesgo-beneficio cuando se combina con una inyección nocturna de insulina isofánica.
- La insulina isofánica es la insulina de primera opción para la terapia combinada con un antidiabético oral. En ensayos comparativos, al combinarse con un antidiabético oral, la insulina glargina no resultó más efectiva que la insulina isofánica en términos de niveles de HbA1c o de aumento de peso. La insulina glargina parece que produce menos episodios de hipoglucemia pero, sin un seguimiento adecuado hasta la fecha, sus efectos adversos a largo plazo son desconocidos.
- Cuando una inyección nocturna de insulina más un antidiabético oral no consigue un control glucémico adecuado, comparaciones indirectas respaldan el uso de

varias inyecciones diarias de insulina más metformina, o tres inyecciones de una insulina análoga de acción ultrarrápida más una sulfonilurea.

El objetivo del tratamiento de la diabetes tipo 2 es prevenir las complicaciones de la diabetes. La esperanza de vida debe ser lo suficientemente larga como para motivar a los pacientes a adherirse a los tratamientos que previenen las complicaciones a largo plazo, especialmente los trastornos microangiopáticos (a). En la diabetes tipo 2, el manejo inicial de la hiperglucemia se realiza por medio de medidas dietéticas y ejercicio físico. Cuando estas medidas no resultan suficientes, puede añadirse la monoterapia antidiabética oral, que consiste en metformina para pacientes con sobrepeso y en glibenclamida para el resto de pacientes [1, 2]. Examinaremos el balance riesgo-beneficio de la terapia insulínica en pacientes con diabetes tipo 2 en los que la terapia oral ya no consigue un control glucémico adecuado.

Insulina como tratamiento de segunda línea: pocos ensayos con resultados clínicos

El uso de fármacos antidiabéticos en la diabetes tipo 2 se basa en los resultados de un ensayo clínico comparativo que como medida de impacto utilizó indicadores clínicos: el Estudio Prospectivo de la Diabetes en el Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) [1, 2].

El estudio UKPDS: el tratamiento de primera línea con un único fármaco antidiabético oral es mejor que con insulina. El estudio UKPDS demostró que la metformina y la glibenclamida tenían balances riesgo-beneficio favorables. Ambos fármacos tenían un efecto preventivo sobre la medida de impacto principal, que combinaba todas las complicaciones clínicas de la diabetes, por ejemplo, las complicaciones microangiopáticas y macroangiopáticas (cardiovasculares). Sólo la metformina, que en este ensayo sólo se utilizó en pacientes diabéticos con sobrepeso, redujo la incidencia de acontecimientos cardiovasculares (las complicaciones más frecuentes en la diabetes tipo 2) y la mortalidad relacionada con la diabetes [1, 2].

En el mismo ensayo, el tratamiento de primera línea con insulina en 911 pacientes durante una media de 10 años no tuvo efectos significativos en la medida de impacto principal (combinación de todas las complicaciones), ni sobre la mortalidad, ni sobre los acontecimientos cardiovasculares [1].

En comparación, la terapia de primera línea con insulina demostró dar buenos resultados para el indicador que combinaba las siguientes complicaciones microangiopáticas: fallo renal (nivel de creatinina superior a 250 $\mu\text{mol/l}$ o 28,3 mg/l), retinopatía que requiere de fotocoagulación, y hemorragia vítrea. Los efectos adversos de la insulina incluyen el aumento de peso y un incremento del riesgo de hipoglucemia [1].

Estudio UKPDS: impacto negativo de la terapia dual de segunda línea con antidiabéticos orales. El estudio UKPDS es el único ensayo clínico aleatorizado que ha utilizado mediciones de resultados clínicos para comparar dos estrategias terapéuticas en pacientes con diabetes tipo 2, cuya hiperglucemia no podía controlarse con la monoterapia con antidiabéticos orales. La combinación de una sulfonilurea y metformina resultó en un aumento de la tasa de mortalidad al compararse con la monoterapia continuada con sulfonilurea. Sin embargo, al valorarse este resultado deben tenerse en cuenta los defectos metodológicos del estudio [2, 3].

Hasta que se tengan los resultados de más estudios aleatorios, lo que el resultado de este estudio indica es que no se debe utilizar una sulfonilurea más metformina en pacientes en los que la monoterapia oral inicial ya no consigue un control glucémico adecuado [3].

Otros ensayos: medidas de impacto indirectas (principalmente HbA1c). Una revisión sistemática publicada en el año 2003 examinó ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaban diferentes regímenes de tratamiento con insulina en pacientes diabéticos (b) [4]. Hemos vuelto a examinar estos ensayos y hemos actualizado nuestra documentación. No hemos encontrado ensayos clínicos que comparen varios regímenes de terapia insulínica en términos de mortalidad o de complicaciones clínicas en pacientes con diabetes tipo 2 en los que el tratamiento oral no ha sido efectivo.

Los ensayos clínicos disponibles que incluyen terapias de segunda línea con insulina utilizaron únicamente medidas de impacto indirectas. Entre ellas, el indicador más relevante es el nivel de HbA1c (hemoglobina glicosilada), que se correlaciona directamente con el riesgo de complicaciones microangiopáticas diabéticas tanto en ensayos clínicos como en estudios epidemiológicos [5]. Un análisis epidemiológico de la población del estudio UKPDS también mostró una correlación entre el nivel de HbA1c y el riesgo de complicaciones microangiopáticas, infarto de miocardio y amputación [6].

Hay que tener en cuenta el aumento de peso y los episodios de hipoglucemia (los principales efectos adversos de la insulina). La calidad de vida también es muy importante, pero es más difícil de medir.

Tratamiento oral inefectivo: ensayos que comparan la adición de insulina o de un segundo antidiabético oral

Debido a la ausencia de ensayos con indicadores de impacto de tipo clínico, examinamos los estudios que, utilizando criterios de valoración indirectos, comparan el efecto de añadir insulina con el tratamiento a base de dos antidiabéticos orales.

Control inadecuado con sulfonilurea: mayor aumento de peso con insulina que con metformina. Un ensayo aleatorizado, no ciego, comparó varias estrategias terapéuticas en pacientes en los que la monoterapia con sulfonilurea ya no conseguía un control glucémico adecuado

[7]: 131 pacientes que tomaban sulfonilurea y con aproximadamente un 10% de HbA1c se aleatorizaron para recibir, además de la sulfonilurea, metformina o una inyección diaria de insulina de acción intermedia (insulina isofánica, NPH) o tres inyecciones diarias de una insulina análoga de acción ultrarrápida (insulina lispro).

Después de tres meses de tratamiento, la reducción media en los niveles de HbA1c resultó menor en los grupos con metformina e insulina isofánica que en el grupo con insulina lispro [2,4% en términos absolutos con insulina lispro, comparado con el 1,8% en los otros dos grupos; diferencias significativas).

El aumento de peso fue significativamente inferior en el grupo con metformina (incremento medio en el índice de masa corporal de 0,4 kg/m²) que en los grupos con insulina isofánica e insulina lispro (2,3 kg/m² y 3,4 kg/m², respectivamente). No hubo diferencias significativas entre los tres grupos ni en la frecuencia de episodios de hipoglucemia, ni en la satisfacción de los pacientes con su tratamiento (valorado con un cuestionario estándar para pacientes diabéticos) [7].

Estos resultados están en la misma línea de los observados en otros tres ensayos clínicos aleatorios, que presentaban una potencia estadística menor y eran de una calidad metodológica más pobre. Estos tres ensayos comparaban el impacto de añadir metformina con el de añadir una inyección diaria de insulina al tratamiento de pacientes en los que la monoterapia con sulfonilurea ya no conseguía un control glucémico adecuado [8-10].

Control inadecuado con metformina: sin ensayos comparativos. Nuestra búsqueda bibliográfica no identificó ensayos clínicos que involucrasen a pacientes en los que la monoterapia con metformina hubiera dejado de controlar la hiperglicemia, y que comparasen la adición de insulina (sola o en combinación con metformina) con el tratamiento combinado de metformina con una sulfonilurea.

Un estudio aleatorizado comparó dos inyecciones diarias de una mezcla de un 25% de insulina lispro y un 75% de insulina lispro isofánica más metformina frente a la combinación metformina más glibenclamida (c) [11]. Este ensayo tuvo una duración de 16 semanas e incluyó a 597 pacientes en los que la monoterapia con antidiabéticos orales ya no conseguía un control glucémico adecuado (metformina en el 36% de los pacientes y una sulfonilurea en el 64% restante). El ensayo, dirigido y patrocinado por la empresa que comercializa la insulina lispro, era un ensayo abierto y los pacientes sabían a que grupo se les había asignado. No hubo diferencias significativas entre la metformina más dos inyecciones de insulina y la terapia dual oral en términos de sus efectos sobre los niveles de HbA1c, la frecuencia de episodios de hipoglucemia o los cambios en el peso [11].

Control inadecuado con terapia dual: la adición de insulina más efectiva que la adición de acarbosa. Un ensayo aleatorizado comparó la adición de acarbosa (un inhibidor intestinal de la alfa-glucosidasa) frente a la adición de una

inyección diaria de insulina de acción intermedia (insulina isofánica) en 37 pacientes en los que la terapia con metformina y una sulfonilurea ya no conseguían un control glucémico adecuado [12].

Después de 12 semanas de tratamiento los niveles de HbA1c se redujeron en una media de 0,8% en el grupo de la acarbosa y una media de 2,3% en el grupo de la insulina (valores absolutos); no hubo cambios significativos en el peso en ninguno de los grupos; y se produjeron dos casos de hipoglucemia (no graves) en cada grupo. La flatulencia intestinal fue más frecuente en el grupo de la acarbosa: fue "grave" en el 30% de los pacientes en el grupo de la acarbosa y en el 6,7% de los pacientes en el grupo de la insulina ($p < 0,05$) [12].

Control inadecuado con terapia dual: la adición de una glitazona no es más efectiva que la adición de insulina. Tres ensayos aleatorizados que incluían a un total de 1.485 pacientes compararon un régimen triple oral (metformina más una sulfonilurea y pioglitazona o rosiglitazona) con la combinación de insulina más metformina (más una sulfonilurea en dos ensayos) en pacientes en los que la terapia con metformina y una sulfonilurea o una glinida ya no conseguían un control glucémico adecuado (d) [13].

No hubo diferencias significativas en los niveles de HbA1c o en el cambio de peso entre los grupos. En un ensayo la incidencia de episodios de hipoglucemia fue menor en el grupo que recibió una terapia oral triple. En otro ensayo, los efectos adversos resultaron ser más frecuentes en el grupo que recibió una terapia oral triple.

Actualmente no se recomiendan las glitazonas como una alternativa a la insulina: no se ha probado que puedan prevenir las complicaciones clínicas de la diabetes y conllevan un riesgo de efectos adversos graves como aumento de peso, retención de sodio e insuficiencia cardíaca. Este tipo de régimen triple oral no se ha valorado adecuadamente [13].

En resumen. En pacientes con diabetes tipo 2 en los que la monoterapia con sulfonilurea ya no consigue un control glucémico adecuado, la adición de metformina o de inyecciones diarias de insulina isofánica proporciona un control glucémico similar. A corto plazo, la metformina produce un menor aumento de peso. La adición de tres inyecciones diarias de una insulina análoga de acción ultrarrápida resulta más efectiva que los otros dos tratamientos en términos de reducir los niveles de HbA1c, pero su administración es menos conveniente.

En pacientes en los que la terapia con una sulfonilurea más metformina ya no consigue un control glucémico adecuado, la adición de insulina parece tener un mejor balance riesgo-beneficio que la terapia combinada con tres fármacos antidiabéticos orales.

Adición de un antidiabético oral a la terapia insulínica: eficacia añadida en la reducción de los niveles de HbA1c

Cuando se prescribe insulina a un paciente en el que la terapia antidiabética oral no consigue un control glucémico adecuado ¿es mejor continuar o finalizar la terapia antidiabética oral? Varios ensayos con una metodología correcta han comparado estas estrategias utilizando medidas de impacto indirectas.

Adición de sulfonilurea: niveles de HbA1c más bajos. Un metanálisis publicado en 1996 examinó 16 ensayos clínicos aleatorizados controlados con placebo de pacientes con diabetes tipo 2 que ya utilizaban insulina a los que se añadió una sulfonilurea (e) [14]. Estos ensayos tuvieron una duración de entre 6 semanas y un año e incluyeron a un total de 351 pacientes. Según los autores del metanálisis, la adición de una sulfonilurea a la terapia insulínica mejora los niveles de HbA1c (reducción media del 0,85%, en valores absolutos) sin afectar al peso corporal. En este metaanálisis no se menciona el impacto de añadir la sulfonilurea sobre el riesgo de hipoglucemia (f).

Hallamos dos ensayos aleatorizados controlados con placebo que se publicaron después de este metanálisis. Uno de estos ensayos, que incluyó a 37 pacientes, no cuestionó las conclusiones del metanálisis [15]. En el otro ensayo, que incluyó a 145 pacientes tratados durante 24 semanas, la reducción de HbA1c no difirió de manera significativa entre el grupo tratado con glimepirida y el tratado con placebo, pero en el grupo de glimepirida hubo más pacientes que informaron de episodios de hipoglucemia no graves (51% frente a 37%, $p < 0,05$) [16].

Adición de metformina: disminución de HbA1c y pérdida de peso. En un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo, doble ciego, se añadió metformina al tratamiento de 390 pacientes con diabetes tipo 2, tratados sólo con dos o cuatro inyecciones diarias de insulina, y tuvo una duración de 16 semanas [17]. Un total de 37 pacientes abandonaron el estudio, entre los que se encontraron 20 pacientes que dejaron el grupo de metformina a causa de sus efectos adversos (principalmente trastornos gastrointestinales).

La media de los niveles basales de HbA1c en los 353 pacientes restantes fue de 7,9%. Después de 16 semanas de tratamiento el nivel de HbA1c era de 7,6% en el grupo placebo y de 6,9% en el grupo de metformina (una diferencia significativa). Los pacientes en el grupo placebo ganaron 1,2 kg de peso de media, mientras que los pacientes en el grupo de metformina perdieron 0,4 kg de peso de media (una diferencia significativa).

La frecuencia de episodios de hipoglucemia fue comparable en el grupo placebo y en el de metformina (una media de 1,1 y 1,5 episodios por mes, respectivamente). En el grupo placebo cuatro casos de hipoglucemia requirieron de asistencia médica, comparado con ocho casos en el grupo de metformina [17].

También se publicaron cuatro ensayos a doble ciego y aleatorizados más pequeños, que incluyeron a un total de 139 pacientes [18-21]. Sus resultados no cuestionan las conclusiones extraídas del ensayo descrito anteriormente. La

adición de metformina en pacientes con diabetes tipo 2 que ya recibían tratamiento con varias inyecciones diarias de insulina (incluyendo al menos una inyección de insulina de acción prolongada) tuvo un efecto beneficioso sobre los niveles de HbA1c y el peso corporal, y no tuvo efectos importantes sobre el riesgo de hipoglucemia.

Adición de repaglidina: menos beneficiosa que la adición de metformina. Un ensayo, no ciego, y aleatorizado incluyó a 80 pacientes con diabetes tipo 2 que recibían tratamiento con metformina más una inyección diaria de insulina isofánica. Durante un periodo de tres meses un grupo de pacientes continuó con este tratamiento, mientras que en el otro grupo la metformina se sustituyó por repaglidina, un fármaco que estimula la secreción de insulina pero que no pertenece al grupo de las sulfonilureas [22].

En comparación con la terapia continuada con metformina, la sustitución de metformina por repaglidina condujo a un deterioro del control glucémico y del peso corporal y no tuvo un impacto significativo sobre el riesgo de hipoglucemia.

Adición de sulfonilurea más metformina: no hay ensayos publicados. No encontramos ensayos clínicos que involucrasen a pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina, y que comparasen la adición de metformina más una sulfonilurea con la adición de sólo uno de estos fármacos.

Adición de acarbosa: efecto moderado sobre los niveles de HbA1c. Cuatro ensayos con acarbosa controlados con placebo y aleatorizados, de una duración de entre seis meses y tres años incluyeron a un total de 773 pacientes con diabetes tipo 2 que ya recibían tratamiento con insulina, a veces en combinación con antidiabéticos orales [23-26].

La adición de acarbosa se asoció con un descenso del 0,3% al 0,7% en los niveles de HbA1c (en términos absolutos), pero no tuvo efectos sobre el peso corporal ni sobre la frecuencia de episodios de hipoglucemia.

Adición de glitazona: aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca. Varios ensayos clínicos controlados con placebo y aleatorios han valorado la adición de una glitazona (pioglitazona o rosiglitazona) durante cuatro a seis meses en pacientes con diabetes tipo 2 tratados con insulina [27, 28]. En algunos de estos ensayos la glitazona resultó significativamente más efectiva en controlar los niveles de HbA1c, pero este beneficio se contrarrestó con un mayor aumento del peso, una mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia y un aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca. En Europa, los resúmenes de las características de productos de la pioglitazona y la rosiglitazona dicen que esta contraindicado combinar estos medicamentos con insulina, debido al riesgo de insuficiencia cardiaca [28].

En resumen. Los antidiabéticos orales son efectivos para el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2 que ya están recibiendo tratamiento con insulina. Cuando se requiere un control glucémico estricto, la terapia combinada con insulina y un antidiabético oral se justifica en pacientes en los

que los antidiabéticos orales ya no consiguen un control glucémico adecuado.

En pacientes con diabetes tipo 2 que ya reciben tratamiento con varias inyecciones diarias de insulina y que podrían beneficiarse de la adición de un antidiabético oral, la metformina parece la mejor opción.

Una única inyección de insulina más tratamiento oral: tan efectiva como varias inyecciones sin tratamiento oral

Encontramos 10 ensayos aleatorizados que comparaban un antidiabético oral más una inyección diaria de insulina frente a varias inyecciones diarias de insulina sin un antidiabético oral en pacientes en los que una sulfonilurea, sola o en combinación con metformina, ya no conseguía un control glucémico adecuado (g) [29-38].

Ninguno de estos ensayos era ciego y ninguno duró más de un año. Hemos recopilado sus resultados principales en una tabla disponible en www.prescrire.org o mediante petición a la publicación *Prescrire International*. Los puntos principales se resumen a continuación.

Una inyección única más una sulfonilurea: similar a dos o tres inyecciones sin tratamiento oral. Nueve ensayos, que incluían un total de 1.031 pacientes, compararon una sulfonilurea, sola o en combinación con metformina, más una inyección de insulina isofánica (normalmente antes de acostarse) con varias inyecciones diarias de insulina sin tratamiento hipoglucemiante oral [29-36, 38].

La reducción de los niveles de HbA1c fue similar en ambos grupos (aproximadamente 1,5-2,5% en términos absolutos), pero en la mayoría de los ensayos el aumento medio de peso fue mayor con monoterapia insulínica: la diferencia fue significativa (entre 0,7 kg y 3,9 kg) en ensayos que tuvieron hasta una duración mínima de 24 semanas.

No hubo diferencias significativas en la frecuencia de episodios de hipoglucemia en cinco de los seis ensayos que incluían esta medida de impacto. En un ensayo los episodios de hipoglucemia fueron menos frecuentes con insulina más un antidiabético oral que con dos inyecciones diarias de insulina [29-31, 34, 36, 38]. Sólo se informó de dos casos graves de hipoglucemia en los ocho ensayos que incluyeron este indicador, y ambos casos se produjeron en pacientes tratados con insulina más una sulfonilurea [29, 31-36, 38].

Un ensayo que incluyó a 364 pacientes comparó el tratamiento con una sulfonilurea (sola o en combinación con metformina) más una inyección matutina de insulina glargina frente al tratamiento con dos inyecciones diarias de una mezcla de insulina estándar e insulina isofánica sin ningún antidiabético oral [37]. A las 24 semanas del estudio hubo una reducción significativamente mayor de los niveles de HbA1c en el grupo sulfonilurea-insulina glargina (una disminución en términos absolutos del 1,64% frente a un 1,31% con monoterapia insulínica). Los episodios de

hipoglucemia también fueron menos frecuentes con sulfonilurea más insulina glargina.

Una única inyección de insulina más metformina frente a una única inyección de insulina más una sulfonilurea. Uno de estos ensayos incluyó un grupo tratado con metformina más una inyección antes de acostarse de insulina isofánica [29]. En este ensayo comparativo de un año de duración, que incluyó a 96 pacientes aleatorizados en cuatro grupos, la combinación metformina más insulina isofánica antes de acostarse redujo de manera más significativa los niveles de HbA1c que dos inyecciones diarias de insulina isofánica o que la combinación de una sulfonilurea más insulina isofánica a la hora de acostarse (reducción aproximada de HbA1c del 0,5% en términos absolutos); la combinación metformina más insulina isofánica también se asoció con un aumento de peso significativamente menor (0,9 kg frente a 3,9-4,6 kg), y asimismo produjo menos episodios de hipoglucemia que las dos inyecciones de insulina [29].

Sin embargo, al valorar estos resultados hay que tener en cuenta el tamaño reducido de los grupos y la gran proporción de pacientes que abandonaron el ensayo (21% en el grupo que recibió metformina e insulina).

Otro ensayo clínico comparativo, publicado únicamente como resumen en un congreso, con una duración de 26 semanas y 143 pacientes aleatorizados en cuatro grupos, no confirmó la superioridad de la combinación metformina-insulina sobre la combinación sulfonilurea-insulina en términos de niveles de HbA1c, aumento de peso o frecuencia de episodios de hipoglucemia [39].

Una única inyección de insulina más repaglidina: no mejor que una única inyección de insulina más una sulfonilurea. Un ensayo aleatorio, que incluyó a 80 pacientes en los que el tratamiento oral ya no conseguía un control glucémico adecuado, comparó tres dosis diarias de repaglidina (4 mg) con dos dosis diarias de glicazida (160 mg), ambas combinadas con una inyección antes de acostarse de insulina de acción intermedia (insulina isofánica) [40].

No hubo diferencias significativas entre los dos tratamientos con respecto a los niveles de HbA1c, el aumento de peso o la frecuencia de episodios de hipoglucemia.

Una inyección única de insulina más monoterapia o terapia dual oral: resultados conflictivos. Tres ensayos aleatorios compararon la combinación metformina más una sulfonilurea frente a la monoterapia con sulfonilurea o metformina en pacientes que también recibían tratamiento con una inyección diaria de insulina isofánica o insulina glargina [29, 39, 41]. Estos ensayos tuvieron una potencia estadística baja, ya que sólo incluyeron en el análisis entre 32 y 134 pacientes. No consiguieron demostrar si la terapia dual oral suponía o no una ventaja en términos de control glucémico cuando se comparaba con la monoterapia oral en pacientes que también recibían tratamiento con una inyección diaria de insulina.

Una inyección de insulina más tratamiento oral: ¿qué insulina? Cuatro ensayos compararon una inyección de

insulina isofánica antes de acostarse con una inyección de insulina glargina (una insulina análoga de acción prolongada) en pacientes que también recibían tratamiento con una sulfonilurea. Se han publicado en detalle tres ensayos con más de 200 pacientes en cada grupo [42-44].

En términos de reducción de los niveles de HbA1c no hubo diferencias significativas entre la adición de una inyección diaria de insulina glargina frente a la adición de insulina isofánica en pacientes en los que el tratamiento oral no conseguía un control glucémico adecuado. Dependiendo del ensayo, la reducción media de los niveles de HbA1c, en términos absolutos, fue del 1% y del 1,6% a los seis meses, y de 0,7% al año. Al final de los periodos de tratamiento, los niveles medios de HbA1c oscilaron entre 6,96% y 8,26%, según el ensayo y el grupo en tratamiento. No hubo diferencias significativas en el aumento medio de peso entre los grupos. Los episodios de hipoglucemia resultaron un poco menos frecuentes en los pacientes tratados con insulina glargina [42-44].

A pesar de la evidencia de los ensayos descrita anteriormente, la insulina glargina no es la insulina mejor evaluada en combinación con la terapia antidiabética oral. En ausencia de un seguimiento adecuado a largo plazo, los riesgos y beneficios a largo plazo siguen siendo desconocidos.

En resumen. En pacientes con diabetes tipo 2 en los que la terapia oral ya no consigue un control glucémico adecuado, el tratamiento que combina una inyección diaria de insulina isofánica con una sulfonilurea parece tener un balance riesgo-beneficio ligeramente superior a varias inyecciones diarias de insulina sin un antidiabético oral. La combinación de una inyección diaria de insulina isofánica con metformina puede tener un balance riesgo-beneficio mejor, pero los datos que apoyan esta opción de tratamiento son mucho más limitados.

La reducción media de HbA1c observada al añadir una inyección diaria de insulina de acción prolongada a un régimen oral que no consigue un control glucémico adecuado osciló entre aproximadamente el 0,7% y el 2,5% en los diferentes ensayos.

Cuándo una inyección diaria de insulina más terapia oral resulta inadecuada

¿Qué opciones tienen los pacientes cuando el tratamiento con una inyección diaria de insulina más un antidiabético oral ya no consigue un control glucémico adecuado?

Los ensayos mencionados anteriormente sugieren que el incremento del número de inyecciones diarias de insulina no disminuye los niveles de HbA1c si se interrumpe la terapia antidiabética oral. Pero, una combinación de varias inyecciones diarias de insulina más un antidiabético oral ¿controla mejor la glicemia?

Tres inyecciones de insulina lispro tienen más efecto sobre los niveles de HbA1c que una inyección de insulina isofánica. Dos ensayos compararon tres inyecciones diarias (una antes de cada comida) de una insulina análoga de acción ultrarrápida (insulina lispro) con una única inyección antes de acostarse de insulina de acción intermedia (insulina isofánica) en 365 pacientes que también recibían tratamiento con una sulfonilurea [7, 36].

Tres inyecciones diarias de insulina lispro resultaron significativamente más efectivas que una inyección de insulina isofánica en términos de niveles de HbA1c, con reducciones absolutas del 2,4% y del 1,8%, respectivamente, después de tres meses en un ensayo, y una reducción del 1,6% y del 1,2% después de dos meses en el otro ensayo. El aumento de peso fue mayor en el grupo de la insulina lispro, con un incremento medio del índice de masa corporal de 3,4 kg/m² y 2,3 kg/m² a los tres meses (p = 0,051), y con un aumento medio del peso de 1,2 kg y 0,6 kg a los dos meses (p = 0,04) [7, 36]. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de episodios de hipoglucemia.

Varias inyecciones diarias de insulina más metformina. En los ensayos clínicos descritos anteriormente, la metformina en combinación con varias inyecciones diarias de insulina, incluyendo al menos una inyección de insulina de acción prolongada, produjo niveles significativamente inferiores de HbA1c, así como un menor aumento de peso que varias inyecciones diarias de insulina sin un antidiabético oral [17, 18, 20].

Un ensayo, publicado únicamente como resumen en un congreso, comparó dos inyecciones diarias de una mezcla de insulina asparta (una insulina análoga de acción ultrarrápida) e insulina isofánica asparta con una inyección de insulina glargina en 233 pacientes que también recibían tratamiento con metformina, con o sin una glitazona [45]. La dosis diaria media de insulina fue superior en el grupo de insulina asparta (0,82 UI/kg) que en el grupo de insulina glargina (0,55 UI/kg). Al final de este ensayo de 28 semanas de duración, los niveles de HbA1c fueron significativamente inferiores en el grupo que recibía dos inyecciones diarias de insulina (6,91%) que en el grupo que recibía una inyección de insulina glargina (7,41%). Sin embargo, el aumento de peso fue mayor en el grupo que recibía dos inyecciones que en el grupo que recibía una inyección de insulina glargina (5,4 kg frente a 3,5 kg, p = 0,0013). Los episodios de hipoglucemia fueron más frecuentes con dos inyecciones que con una inyección (43% frente a 16%). Sólo se informó de un episodio de hipoglucemia grave en un paciente que recibía una inyección diaria [45].

En resumen. En aquellos pacientes que tienen un control glucémico inadecuado, a pesar de la administración de una inyección diaria de insulina más un antidiabético oral, una combinación de varias inyecciones diarias de insulina más metformina o una sulfonilurea probablemente mejora el control glucémico. Sin embargo, esto no ocurre cuando el tratamiento consta de varias inyecciones diarias de insulina sin un antidiabético oral.

En la práctica: una estrategia progresiva

Aunque la evidencia de los ensayos clínicos disponibles es parcial y no consigue responder a muchas preguntas importantes, podemos llegar a la conclusión de que la insulina es una opción apropiada para pacientes con diabetes tipo 2 en los que el control glucémico con terapia oral ya no resulta satisfactorio. No se ha comparado el impacto clínico de los diferentes regímenes de administración de insulina; es por eso que la selección debe hacerse según medidas de impacto indirectas (HbA1c), efectos adversos (aumento de peso, episodios de hipoglucemia) y comodidad.

Cuando no se consigue un control glucémico adecuado con una sulfonilurea (sola o en combinación con metformina), la adición de una inyección antes de acostarse de insulina isofánica a un antidiabético oral parece ser el régimen insulínico con el mejor balance riesgo-beneficio a corto plazo.

No hay ensayos clínicos en donde se hayan comparado las opciones de tratamiento para los pacientes en los que una combinación de una inyección antes de acostarse de insulina y un antidiabético oral no consiguen un control glucémico adecuado. Comparaciones indirectas sugieren que el tratamiento más efectivo sobre los niveles de HbA1c es una combinación de metformina y varias inyecciones diarias de insulina, incluyendo al menos una inyección de insulina de acción prolongada; o, como alternativa, tres inyecciones diarias de una insulina análoga de acción ultrarrápida más una sulfonilurea.

Lamentablemente la valoración a largo plazo de la terapia insulínica en la diabetes tipo 2 resulta inadecuada. En particular, los datos actuales no consiguen mostrar el impacto de la insulina sobre la mortalidad o la morbilidad. Hasta el momento no se han comparado unas estrategias terapéuticas con otras. Dada la frecuencia y gravedad de la diabetes tipo 2, se deberían utilizar fondos públicos para resolver estas lagunas de conocimiento.

Notas

- En pacientes sin signos de microangiopatía, el riesgo de complicaciones clínicas relacionadas con microangiopatías diabéticas es casi cero cuando la esperanza de vida es menor de 5 años. En pacientes con una esperanza de vida mayor, el riesgo se correlaciona con la duración de la diabetes y el grado de hiperglucemia.
- Esta revisión sistemática se restringió a ensayos publicados en inglés (ref. 4).
- La dosis media diaria de los antidiabéticos orales fue de 1.813 mg de metformina en el grupo insulina-metformina, de 1.962 mg de metformina y 14,2 mg de glibenclámda en el otro grupo (ref. 11).
- Según el ensayo, la terapia insulínica consiste en una inyección antes de acostarse de insulina isofánica, una inyección diaria de insulina glargina o dos inyecciones

- diarias de una mezcla de insulinas (30% de insulina regular y 70% de insulina isofánica) (ref. 13).
- Se excluyeron de este metanálisis aquellos ensayos en los que se utilizó metformina (ref. 14).
- De acuerdo con otra revisión sistemática publicada en el año 2001, sólo se informó en 4 de los 19 estudios de la frecuencia de episodios de hipoglucemia en ensayos clínicos que comparaban una sulfonilurea frente a un placebo en pacientes tratados con insulina (ref.27).
- Un equipo de Cochrane que llevó a cabo una revisión sistemática del mismo tema en mayo de 2004 incluyó dos ensayos más, uno publicado en húngaro y otro en alemán. De acuerdo con los autores de esta revisión, estos ensayos eran defectuosos (puntuación de calidad metodológica de 1 sobre 7) (ref. 46). Las conclusiones de estos autores son similares a las nuestras.

Estrategia de búsqueda de datos publicados y sin publicar

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en búsquedas prospectivas continuas en los índices de las principales revistas internacionales, Current Contents-Clinical Medicine y boletines miembros de la International Society of Drug Bulletins (ISDB) en la biblioteca de Prescrire y en consultas rutinarias de libros de texto de farmacología clínica (Martindale The Complete Drug Reference and Clinical Evidence). También realizamos búsquedas de artículos de revisión importantes (guías prácticas, recomendaciones, comunicaciones de consenso, artículos sistemáticos y ensayos clínicos recientes) en las siguientes bases de datos: Cochrane (2005, número 1), Embase Excerpta/Medica Drugs and Pharmacology (1996 - 1º trimestre de 2005) y Medline (1996 - 3ª semana de noviembre de 2004) hasta el 16 de febrero de 2005; y las siguientes websites: AHRQ, Infobanque AMC, Anaes, BML, Inahta, NeLH Guidelines Finder, NGC, NICE, SIGN y Uspstf, hasta el 19 de enero de 2005.

Referencias

- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group "Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33)" *Lancet* 1998; 352: 837- 853.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group "Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)" *Lancet* 1998; 352: 854- 865.
- Prescrire Editorial Staff "Treatment of type 2 diabetes" *Prescrire Int* 2003; 12 (63): 28-30.
- De Witt DE, Hirsch IB "Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus" *JAMA* 2003; 289 (17): 2254-2264.
- Prescrire Editorial Staff "Managing type 2 diabetes" *Prescrire Int* 2001; 10 (55): 158.
- Stratton IM et al. "Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type

- 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study" *BMJ* 2000;321: 405-412.
7. Bastyr EJ et al. "Therapy focused on lowering postprandial glucose, not fasting glucose, may be superior for lowering HbA1c" *Diabetes Care* 2000; 23 (9): 1236-1241.
 8. Holman RR et al. "Sulphonylurea failure in type 2 diabetes: treatment with a basal insulin supplement" *Diabet Med* 1987; 4: 457-462.
 9. Klein W "Sulphonylurea-metformin-combination versus sulphonylurea-insulin-combination in secondary failures of sulphonylurea monotherapy. Results of a prospective randomized study in 50 patients" *Diabetes Metab* 1991; 17: 235-240.
 10. Trischitta V et al. "Comparison of combined therapies in treatment of secondary failure to glyburide" *Diabetes Care* 1992; 15 (4): 539-542.
 11. Malone JK et al. "Therapy after single oral agent failure: adding a second oral agent or an insulin mixture?" *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 62 (3): 187-195.
 12. Lopez-Alvarenga JC et al. "Acarbose vs bedtime NPH insulin in the treatment of secondary failures to sulphonylurea-metformin therapy in type 2 diabetes mellitus" *Diabetes Obes Metab* 1999; 1: 29-35.
 13. Prescrire Editorial Staff "Pioglitazone, rosiglitazone. Glitazone + oral antidiabetics: inadequately evaluated" *Prescrire Int* 2005; 14 (78): 133-139.
 14. Johnson JL et al. "Efficacy of insulin and sulphonylurea combination therapy in type 2 diabetes" *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264.
 15. Feinglos MN et al. "Combination insulin and sulphonylurea therapy in insulin-requiring type 2 diabetes mellitus" *Diabetes Res Clin Pract* 1998; 39: 193-199.
 16. Riddle MC et al. "Beginning insulin treatment of obese patients with evening 70/30 insulin plus glimepiride versus insulin alone" *Diabetes Care* 1998; 21 (7): 1052-1057.
 17. Wulffellé MG et al. "Combination of insulin and metformin in the treatment of type 2 diabetes" *Diabetes Care* 2002; 25 (12): 2133-2140.
 18. Giugliano D et al. "Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvement in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors" *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 107-112.
 19. Robinson AC et al. "The effects of metformin on glycemic control and serum lipids in insulin-treated NIDDM patients with suboptimal metabolic control" *Diabetes Care* 1998; 21 (5): 701-705.
 20. Avilés-Santa L et al. "Effects of metformin in patients with poorly controlled, insulin-treated type 2 diabetes mellitus. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial" *Ann Intern Med* 1999; 131: 182-188.
 21. Fritsche A et al. "Intensive insulin therapy combined with metformin in obese type 2 diabetic patients" *Acta Diabetol* 2000; 37: 13-18.
 22. Furlong NJ et al. "Repaglinide versus metformin in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes established on insulin/metformin combination therapy" *Diabetes Care* 2002; 25 (10): 1685-1690.
 23. Chiasson JL et al. "The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial" *Ann Intern Med* 1994; 121: 928-935.
 24. Coniff RF et al. "A double-blind placebo controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type 2 diabetes" *Diabetes Care* 1995; 18 (7): 928-932.
 25. Kelley DE et al. "Efficacy and safety of acarbose in insulin-treated patients with type 2 diabetes" *Diabetes Care* 1998; 21 (12): 2056-2061.
 26. Holman RR et al. "A randomized double-blind trial of acarbose in type 2 diabetes shows improved glycemic control over 3 years (UK prospective diabetes study 44)" *Diabetes Care* 1999; 22 (6): 960-964.
 27. Yki-Jarvinen H "Combination therapies with insulin in type 2 diabetes" *Diabetes Care* 2001; 14 (4): 758-767.
 28. Prescrire Editorial Staff "Rosiglitazone and pioglitazone" *Prescrire Int* 2002; 11 (62): 170-176.
 29. Yki-Jarvinen H et al. "Comparison of bedtime insulin regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. A randomized, controlled trial" *Ann Intern Med* 1999; 130 (5): 389-396.
 30. Yki-Jarvinen H et al. "Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus" *N Engl J Med* 1992; 327: 1426-1433.
 31. Chow CC et al. "Comparison of insulin with or without continuations of oral hypoglycemic agents in the treatment of secondary failure in NIDDM patients" *Diabetes Care* 1995; 18 (3): 307-314.
 32. Olsson PO et Lindstrom T "Combination-therapy with bedtime NPH insulin and sulphonylureas gives similar glycaemic control but lower weight gain than insulin twice daily in patients with type 2 diabetes" *Diabetes Metab* 2002; 28 (4): 272-277.
 33. Wolffenbuttel BHR et al. "Comparison of different insulin regimens in elderly patients with NIDDM" *Diabetes Care* 1996; 19 (12): 1326-1332.
 34. Stehouwer MHA et al. "Combined bedtime insulin-daytime sulphonylurea regimen compared with two different daily insulin regimens in type 2 diabetes: effects on HbA1c and hypoglycaemia rate - a randomised trial" *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19: 148-152.
 35. Clauson P et al. "Daytime glibenclamide and bedtime NPH insulin compared to intensive insulin treatment in secondary sulphonylurea failure: a 1-year follow-up" *Diabet Med* 1996; 13: 471-477.
 36. Bastyr EJ et al. "Insulin lispro in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus after oral agent failure" *Clin Ther* 1999; 21 (10): 1703-1714.
 37. Janka HU et al. "Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes." *Diabetes Care* 2005; 28 (2): 254-259.
 38. Goudswaard AN et al. "Starting insulin in type 2 diabetes: continue oral hypoglycemic agents? A randomized trial in primary care" *J Fam Pract* 2004; 53 (5): 393-399.
 39. van der Wal PS et al. "Efficacy of bedtime NPH insulin alone, as compared to combination with metformin

- and/or glipizide in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents" *Diabetes* 1996; 45 (suppl. 2) (abstr. 1059): 286.
40. Furlong NJ et al. "Comparison of repaglinide vs. gliclazide in combination with bedtime NPH insulin in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with oral hypoglycaemic agents" *Diabet Med* 2003; 20 (11): 935-941.
 41. Schiel R et al. "Quality of glycaemic control and well-being of patients with type 2 diabetes mellitus after switching from conventional insulin therapy to once daily insulin glargine in combination with oral antidiabetic drugs. SWITCH-pilot, a prospective, randomized trial" (abstr. 788), 18th Congress of the International Diabetes Federation. Paris August 2003.
 42. Yki-Jarvinen H et al. "Less nocturnal hypoglycemia and better post -dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes" *Diabetes Care* 2000; 23 (8): 1130- 1136.
 43. Fritsche A et al. "Glimepiride combined with morning insulin glargine, bedtime neutral protamine Hagedorn insulin, or bedtime insulin glargine in patients with type 2 diabetes. A randomized, controlled trial" *Ann Intern Med* 2003; 138 (12): 952- 959.
 44. Riddle MC et al. "The treat-to-target trial. Randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients" *Diabetes Care* 2003; 26 (11): 3080-3086.
 45. Raskin P et al. Comparison of twice-daily biphasic insulin aspart 70/30 (NovoLog Mix^o 70/30) with once-daily insulin glargine in patients with type 2 DM on oral antidiabetic agents" Presented at the 2004 conference of the American Diabetes Association. Orlando June 2004.
 46. Goudswaard AN et al. "Insulin monotherapy versus combinations of insulin with oral hypoglycaemic agents in patients with type 2 diabetes mellitus" (Cochrane Review). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons. Chichester 2005; Issue 1: 48 pages.

**PIOGLITAZONA, ROSIGLITAZONA Y ROSIGLITAZONA MÁS METFORMINA
COMBINACIÓN GLITAZONA MÁS ANTIDIABÉTICO ORAL: EVALUACIÓN INADECUADA**
(*Pioglitazone, rosiglitazone, and rosiglitazone + metformin. Glitazone + Oral antidiabetic combination: inadequately evaluated*)

*Prescrire International 2005;25(260):245-253
Traducido por Enrique Muñoz*

Resumen

- Cuando una monoterapia no proporciona un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2, la mayoría de las pautas recomiendan metformina en combinación con una sulfonilurea hipoglucemiante como tratamiento estándar, a pesar de la falta de impacto probado sobre la morbilidad o la mortalidad. Otras opciones incluyen la terapia con insulina o renunciar al objetivo de un control glucémico estricto.
- En el mercado francés, la pioglitazona y la rosiglitazona están aprobadas para usarse en combinación con sulfonilureas cuando la metformina está contraindicada o el paciente no la tolera bien.
- En octubre de 2004 se lanzó al mercado francés una dosis fija compuesta por 1 ó 2 mg de rosiglitazona más 500 mg de metformina (clorhidrato).
- Se amplió la indicación de la rosiglitazona como agente en una terapia triple en combinación con metformina más una sulfonilurea.
- No se ha hecho ningún ensayo clínico para valorar los efectos de la rosiglitazona o la pioglitazona en combinación con otros fármacos antidiabéticos orales sobre la mortalidad o la morbilidad.
- Varios ensayos han comparado los efectos hipoglucemiantes de la terapia dual con rosiglitazona o pioglitazona más una sulfonilurea o metformina, con los de la terapia dual con metformina y una sulfonilurea.
- Estos ensayos clínicos indican que en términos de niveles de HbA1c, la terapia dual con rosiglitazona o pioglitazona tiene una efectividad similar a la terapia combinada con metformina más una sulfonilurea.
- El principal efecto adverso conocido de la pioglitazona y la rosiglitazona es la retención de sodio, que puede provocar edema o anemia por hemodilución y puede agravar o producir insuficiencia cardíaca.
- La pioglitazona tiene un efecto positivo sobre el perfil lipídico, mientras que la rosiglitazona incrementa el nivel de colesterol LDL.
- Una terapia dual con pioglitazona más una sulfonilurea produce un mayor aumento de peso que con metformina más una sulfonilurea.

- Varios ensayos han valorado terapias triples que incluyen una glitazona. Tres ensayos controlados con placebo y de doble ciego han evaluado la pioglitazona (un ensayo, con cerca de 300 pacientes) o la rosiglitazona (dos ensayos, aproximadamente 1200 pacientes) durante 12 a 26 semanas en pacientes con un control glucémico inadecuado que recibían tratamiento con terapia dual compuesta por una sulfonilurea más metformina. El descenso del nivel de hemoglobina glicosilada fue del 0,3% al 1,1 % (en valores absolutos), dependiendo del ensayo y de la dosis, pero acompañado de los efectos adversos habituales como aumento de peso, anemia y edema. Tres ensayos, ninguno de ellos ciego, han comparado regímenes orales con tres agentes que incluían una glitazona con la terapia con insulina más metformina, sola o en combinación con una sulfonilurea; el tratamiento que incluía una glitazona, en términos de su impacto sobre el nivel de hemoglobina glicosilada no resultó más efectivo, pero se asoció con un incremento de los efectos adversos y de abandonos del tratamiento.
- Debido a la escasez de datos clínicos disponibles a comienzos de 2005, la pioglitazona y la rosiglitazona no deben utilizarse en el manejo de la diabetes tipo 2.

Cuando las medidas dietéticas, el ejercicio y la monoterapia antidiabética oral fracasan en el control de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2, la mayoría de las pautas de la práctica clínica recomiendan pasar a una combinación de metformina más una sulfonilurea [1]. Sin embargo, el único ensayo comparativo disponible que incluye resultados clínicos sugiere que esta combinación puede tener un impacto negativo sobre la mortalidad (evidencia débil) [1].

Nuestra revisión bibliográfica sugiere que se pueden considerar otras alternativas, como la utilización de insulina o continuar con la monoterapia con un objetivo glucémico menos estricto [1]. Otra alternativa consiste en añadir pioglitazona (Actos®, Takeda) o rosiglitazona (Avandia®, GlaxoSmithKline), que se han aprobado en Europa como adyuvantes en caso de un control glucémico inadecuado con monoterapia. Sin embargo, cuando examinamos por primera vez estos antidiabéticos orales en el año 2002, no hallamos ensayos basados en criterios clínicos de valoración (prevención de complicaciones diabéticas, mortalidad, etc.). Los problemáticos perfiles de seguridad de la pioglitazona y la rosiglitazona también sugieren que los riesgos pueden pesar más que los beneficios cuando se utilizan a largo plazo [2].

Desde octubre 2004, GlaxoSmithKline comercializa en el mercado francés un producto a dosis fijas que está compuesto por 1 ó 2 mg de rosiglitazona más 500 mg de clorhidrato de metformina (Avandamet) para el tratamiento de pacientes con sobrepeso y diabetes tipo 2 en los cuales la terapia única con metformina no proporciona un control glucémico adecuado. En el año 2004, la indicación de la rosiglitazona se incluyó también en un régimen de terapia triple con metformina más una sulfonilurea.

Volveremos a examinar la evidencia de las combinaciones de administración oral de pioglitazona y rosiglitazona centrándonos en los resultados clínicos (mortalidad y complicaciones clínicas de la diabetes), y comparando estas combinaciones con otras alternativas tales como la monoterapia continuada, la terapia dual sin una glitazona y pasar a una terapia con insulina.

Efectos hipoglucemiantes confirmados, pero beneficio cardiovascular no demostrado

Desde el año 2002 se han completado varios ensayos clínicos, pero pocos se han publicado en su totalidad. Los datos disponibles aun no consiguen responder a varias cuestiones importantes, principalmente porque no hay ensayos clínicos que valoren el impacto de la pioglitazona o la rosiglitazona sobre la mortalidad o sobre las complicaciones clínicas de la diabetes (a).

Terapia dual versus monoterapia: nuevos ensayos, sin nuevas conclusiones. Cuando examinamos por primera vez la evidencia de la pioglitazona y la rosiglitazona, hallamos varios ensayos (seis con rosiglitazona, cinco con pioglitazona) que utilizaban medidas de impacto intermedias. Estos ensayos comparaban una glitazona combinada con metformina o con una sulfonilurea frente a la monoterapia continuada con una sulfonilurea o metformina [2].

Desde entonces hemos identificado otros 12 ensayos clínicos aleatorios que comparan los regímenes dobles que combinan rosiglitazona con una sulfonilurea o con metformina, frente a la monoterapia continuada con sulfonilurea o metformina (b, c) [3-13].

Estos ensayos simplemente confirman los resultados de los estudios existentes: la terapia doble a base de una glitazona en combinación con una sulfonilurea o metformina proporciona un mejor control glucémico que la monoterapia continuada con metformina o sulfonilurea.

En comparación con la monoterapia con sulfonilurea o metformina, la terapia con pioglitazona junto con uno de estos fármacos reduce significativamente los niveles de triglicéridos (-0,38 mmol/l a -0,77 mmol/l, según el ensayo), aumenta significativamente el colesterol HDL (+0,06 mmol/l a +0,14 mmol/l, según el ensayo) y carece de efectos significativos sobre el colesterol LDL [7].

En comparación con la monoterapia con metformina, la combinación rosiglitazona-metformina aumenta

significativamente el colesterol HDL (+0,13 mmol/l como media en los ensayos clínicos) y el colesterol LDL (+0,31 mmol/l como media en los ensayos clínicos) [14]. En comparación con la monoterapia con sulfonilurea, la combinación rosiglitazona-sulfonilurea aumenta significativamente el nivel de colesterol HDL si se administra una dosis de 4 mg de rosiglitazona, pero incrementa el colesterol LDL si se utilizan dosis de 2 mg (aproximadamente +0,27 mmol/l como media en los ensayos clínicos con una dosis diaria de 4 mg) [4,8,14].

Terapia dual con glitazona versus metformina más una sulfonilurea. Cuando examinamos por primera vez la evidencia de la pioglitazona y la rosiglitazona, no hallamos ensayos que compararan regímenes duales con alguna de estas glitazonas con la terapia con metformina más una sulfonilurea (d). Desde entonces hemos identificado siete ensayos clínicos aleatorios que comparan la terapia dual con glitazona frente a la combinación metformina más una sulfonilurea: tres ensayos con rosiglitazona, pequeños y metodológicamente cuestionables, y cuatro ensayos sobre pioglitazona, dos de los cuales parecen metodológicamente aceptables pero cuyos resultados sólo se han publicado parcialmente [15-23]. Los resultados principales de estos ensayos se muestran en la tabla.

La duración y el poder estadístico de estos ensayos son inadecuados. No fue posible extraer conclusiones sobre el posible impacto de los tratamientos sobre la mortalidad. La terapia dual con glitazona tiene efectos similares sobre los niveles de HbA1c a los que se consiguen con la combinación sulfonilurea-metformina. En un ensayo, la combinación de rosiglitazona con glibenclamida (una sulfonilurea) tuvo un efecto significativamente inferior sobre el nivel de HbA1c que el producido por la combinación metformina-glibenclamida [16].

En estos ensayos, la combinación de pioglitazona más una sulfonilurea o metformina tuvo un efecto ligeramente más favorable sobre el perfil lipídico que la combinación de una sulfonilurea más metformina [20]. Informes de los ensayos clínicos que comparan la terapia dual con rosiglitazona frente a la terapia con metformina más una sulfonilurea no proporcionan información sobre los cambios en el perfil lipídico.

No hallamos ningún ensayo clínico que comparase la terapia dual con glitazona frente a otros regímenes duales con antidiabéticos orales: metformina más repaglidina; y metformina o una sulfonilurea más un inhibidor de la alfa-glucosidasa (acarbose o miglitol). Estos otros regímenes duales no se han evaluado en términos de su impacto clínico.

Terapia dual con glitazona versus insulina. Un ensayo que incluyó a 246 pacientes que recibieron tratamiento durante 18 semanas comparó la combinación pioglitazona-glibenclamida frente a una mezcla preestablecida de 30% de aspartato de insulina y 70% de insulina isófana [24]. El breve informe de este ensayo expone que la pioglitazona más la glibenclamida es menos efectiva que la insulina en términos de control glucémico, pero esta diferencia aparentemente no afectaba al

nivel de HbA1c. No hay datos disponibles sobre el impacto de estos tratamientos en el peso corporal o en el perfil lipídico.

Pioglitazona versus rosiglitazona. Cuando se comparó la pioglitazona y la rosiglitazona no se encontraron diferencias en su capacidad para controlar los niveles glucémicos, pero la pioglitazona tuvo un impacto más positivo sobre el perfil lipídico [2]. Esto se confirmó en un ensayo que comparaba la pioglitazona con la rosiglitazona en pacientes que también tomaban glimepirida, una sulfonilurea [25].

No más seguro que combinaciones metformina-sulfonilurea

La insuficiencia cardíaca es el efecto adverso más grave de la monoterapia con pioglitazona y rosiglitazona [26]. Es interesante comparar los perfiles de seguridad de tratamientos con dos medicamentos, incluyendo la pioglitazona o rosiglitazona, con combinaciones de metformina más una sulfonilurea. Dada la ausencia de datos que muestren el posible impacto de estos regímenes duales sobre el estado clínico, un perfil de seguridad más favorable podría ayudar a determinar la mejor opción de tratamiento para pacientes que no pueden recibir monoterapia continuada ni empezar a utilizar insulina.

Frecuencia similar de acontecimientos adversos graves en ensayos clínicos. Los dos ensayos que comparaban la terapia dual con pioglitazona frente a metformina más una sulfonilurea, que incluyeron a 630 y 639 pacientes tratados durante dos años, documentaron que proporciones comparables de pacientes en los diferentes grupos de tratamiento abandonaron el ensayo durante el primer año debido a acontecimientos adversos (2,5% frente a 4,4% y 6,3% frente a 5,9%) [18,19]. Las tasas correspondientes al segundo año de seguimiento no se han publicado. No hay información disponible sobre el número de efectos adversos graves o abandonos en ensayos que comparan la terapia dual con rosiglitazona frente a las combinaciones sulfonilurea-metformina.

Insuficiencia cardíaca. Un análisis combinado de cuatro ensayos aleatorizados, a doble ciego y con una duración de un año, que sólo se ha publicado como resumen en un congreso, mostró que la incidencia de insuficiencia cardíaca era similar en pacientes tratados únicamente con pioglitazona o con terapia combinada con pioglitazona (12 casos entre 1857 pacientes) y en pacientes tratados con monoterapia o con terapia combinada con metformina o gliclazida (10 casos entre 1856 pacientes) [27]. Sin embargo, la potencia estadística de estas comparaciones resulta insuficiente para descartar un incremento moderado en el riesgo de efectos adversos poco frecuentes pero graves. Estudios de farmacoepidemiología y farmacovigilancia proporcionan información adicional sobre efectos adversos graves (e).

Un estudio retrospectivo realizado en EE.UU. y publicado en el año 2003 comparó la incidencia de insuficiencia cardíaca en 5.441 pacientes tratados con glitazonas y en 28.103 pacientes tratados con otros antidiabéticos orales; el riesgo de

insuficiencia cardíaca fue 1,74 veces superior en el grupo tratado con glitazona, tras ajustar para otros factores de riesgo (intervalo de confianza de 95%: 1,54-1,97) (28). Hubo 36 casos adicionales de insuficiencia cardíaca por cada 1.000 pacientes tratados durante 40 meses (15 necesitaron hospitalización), sin que se detectaran diferencias significativas entre las glitazonas [28].

En un estudio epidemiológico realizado en EE.UU., se les dio seguimiento prospectivo a 26.973 pacientes tratados con pioglitazona u con otro antidiabético oral durante 18 meses. Tras ajustar por otros factores de riesgo, el riesgo de insuficiencia cardíaca fue 1,2 veces superior en el grupo tratado con pioglitazona [29].

Estos dos estudios epidemiológicos son difíciles de interpretar debido a su realización en EE.UU., donde la monoterapia con glitazona en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada (fase I y II de la NYHA -New York Heart Association-) y la combinación terapéutica glitazona-insulina no están contraindicadas. Esto puede haber influido en los resultados, a pesar de haber ajustado para otros factores potenciales de riesgo.

Un ensayo clínico comparó a pacientes con insuficiencia cardíaca (fase II o III de la NYHA) tratados durante 24 semanas con pioglitazona con los tratados durante el mismo periodo con glibenclamida: el 9,9% de los pacientes tratados con pioglitazona tuvieron que ser hospitalizados por una exacerbación de la insuficiencia cardíaca, comparado con el 4,7% de los pacientes tratados con glibenclamida [30].

Según los Resúmenes franceses de las Características del Producto (RCP), la rosiglitazona y la pioglitazona están contraindicadas en pacientes con antecedentes o con insuficiencia cardíaca sintomática o asintomática [31,32].

Aumento de peso. Un incremento de la grasa corporal es un efecto adverso común de la pioglitazona y la rosiglitazona, debido a su mecanismo de acción [2]. Asimismo éste es un efecto conocido de las sulfonilureas y de la insulina. En dos ensayos clínicos que comparaban pioglitazona con metformina en pacientes tratados también con una sulfonilurea, los pacientes que tomaban pioglitazona experimentaron un aumento de peso significativamente mayor (a los 4 y 12 meses, respectivamente) [21,32]. En el ensayo que comparaba la pioglitazona con la gliclazida en pacientes que también recibían tratamiento con metformina, el aumento de peso fue similar en ambos grupos [33]. No existen datos disponibles sobre el peso corporal procedentes de ensayos clínicos que comparen la terapia dual con rosiglitazona frente a la combinación metformina-sulfonilurea.

Edema. La retención de sodio, y el consecuente edema periférico, constituye otro efecto adverso de la pioglitazona y la rosiglitazona [2].

En los ensayos clínicos el edema se produjo con más frecuencia con la pioglitazona más una sulfonilurea que con la metformina más una sulfonilurea (6,9% frente a 1,6%); y

también se produjo con más frecuencia con la pioglitazona más la metformina que con la metformina más la gliclazida (6,2% frente a 2,2%) [18,20,21]. Los informes disponibles de ensayos que comparan la terapia dual de rosiglitazona frente a la metformina más una sulfonilurea no proporcionan datos comparativos sobre la frecuencia de este efecto adverso.

Anemia. Con frecuencia la pioglitazona y la rosiglitazona producen un descenso de la concentración de hemoglobina, debido parcialmente a una hemodilución inducida por la retención de sodio [2]. En los ensayos clínicos, la anemia se observó en el 8,5% de los pacientes diabéticos obesos tratados con la combinación rosiglitazona-metformina [34]. Según el RCP de EE.UU., se ha informado de este efecto adverso en el 1,2% de los pacientes tratados con pioglitazona más metformina [30]. Sin embargo, esta cifra se basa en un único ensayo y no tiene en cuenta los resultados de un estudio más grande [20,35]. No existe información disponible sobre la incidencia de la anemia en este último ensayo.

Menos hipoglucemias y diarrea. En el único ensayo que comparaba la combinación pioglitazona-glibenclamida frente a insulina, los episodios de hipoglucemia resultaron más frecuentes con insulina (1,5 frente a 0,1 episodio por año) [24]. En los ensayos clínicos, los episodios de hipoglucemia fueron menos frecuentes con pioglitazona más una sulfonilurea que con metformina más una sulfonilurea (10,7% frente a 14,1%), y con la combinación pioglitazona-metformina que con la combinación metformina-gliclazida (1,3% frente a 11,2%) [20].

De manera similar, la incidencia de diarrea fue de un 2,5% con pioglitazona más una sulfonilurea, comparado con el 12,5% de la combinación metformina-sulfonilurea [18].

Conclusión práctica: actualmente sin lugar en la diabetes tipo 2

El fundamento del tratamiento de la diabetes tipo 2 es la reducción de los factores de riesgo cardiovasculares y de los estilos de vida poco saludables: esto incluye la adopción de una dieta hipocalórica y menos aterogénica, y el incremento del ejercicio. Sin datos comparativos no se puede determinar cual es el régimen farmacológico más efectivo, en términos de morbilidad y mortalidad, cuando la monoterapia con metformina o una sulfonilurea resulta inadecuada para el control glucémico.

En comparación con la monoterapia continuada, añadir pioglitazona o rosiglitazona al tratamiento mejora el control glucémico pero conlleva el riesgo de un aumento de peso y de efectos adversos adicionales, algunos de los cuales, como la insuficiencia cardiaca, pueden ser graves.

En comparación con la combinación metformina-sulfonilurea, las combinaciones de pioglitazona o rosiglitazona más una sulfonilurea o metformina no proporcionan un mejor control glucémico ni una disminución de la frecuencia de los efectos adversos graves. Por el

contrario, ambas glitazonas incrementan el riesgo de insuficiencia cardiaca, que no se conoce como efecto adverso de la combinación de metformina con sulfonilureas.

La rosiglitazona, a diferencia de la pioglitazona, también tiene un impacto negativo sobre el perfil lipídico. No disponemos todavía de estudios que comparen el impacto clínico de la terapia dual con glitazonas, con otras combinaciones duales de antidiabéticos orales: metformina más repaglinida; metformina o una sulfonilurea más un inhibidor de las alfa-glucosidasa (acarbose o miglitol). También hay demasiada poca información que compare la terapia con insulina frente a la terapia combinada con una glitazona más metformina o una sulfonilurea.

A pesar del incremento de la prevalencia de la diabetes tipo 2, no disponemos todavía de una combinación de fármacos hipoglucemiantes que tenga un impacto probado sobre la morbilidad o la mortalidad. No hay justificación para añadir tratamientos basados en la pioglitazona o la rosiglitazona a la lista actual de regímenes duales, a menos que ensayos comparativos futuros demuestren que tienen un impacto positivo en los indicadores clínicos. Lo mismo ocurre con los regímenes triples compuestos por una glitazona más metformina y una sulfonilurea.

Notas

- Un ensayo aleatorio en curso con mediciones de resultados clínicos compara las combinaciones rosiglitazona más metformina y rosiglitazona más una sulfonilurea frente a metformina más una sulfonilurea. Los resultados deberían estar disponibles en el año 2008 [ref. 36].
- Al realizar nuestro análisis anterior [ref. 2], sólo se habían publicado los resultados del subgrupo “mejicano” (116 pacientes) de uno de estos ensayos (el estudio 044, con un total de 152 pacientes) [refs. 5,6]. La publicación no especificó que éste era un análisis de un subgrupo, y tuvimos en cuenta estos resultados.
- Dos ensayos aleatorios han comparado las combinaciones pioglitazona-repaglidina y rosiglitazona-repaglidina frente a la monoterapia con repaglidina. La combinación glitazona-repaglidina resultó más efectiva que la monoterapia con repaglidina sobre el nivel de HbA1c [refs. 37,38].
- En Europa, las combinaciones pioglitazona-insulina y rosiglitazona-insulina están contraindicadas debido al aumento del riesgo de insuficiencia cardiaca.
- En una cohorte alemana de 22.208 pacientes tratados con rosiglitazona (probablemente como parte de un régimen dual en la mayoría de los casos, en vista de términos de licencia en Alemania para la rosiglitazona en ese momento) durante una media de 6 meses, el 1,1% de los pacientes tuvieron efectos adversos “graves” (no se han proporcionado detalles posteriores) [ref. 39].

Estrategia de búsqueda de datos publicados y sin publicar

Nuestra búsqueda bibliográfica se basó en búsquedas prospectivas continuas en los índices de las principales

revistas internacionales, Current Contents-Clinical Medicine y boletines miembros de la International Society of Drug Bulletins (ISDB) en la biblioteca de Prescrire; consultas rutinarias de libros de texto de farmacología clínica (Martindale The Complete Drug Reference, etc.); y consultas rutinarias de las páginas de internet de la European Medicines Agency (EMA) y de la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense, hasta el 18 de febrero de 2005. También realizamos búsquedas en las siguientes bases de datos: Cochrane (2005, número 1), Embase Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1989 - 1º trimestre de 2005), Medline (1966 - 4ª semana de enero de 2005) y Reactions (1983 - diciembre 2004); y las siguientes páginas de internet: DERP, HTA, NICE y SIGN, hasta el 7 de febrero de 2005; y el registro de ensayos clínicos de GlaxoSmithKline (<http://ctr.gsk.co.uk>) el 5 de noviembre de 2004. En respuesta a nuestra solicitud de información, GlaxoSmithKline y Takeda nos enviaron algunos documentos administrativos básicos y documentos publicados; GlaxoSmithKline también nos envió algunos informes de expertos de ensayos clínicos.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff "Treatment of type 2 diabetes" Prescrire Int 2003; 12 (63): 28-30.
2. Prescrire Editorial Staff "Rosiglitazone and pioglitazone" Prescrire Int 2002; 11 (62): 170-176.
3. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/145" 22 September 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> searched on 5 November 2004.
4. Vongthavaravat V et al. "An international study of the effects of rosiglitazone plus sulphonylurea in patients with type 2 diabetes" Curr Med Res Opin 2002; 18 (8): 456-461.
5. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/284" 22 September 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> searched on 5 November 2004.
6. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/044" 13 September 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> searched on 5 November 2004.
7. Boucher M et al "Efficacy of rosiglitazone and pioglitazone compared to other antidiabetic agents: systematic review and budget impact analysis" Canadian coordinating office for health technology assessment, Ottawa, October 2002. Technology Report no 29. Website <http://www.ccohta.ca> searched on 4 November 2004.
8. Barnett AH et al. "Rosiglitazone in type 2 diabetes mellitus: an evaluation in British Indo-Asian patients" Diabet Med 2003; 20: 387-393.
9. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/162" 27 August 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> searched on 5 November 2004.
10. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/135" 27 August 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> consulted on 5 November 2004.
11. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/234" 27 August 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> searched on 5 November 2004.
12. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/143" 27 August 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> searched on 5 November 2004.
13. GlaxoSmithKline "Clinical trial information for study 49653/127" 22 Sept 2004. Website <http://ctr.gsk.co.uk> searched on 5 November 2004.
14. National Institute for Clinical Excellence "The clinical effectiveness and cost effectiveness of rosiglitazone for type 2 diabetes mellitus" May 2000. Website <http://www.nice.org.uk> searched on 2 October 2003.
15. Yang J et al. "Effect of addition of low dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy on glycemic control in type 2 diabetic patients" Chin Med J 2003; 116 (5): 785-787.
16. Garber AJ et al. "Glyburide*/metformin tablets versus metformin plus rosiglitazone in type 2 diabetes patients uncontrolled on metformin: attaining glycemic goals" American Diabetes Association 63rd scientific sessions, New Orleans June 2003 (abstr. 513): 1 page.
17. Derosa G et al. "Actions of glimepiride plus metformin compared to rosiglitazone plus metformin on glucose metabolism fibrinolytic, and coagulation measurements in type 2 diabetic patients" 18th Congress of the International Diabetes Federation, Paris August 2003 (abstr. 2282): 1 page.
18. Hanefeld M et al. "One-year glycemic control with a sulfonylurea plus pioglitazone versus a sulfonylurea plus metformin in patients with type 2 diabetes" Diabetes Care 2004; 27 (1): 141-147.
19. Mariz S et al. "Safety and tolerability of pioglitazone compared to metformin and gliclazide in type 2 diabetes results from active comparator trials" 18th Congress of the International Diabetes Federation, Paris August 2003 (abstr. 2290): 3 pages.
20. French pharmacoeconomic Committee "Avis de la Commission - Actos" 24 March 2004: 15 pages.
21. Nagasaka S et al. "Comparison of pioglitazone and metformin efficacy using homeostasis model assessment" Diabet Med 2004; 21: 136-141.
22. Umpierrez G et al. "The role of glimepiride (GLIM) vs pioglitazone (PIO) in type 2 diabetes mellitus subjects not responding adequately to metformin (MET) monotherapy" American Diabetes Association 64th scientific sessions, Orlando June 2004 (abstr. 627-P): 1 page.
23. Moules I et al. "Two-year efficacy of the addition of pioglitazone to sulfonylurea therapy in patients with T2DM" American Diabetes Association 64th scientific sessions, Orlando June 2004 (abstr. 584-P): 1 page.
24. Raz I et al. "In inadequately controlled patients with type 2 diabetes, biphasic insulin aspart 30 combined with pioglitazone provides better glycemic control than biphasic insulin aspart 30 monotherapy or pioglitazone/sulfonylurea combination" American Diabetes Association 63rd scientific sessions, New Orleans June 2003 (abstr. 1064): 1 page.
25. Derosa G et al. "Metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with diabetes and metabolic syndrome treated with glimepiride: a twelve month, multicenter, double-blind randomized, controlled parallel-group trial" Clin Ther 2004; 26 (5): 744-754.

26. Prescrire Redaction "Pioglitazone Actos., rosiglitazone Avandia.. En monotherapie de deuxieme ligne: une nouvelle indication nonjustifiee par reevaluation clinique" Rev Prescrire 2005; 25 (259): 175-179.
27. Eckland D et al. "Cardiac safety of pioglitazone in comparison with metformin and gliclazide" 18th Congress of the International Diabetes Federation, Paris August 2003 (abstr. 841): 3 pages.
28. Delea TE et al. "Use of thiazolidinediones and risk of heart failure in people with type 2 diabetes" Diabetes Care 2003; 26 (11): 2983-2989.
29. Nesto RW et al. "Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association" Diabetes Care 2004; 27 (1): 256-263.
30. US Food and Drug Administration" Actos. Summary of Product Characteristics" July 2004: 22 pages.
31. "Actos." In French datasheet compendium: "Dictionnaire Vidal", Vidal, Issy-les-Moulineaux 2005: 20-21.
32. "Avandia." In French datasheet compendium: "Dictionnaire Vidal", Vidal. Issy-les-Moulineaux 2005: 184-185.
33. Lambert C et al. "Weight changes with treatment of type 2 diabetes with pioglitazone, metformin and glitazide" 8th Congress of the International Diabetes Federation, Paris August 2003 (abstr. 1885): 3 pages.
34. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Committee for Proprietary Medicinal Products "European Public Assessment Report (EPAR) - Avandamet: Scientific discussion" 2003: 18 pages.
35. Kinley J et al. "Changes in haematological variables with one-year treatment with pioglitazone, metformin and gliclazide in 3 713 - type 2 - diabetic patients" 18th Congress of the International Diabetes Federation, Paris August 2003 (abstr. 2291): 3 pages.
36. GlaxoSmithKline "GlaxoSmithKline announces RECORD. A benchmark study to determine effects of reducing insulin resistance on cardiovascular risk" Undated press release, received on 20 March 2002: 3 pages.
37. Jovanovic L et al. "Treatment of type 2 diabetes with a combination regimen of repaglinide plus pioglitazone" Diabetes Res Clin Pract 2004; 63 (2): 127- 134.
38. Raskin P et al. "Combination therapy for Type 2 diabetes: repaglinide plus rosiglitazone" Diabet Med 2004; 21: 329-335.
39. Rosak C et al. "Rosiglitazone is effective and safe in daily practice" 18th Congress of the International Diabetes Federation, Paris August 2003 (abstr. 842): 1 page.

Tabla. Ensayos de pioglitazona o rosiglitazona más sulfonilurea o metformina versus metformina más sulfonilurea: efectos sobre HbA1c, lípidos y peso

Ensayo [referencia en el texto principal]	Número de pacientes aleatorizados (analizados)	Duración en meses	Comparación y dosis diaria	HbA1c (a)		Lípidos: variación media durante el ensayo	Peso: variación media durante el ensayo
				Variación media durante el ensayo	Tasa media al final del ensayo		
Terapia dual con rosiglitazona versus metformina + sulfonilurea							
Yang J, et al. [15]	211 (190)	3	metformina 1 g + sulfonilurea	-0,95	7,61	SD	SD
			rosiglitazona 4 mg + sulfonilurea	-1,09	7,46	Aumento en colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos	SD
Garber AJ, et al. [16]	SD (318)	6	glibenclamida + metformina	-1,47	SD	SD	SD
			rosiglitazona + metformina	-1,06*	SD	SD	SD
Derosa G, et al. [17]	86 (SD)	6	glimperida 4 mg + metformina 1,5 mg	estadísticamente reducción significativa en ambos grupos	SD	SD	Reducción más significativa en grupo de rosiglitazona (b)
			rosiglitazona 4mg + metformina 1,5 mg		SD	SD	
Terapia dual con rosiglitazona versus metformina + sulfonilurea							

EC 409 [18,19,29, 23,33]	639 (628)	24	metformina 850 mg a 2.250 mg + sulfonilurea	-1,16	A los 12 meses: 7,45	HDL: +15% LDL: -5%	-1,7 Kg
			pioglitazona 15 mg a 45 mg + sulfonilurea	-1,03	A los 12 meses: 7,81	HDL: +21%+ LDL: -11% TG: +16%	+3,7 Kg
EC 410 [19,20,33]	SD (630)	24	glicazida 80 mg a 320 mg + sulfonilurea	-0,77	SD	HDL: +7%+ LDL: -6% TG: +7%	A los 12 meses: +1,3 Kg
			pioglitazona 15 mg a 45 mg + metformina	-0,89	SD	HDL: +22%+ LDL: +2% TG: -23%	A los 12 meses: +1,5 Kg
Nagasaka S, et al. [21]	78 (71)	4	metformina 750 mg + sulfonilurea	-1,3	7,0	HDL: sin cambios LDL: -0,1 mmol/l TG: -0,1 mmol/l	Índice de masa corporal: +0,1 Kg/m ²
			pioglitazona 15 mg ó 30 mg + sulfonilurea	-1,2	7,1	HDL: sin cambios LDL: sin cambios TG: -0,4 mmol/l	Índice de masa corporal: +0,6 Kg/m ²
Umpierrez G, et al. [22]	SD (203)	6	glimepirida 2 mg a 8 mg + metformina	-1,30	7,9	HDL: -0,01 mmol/l LDL: sin cambios TG: -0,05 mmol/l	SD
			pioglitazona 30 mg a 45 mg + metformina	-1,23	7,1	HDL: +0,01 mmol/l* LDL: +0,02 mmol/l* TG: -0,02 mmol/l	SD

*: p < 0,05 frente a grupo control

TG: Triglicéridos

SD: Sin datos

a. En porcentaje

b. Los autores no dan cifras

EL CELECOXIB TODAVIA ESTÁ EN EL MERCADO, ¿PARA EL BENEFICIO DE QUIÉN?

(Celecoxib still in the market: but for whose benefit?)

Revue Prescrire 2005;25 (263):512-513

Traducido y editado por Núria Homedes

El asunto de los Cox-2 todavía no se ha terminado. Se han confirmado los efectos adversos cardiovasculares que se asocian con estos medicamentos, y varios países han restringido su utilización, incluyendo retiradas del mercado, uso restringido, y cambios en la información resumida del producto (SPC).

Retirada del mercado de varios inhibidores de la Cox-2

El rofecoxib fue retirado del mercado mundial en septiembre de 2004 por estar asociado con un aumento de los efectos adversos de tipo cardiovascular, incluyendo un aumento en la mortalidad en varios ensayos clínicos que incluían a pacientes con Alzheimer (3,8% versus 2,14% con placebo, $p < 0,03$). En el ensayo clínico VIGOR la mortalidad también fue más elevada en el grupo tratado con rofecoxib que en el grupo placebo [1,2].

Se retiró el valdecoxib del mercado estadounidense y después en abril de 2005 de Europa, por problemas cardiovasculares serios y reacciones cutáneas [3]. Entre las razones por las que se retiró del mercado estadounidense, la FDA tuvo en cuenta el que no ofreciera ninguna ventaja sobre otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) [4].

El parecoxib se retiró del mercado suizo en mayo 2005.

En Europa, a principios del 2005, todos los inhibidores de la Cox-2 estaban contraindicados en pacientes con problemas cardio o cerebrovasculares. El etoricoxib, comercializado en varios países (pero no en Francia), también estaba contraindicado en pacientes hipertensos no controlados, por el riesgo de que sufrieran problemas cardiovasculares [5].

El celecoxib sigue estando en el mercado, incluyendo Francia y EE.UU.

No es mejor analgésico y tiene serios efectos gastrointestinales adversos

No se ha demostrado que el celecoxib sea mejor analgésico que otros AINES [6]. Sin embargo la campaña publicitaria de los inhibidores de la Cox-2 decía que estos medicamentos son "tan efectivos como los antiinflamatorios convencionales pero se toleran mejor a nivel gastrointestinal" [7]. Estas afirmaciones estaban basadas principalmente en los resultados del ensayo clínico CLASS, que se publicó en el 2000.

Manipulación de datos

Revelaciones concluyentes de que los resultados de CLASS fueron manipulados y un análisis adicional de los datos han demostrado que el celecoxib no protege de las complicaciones gastrointestinales mejor que los otros inhibidores de la Cox-2 [8].

En abril de 2004, la Agencia de Medicamento Europea (EMA) re-evaluó los inhibidores de la Cox-2 y concluyó que "la información disponible indica que los inhibidores de la Cox-2 no han demostrado ser capaces de proteger mejor el sistema gastrointestinal que los otros AINES" [9].

No se han publicado datos nuevos que contradigan esta evaluación del celecoxib.

Exposición injustificada de pacientes en riesgo

Un grupo canadiense hizo, con financiación pública, un análisis de una base de datos de 1,3 millones de residentes de Ontario de más de 65 años de edad. Se encontraron con que después de comercializar el rofecoxib y el celecoxib, el número de usuarios de AINES nuevos aumentó en 90.000 por año, y documentaron que este aumento correspondía a las prescripciones de inhibidores de la Cox-2. El número de admisiones hospitalarias por hemorragia gastrointestinal aumentó en 650 casos anuales [10].

Es decir, en Ontario, un aumento en las prescripciones de AINES ocasionada por la reputación de seguridad de los inhibidores de la Cox-2, ocasionó un aumento en el número absoluto de casos de hemorragia gastrointestinal.

Aumento de riesgo cardiovascular

La selectividad por la Cox-2, de los inhibidores de la misma, aumentan el riesgo trombótico: la falta de efecto antiplaquetario hace que el equilibrio entre prostaciclina y tromboxano se incline a favor del tromboxano, lo que promueve la agregación de las plaquetas [11].

Un análisis realizado por la FDA del ensayo clínico CLASS demostró un aumento de los casos de angina (estable e inestable) en pacientes tratados con celecoxib que también estaban utilizando aspirina, pero la diferencia no era estadísticamente significativa (4,1% con celecoxib, 2,9% con ibuprofeno) [10].

Riesgo confirmado de trombosis y fallo cardíaco

Un ensayo clínico controlado con placebo para ver el efecto del celecoxib en la prevención de los pólipos de colon y recto

(estudio APC), financiado por el Instituto Nacional Estadounidense del Cáncer y Pfizer, demostró que el riesgo de efectos cardiovasculares aumentó considerablemente (entre el doble y el triple) a los tres años de estar en tratamiento con celecoxib. Esto representa un aumento de 5 a 8 eventos por 1000-pacientes/año de tratamiento con celecoxib, esta cifra estaba basada en un indicador de impacto que combinaba: muerte cardiovascular, infarto de miocardio, y embolia cerebral [12,13]. El riesgo dependía de la dosis, con un riesgo relativo de 2,5 con 400 mgrs/día de celecoxib y de 3,4 con 800 mgrs/día [13].

El rofecoxib se retiró del mercado en el 2004, cuando un ensayo clínico parecido al estudio APC demostró un aumento de 7,5 eventos cardiovasculares por 1000-pacientes/año en terapia con rofecoxib versus placebo, el mismo nivel de riesgo que se había observado con el celecoxib [12].

Otro ensayo parecido (PreSAP) realizado por Pfizer que se centraba en la poliposis colónica, demostró que a los tres años no había diferencia entre el celecoxib de 400 mgrs diarios y el placebo, basándose en el mismo indicador de impacto que combinaba muerte cardiovascular, infarto de miocardio, y embolia cerebral (unos 18 casos por 1000-pacientes/año) [13,14].

Mortalidad: pocos datos pero preocupantes

El ensayo Adapt con pacientes de Alzheimer comparó celecoxib 400 mgrs/día con naproxeno y placebo [14]. El ensayo se interrumpió prematuramente cuando un análisis preliminar de 750 pacientes tratados durante 18 meses demostró que los dos AINEs, especialmente el naproxeno, ocasionaron un exceso de efectos adversos. En otro ensayo controlado de celecoxib con placebo en donde 425 pacientes de Alzheimer recibieron tratamiento durante un año, la tasa de mortalidad general fue más alta en el grupo tratado con celecoxib, con 13 muertes (4,6%) por diferentes causas, versus 4 (2,9%) en el grupo placebo [14].

La mortalidad total en los ensayos que involucraron el rofecoxib en pacientes con Alzheimer fue de 3,8% (2,1% en el grupo placebo; $p < 0,03$) en un total de 2000 pacientes tratados durante una media de 20 meses [15]. La tasa de mortalidad en el ensayo del celecoxib mencionado arriba era comparable a la observada en los ensayos del rofecoxib. La diferencia no era significativa en el caso del ensayo con celecoxib, pero solo se habían inscrito 425 pacientes.

En abril del 2005 la FDA solicitó un ensayo clínico de largo plazo comparando el celecoxib con el naproxeno [4].

Efectos adversos cutáneos severos, y otros efectos adversos de los AINEs

Se han reportado casos de shock anafiláctico y casos de síndrome de Lyell en pacientes tratados con celecoxib. En junio 2004, la EMEA advirtió sobre los riesgos de hipersensibilidad y de reacciones cutáneas severas en los

tratados con inhibidores Cox-2, incluyendo dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, anafilaxis, y reacción de Quincke [9]. En algunos casos la reacción cruzada entre la sulfonamida y el celecoxib puede ser un factor de riesgo [9,16,17].

El celecoxib también tiene otros efectos adversos que son característicos de los AINES, en especial el riesgo de fallo renal [17].

Fallos de las agencias

El caso del celecoxib ilustra los fallos de las agencias reguladoras estadounidense y europea que no identificaron las debilidades de los estudios realizados antes de obtener la comercialización ni los múltiples signos que surgieron durante la vigilancia post-comercialización, o que no actuaron al obtener la información.

El 23 de junio de 2005, la EMEA concluyó que “el equilibrio entre riesgos y beneficios sigue siendo positivo para los inhibidores de la Cox-2 cuando se utilizan en la población objetivo” [18]. Se ha añadido una nueva contraindicación en relación con la enfermedad arterial periférica. Hasta el 21 de julio de 2005 la EMEA no había publicado los datos en los que apoyaba su conclusión.

La FDA publicó su propia re-evaluación. Sin embargo desde entonces se ha descubierto que como mínimo una tercera parte de los miembros del comité de expertos que habían evaluado a los inhibidores de los Cox-2 a principios del 2005 tenían conflictos de interés con las compañías farmacéuticas involucradas, y lo más importante es que estos miembros votaron de forma distinta a sus compañeros [2].

Primero los intereses financieros

No se pueden seguir ignorando los riesgos asociados con los inhibidores de la Cox-2. La EMEA concluyó en abril de 2005 que “el aumento de los efectos cardiovasculares adversos es un efecto de clase de los inhibidores de la Cox-2” y en abril de 2004 “los datos disponibles no demuestran, de forma significativa y consistente, que los inhibidores de la Cox-2 ofrezcan más beneficios que los AINEs sobre el sistema gastrointestinal” [2,9].

El celecoxib sigue en el mercado. Esto significa que los pacientes siguen estando expuestos a los riesgos de un medicamento que no ofrece ventajas comparativas.

En la práctica: no utilice celecoxib

En resumen, el celecoxib no es más efectivo, y en lo que respecta a los efectos gastrointestinales no ofrece ventajas sobre otros AINEs. Por el contrario, el riesgo de efectos cardiovasculares y cutáneos severos es más elevado y todavía no se han cuantificado completamente.

En la práctica, no hay razón para exponer a los pacientes a riesgos adicionales. Cuando se necesita terapia con AINEs, es preferible utilizar ibuprofeno o diclofenac, en las dosis efectivas más bajas y durante el periodo de tiempo más corto posible.

Referencias

1. Prescrire Redaction "rofecoxib: arret de commercialisation" *Rev Prescrire* 2004; 1.4 (255): 748.
2. Prescrire Editorial Staff "Cox-2 inhibitors: still no decisive action" *Prescrire Int* 2005; 14 (77): 102.
3. Prescrire Redaction "Coxibs, suite: retrait du valdecoxib" *Rev Prescrire* 2005; 25 (261): 350.
4. US Food and Drug Administration "FDA public health advisory. FDA announces important changes and additional warnings for Cox-2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)" 7 April 2005. Website <http://www.fda.gov> accessed on 23 May 2005.
5. European Medicines Agency "Public Statement European Medicines Agency announces regulatory action on Cox-2 inhibitors". Website <http://www.emea.eu.int> accessed on 25 May 2005.
6. Prescrire Editorial Staff "Celecoxib" *Prescrire Int* 2001; 10 (52): 46-49.
7. Prescrire Editorial Staff "Coxibs: we want our money back" *Prescrire Int* 2004; 13 (74): 236.
8. Prescrire Editorial Staff "Celecoxib and the CLASS trial" *Prescrire Int* 2002; 11 (62): 190-191.
9. Prescrire Editorial Staff "Coxibs: no better than other NSAIDs" *Prescrire Int* 2004; 13 (74): 226.
10. Prescrire Redaction "Rofecoxib: arret de commercialisation (suite)" *Rev Prescrire* 2004; 1.4 (256): 835.
11. Prescrire Editorial Staff "Coxibs: cardiovascular adverse effects" *Prescrire Int* 2002; 11 (62): 181-182.
12. Prescrire Redaction "Coxibs et risques cardiovasculaires (suite)" *Rev Prescrire* 2005; 25 (258): 109.
13. US Food and Drug Administration "Memorandum. Analysis and recommendations for Agency action regarding non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk" 6 April 2005. Website <http://www.fda.gov> accessed on 5 May 2005.
14. "TMT Review: Cardiovascular Safety of Celebrex" 12 January 2005. Website <http://www.fda.gov> consulted on 5 April 2005.
15. US Food and Drug Administration "Review of NDA21042/s030 (update of cardiovascular thrombotic events in Alzheimer's studies 078 et 091). Website <http://www.fda.gov> accessed on 3 March 2005.
16. Prescrire Redaction "Coxibs et choes anaphylactiques" *Rev Prescrire* 2003; n (236): 111.
17. "Celebrex". In French datasheet compendium: "Dictionnaire Vidal" Vidal, Issy-les-Moulineaux 2005: 343-344.
18. European Medicines Agency "Press release: European medicines agency concludes action on COX-2 inhibitors + Questions and answers on COX-2 inhibitors" 27 June 2005. Website <http://www.emea.eu.int> accessed on 7 July 2005.

Reportes Breves

FORUM: PRESIÓN ARTERIAL IDEAL Y LAS GUÍAS WHO/ISH del 2003 (Blood pressure targets and the 2003 WHO/ISH guidelines)

Rev Prescrire 2005;25(261):394-395
Traducido por Núria Homedes

Francis Blanc: Como médico general me he dado cuenta de que una cuarta parte de mis pacientes y la mitad de los de edad avanzada son hipertensos. Continuamente me recuerdan las guías publicadas conjuntamente por la Organización Mundial de la Salud y la Sociedad Internacional de Hipertensión (OMS y ISH), y me hacen sentir mal si no las sigo al pie de la letra.

¿Por qué no mencionaron estas guías en su artículo de revisión (*Pres Int* 75:25-33)? ¿Fue porque las guías no mencionaban nada nuevo, o porque Prescrire lo pasó por alto o no tuvo tiempo de analizarlo cuidadosamente?

Respuesta:

En 1999, la OMS y la ISH crearon un grupo de trabajo conjunto para establecer las guías para el manejo de la hipertensión. Nosotros estudiamos esas guías con detalle cuando las publicaron [1].

En el mismo año, independientemente de las guías OMS-ISH, nosotros publicamos nuestras propias sugerencias sobre el manejo de la hipertensión. Nuestras recomendaciones se basaron en un análisis cuidadoso de la información de los ensayos clínicos, y a lo que le dimos más peso fue a las estrategias que habían demostrado prevenir la mortalidad y morbilidad [2].

Desde 1999 nosotros le hemos dado seguimiento a este tema de tres formas: hemos criticado de forma constructiva las guías OMS-ISH (y OMS ha respondido a nuestras críticas) (a); hemos seguido proporcionando a nuestros lectores información basada en la evaluación detallada de los nuevos antihipertensivos, hemos publicado los resultados de los ensayos clínicos; y en el 2004 actualizamos el artículo de 1999 [3].

Las nuevas guías OMS-ISH se publicaron en el 2003 (b) [4]. Las deberíamos haber mencionado en nuestra revisión de 2004: sea cual fuere nuestra opinión sobre su calidad, son estándares internacionales que han tenido una difusión muy amplia.

La carta de Francis Blanc nos da la oportunidad de volver a revisar las guías de OMS-ISH del 2003.

Las Guías OMS-ISH del 2003

Las guías OMS-ISH que se publicaron en el 2003 tienen poca información sobre la metodología seleccionada por el grupo

de trabajo, o sobre la naturaleza de la revisión de la literatura. El grupo de trabajo incluye a varios expertos internacionales. El texto lo escribieron dos secretarios, quienes solicitaron la colaboración de otros expertos. No se sabe como estos cuatro expertos fueron seleccionados.

El grupo de trabajo hizo las siguientes recomendaciones con el fin de mejorar el manejo de la hipertensión [4].

Definición de la hipertensión. El grupo de trabajo de la OMS-ISH de 1999 definió la hipertensión del adulto como una presión sanguínea $\geq 140/90$ mmHg, y la clasificó en las tres categorías siguientes:

Grado 1: presión sistólica (SP) 140-159 mmHg o diastólica (DP) 90-99 mmHg;

Grado 2: SP 160-179 mmHg o DP 100-109 mmHg;

Grado 3: SP >180 mmHg o DP >110 mmHg.

Las guías dicen que los ensayos clínicos disponibles demuestran que el tratamiento es beneficioso cuando los valores de SP y DP son >160 y >100 mmHg, respectivamente, y que los ensayos clínicos recientes no cuestionan estos límites. Sin embargo, también dicen que los resultados de los dos estudios epidemiológicos indican que hay beneficios cuando se trata con antihipertensivos a los adultos que tienen valores de SP y DP >140 mmHg y/o >90 mmHg, respectivamente, con el objetivo de mantener los niveles de presión por debajo de estos umbrales (c).

Hay que notar que la clasificación de la OMS-ISH no tiene en cuenta ni la edad ni el sexo (ni siquiera para pacientes de más de 80 años).

Estratificación de los pacientes hipertensos según las complicaciones y otros factores de riesgo. Tal como habían hecho en 1999, el grupo de trabajo de OMS-ISH utilizó la base de datos del estudio epidemiológico de Framingham para estimar el riesgo de los pacientes hipertensos de sufrir un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular en 10 años. Se estratificaron según si los pacientes tenían o no riesgo cardiovascular (fumadores, hipercolesterolémicos, obesos etc.), signos de deterioro en órganos importantes (hipertrofia ventricular, retinopatía hipertensiva, etc.), e historia de eventos cardiovasculares (accidente cerebrovascular, insuficiencia cardiaca etc.).

Tal como en 1999, el grupo de trabajo estratificó a los participantes en el estudio según los tres grados de hipertensión y la ausencia o presencia de los factores de riesgo mencionados arriba. Se consideró que tenían un riesgo bajo (inferior al 15%) si los valores de SP estaban entre 140 mmHg y 159 mmHg o lo valores DP entre 90 mmHg y 99 mmHG (Grado 1 de hipertensión) y no tenían otros factores de riesgo; riesgo moderado (15% a 20%) si tenían Grado 2 de hipertensión (SP 160-179 mmHg o DP 100-109 mmHg) y otro factor de riesgo, o con Grado 1 de hipertensión y uno o más factores de riesgo; y finalmente, el resto de los pacientes se consideraron de alto riesgo (más del 20%).

El grupo de trabajo reconoce que hay otra forma de estratificar a los pacientes según los datos epidemiológicos, y admite que el valor predictivo de la estratificación OMS-ISH es desconocido para poblaciones que no son ni estadounidenses ni del norte de Europa.

Presión arterial ideal. Según el grupo de trabajo OMS-ISH de 2003, la presión arterial ideal depende del riesgo individual de cada persona.

Para los pacientes hipertensos que tienen un riesgo bajo o moderado, el grupo de trabajo recomienda, tal como lo había hecho en 1999, mantener la presión por debajo de 140/90 mmHg. Tal como en 1999, para hacer esta recomendación se basan en los resultados del estudio HOT [5]. Reconocen que el efecto protector más importante se obtiene al mantener la presión por debajo de 150/90 mmHg, y que los límites 140/90 mmHg se deben a los resultados de dos estudios epidemiológicos (c).

Para los pacientes hipertensos de alto riesgo, el grupo de trabajo OMS-ISH recomienda mantener la presión por debajo de 130/80 mmHg. Esto se basa en los resultados de ensayos clínicos comparados: el ramipril se utilizó en pacientes con coronariopatía o con un riesgo elevado de problemas vasculares; perindopril en pacientes con accidente cerebrovascular; y el irbesartán y losartán en pacientes con diabetes tipo II y nefropatía diabética (d).

Monoterapia con diuréticos. Las guías OMS-ISH del 2003 se basan principalmente en ensayos clínicos comparativos con indicadores de impacto de tipo clínico y con antihipertensivos que han demostrado disminuir la morbilidad y mortalidad; estas recomendaciones se basan en un metanálisis, publicado en el 2000, que incluyó a un total de 75.000 pacientes hipertensos; y los ensayos clínicos ALLHAT, ANBP2 y LIFE (e).

El grupo de trabajo dijo que el tratamiento de primera línea para los adultos hipertensos debe consistir en dosis bajas de diurético, a no ser que haya indicaciones claras para prescribir otro tipo de antihipertensivo. Sin embargo, las guías de la OMS-ISH decían que se podía iniciar el tratamiento con cualquier tipo de antihipertensivo [1].

Las guías de 2003 dicen que la gran mayoría de pacientes hipertensos que participaron en los ensayos clínicos necesitaron como mínimo la combinación de dos

antihipertensivos para llegar a la presión arterial objetivo. El grupo de trabajo recomienda que el tratamiento se inicie con dosis bajas de diurético; y en caso necesario se puede añadir un segundo antihipertensivo de una clase diferente.

Las guías OMS-ISH de 2003: algunas cosas bien, otras discutibles

Las guías OMS-ISH de 2003 están bastante de acuerdo con las de 1999 [1].

No hay suficientes datos epidemiológicos para establecer una estrategia terapéutica. Tal como en 1999, el grupo de trabajo de 2003 OMS-ISH definió la hipertensión, y estratificó los riesgos asociados utilizando el estudio epidemiológico Framingham que se realizó en los EE.UU.

Los resultados del estudio epidemiológico son claramente útiles, pero sirven más que nada para formular hipótesis que deben probarse en ensayos clínicos comparativos antes de aplicarse a pacientes de todo el mundo. Esto todavía no se ha hecho.

Para evitar exponer a los pacientes a los efectos adversos de los tratamientos innecesarios, es mejor seleccionar intervenciones con valor clínico demostrado en ensayos clínicos. Esta es la posición que adoptamos al escribir nuestro artículo de revisión en el 2004: "En personas sin factores de riesgo se requieren antihipertensivos cuando la presión arterial estando en reposo está por encima de 150/90, después de haber tomado varias medidas. El objetivo es mantener la presión por debajo de 150/90. Se requiere tratamiento cuando la presión sanguínea sea superior a 140/80 en pacientes con diabetes o historia de accidente cerebrovascular" [3].

Como no tenemos ensayos clínicos comparativos, desconocemos si el balance riesgo-beneficio de las intervenciones con medicamentos es positivo en pacientes con hipertensión más moderada.

Sigue cuestionándose la calidad e independencia del grupo de trabajo OMS-ISH. Dado que las guías de 1999 atrajeron la atención internacional, se podría haber esperado mayor transparencia en la elaboración de las nuevas guías OMS-ISH [1].

Lo que se necesitaba era una verdadera revisión sistemática, basada en una metodología explícita y una revisión minuciosa de la literatura. También habíamos esperado que esta vez las guías se elaborasen de forma transparente e independiente.

Desgraciadamente, la revisión de la literatura OMS-ISH de 2003 no fue clara. Da la impresión de que el grupo de trabajo solo actualizó los datos de 1999 sin utilizar una estrategia de búsqueda específica. El grupo de trabajo tampoco reveló como se escribieron o verificaron las guías. El anexo incluye una lista de contribuyentes, pero no se especifica como participó cada uno de ellos. También en el anexo hay una lista de conflictos de interés. Un dato interesante es que los

dos editores, que fueron nombrados por los dos “secretarios” y que formaban parte del grupo de cuatro personas que escribieron las guías, dijeron tener conflictos de interés con la industria farmacéutica (uno tenía vínculos con 10 compañías, algunas de las cuales comercializan antihipertensivos); y uno de los dos secretarios también declaró tener conflictos de interés con compañías que comercializan antihipertensivos.

Los médicos necesitan guías para la práctica basadas en datos sólidos

Los temas de salud atraen mucha investigación y generan una gran cantidad de datos.

Los médicos no pueden analizar todo el volumen de información para escoger los datos más significativos. Necesitan artículos de revisión que sean confiables y guías prácticas para poder integrar avances terapéuticos concretos en su práctica diaria.

Estas revisiones de artículos y guías prácticas deben basarse en un gran volumen de documentación actualizada, y las conclusiones deben apoyarse en los resultados de ensayos clínicos comparativos. Deben escribirse con independencia total, utilizando una metodología transparente y explícita. La OMS debe exigir que todos los grupos de trabajo que organizan, o con los que colaboran, se adhieran a estos principios básicos. En general, las guías OMS-ISH del 2003 son mejores que las de 1999. Sin embargo, al juzgarlas hay que tener en cuenta que no explican como han hecho la revisión de la literatura, la falta de transparencia y el papel preponderante de algunos expertos con vínculos con la industria farmacéutica.

Las guías de OMS-ISH en ningún momento contradicen lo que concluimos en la revisión que publicamos en el 2004.

Notas

- a. La mayoría de estos intercambios involucraron a la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB), de los cuales *Prescrire* es miembro fundador, y que se han publicado en los boletines de noticias de ISDB.
- b. Como en 1999, las guías de la OMS-ISH limitaron sus recomendaciones al manejo de la hipertensión en el adulto. Como es lógico, en nuestra opinión, no consideraron los problemas específicos que aparecen en niños o en mujeres embarazadas, o durante las urgencias hipertensivas (ref. 4).
- c. Según un grupo de expertos, las referencias en las que se sustentan estas propuestas son: Van en Hoogen PCW et al. “The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world”, *N Engl J Med* 2000;342:1-8; and Vasan RS et al. “Impact of high-normal pressure on the risk of cardiovascular disease”, *N Engl J Med* 2001;345:1291-1297.
- d. En especial los estudios HOPE, PROGRESS y LIFE (incluidos en nuestra actualización de 2004) y el estudio VALUE publicado en 2004 (refs. 3, 9-11).
- e. Hemos estudiado los estudios en las referencias 10, 11, 12 y 14.

Referencias

1. Prescrire Editorial Staff. “Flawed WHO recommendations on hypertension”, *Prescrire Int* 1999;8(42): 121-123.
2. Prescrire Editorial Staff. “Antihypertensives drugs”, *Prescrire Int* 1999;8(41):90-95.
3. Prescrire Rédaction. “Hypertension artérielle de l’adulte. Des repères pour réduire la morbidité et la mortalité cardiovasculaires”, *Rev Prescrire* 2004; 24(253):601-611 + addendum 2005;25 (257): front inside cover.
4. World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. “2003 World Health Organization (WHO) /International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension”, *J Hypertension* 2003;21(II):1983-1992.
5. Prescrire Rédaction. “Diabetiques de type 2: viser une pression artérielle diastolique = 80 mmHg réduit la mortalité”, *Rev Prescrire* 2001;21(217):364.
6. Bardelay G. “Beware of the 1999 WHO-ISH Recommendations on hypertension”, *ISDB Newsletter* 1999;13(1):1-2.
7. “Correspondence of la revue *Prescrire* with the World Health Organization about the hypertension guidelines”, *ISDB Newsletter* 1999;13(2):10-12.
8. “Poor Sources”, *ISDB Newsletter* 2001;15(2):3.
9. Prescrire Rédaction. “Prescrire un diurétique après accident vasculaire cérébral. Des données favorables aussi chez les normotendus”, *Rev Prescrire* 2002;22(228):373-375.
10. Prescrire Rédaction. “Hypertension artérielle: quelle place pour les antagonistes de l’angiotensine II”, *Rev Prescrire* 2002;22(232):696-698.
11. Prescrire Rédaction. “Diabète de type 2 et microalbuminurie - Limiter Surtout le risque cardiovasculaire”, *Rev Prescrire* 2004;24(255):760-768 + addendum 2005;25(257): front inside cover.
12. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative Research group. “Major outcomes in high risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic”, *JAMA* 2002;288(23):2981-2997. Summarised in: “Hypertension artérielle: diurétique en première ligne. Confirmation par un grand essai”, *Rev Prescrire* 2003;23(238) :299-301.
13. Psaty BM et al. “Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents. A network meta-analysis”, *JAMA* 2003;289(19):2534-2544. Summarised in “HTA: diurétique d’abord (suite)”, *Rev Prescrire* 2003;23(242):618. Prescrire Rédaction “L’essai ANBP2 est-il réellement à l’avantage des IEC?”, *Rev Prescrire* 2003;23(242):636 (full version available on the *Prescrire* website: www.prescrire.org).

14. Prescrire Rédaction. "L'essai ANBP2 est-il réellement à l'avantage des IEC?", *Rev Prescrire* 2003;23(242):636.

2004: MENTIRAS Y MENTIRAS INFAMES

(2004: Lies and damned lies)

Rev Prescrire 2005;25(259):191

Traducido por Núria Homedes

Prescrire creó una red para vigilar a los visitantes médicos (Medical Representative Monitoring Network) y sus informes anuales han demostrado que hay mucha consistencia en los métodos que emplean. Los medios pueden cambiar: hay más visitantes promoviendo los productos de varias compañías, los ordenadores están por todos lados; y se concentran más en los médicos que más recetan [1-3]. Sin embargo, la tendencia general es la misma: se maximizan los beneficios y minimizan los riesgos.

Un año de pseudo-innovación. En el 2003, los informes de las visitas de los visitantes médicos que se reportaron a la red eran sobre medicinas antiguas, isómeros, metabolitos, combinaciones, extensiones de espectro y “*me toos*” (medicamentos que no añaden valor terapéutico al arsenal existente) [4]. La tendencia siguió hasta el 2004, reflejando la ausencia de innovaciones verdaderas. La gran mayoría de medicamentos que se promovieron entre los observadores de la red incluían *me-toos* de familias de medicamentos que ya tienen muchos productos. Incluyeron por ejemplo a almotriptán, dustasterida, manidipina, nebivolol, rosuvastatina, valdecoxib (que no se llegó a comercializar en Francia, después de la fase de prelanzamiento [5]), y zofenopril. Otros visitantes promovieron copias con nombres de fantasía como el Divarius (paroxetina), y una serie de expansiones como el Vastarel 35 mgs (trimetazidina).

En total, el 50% de la visitas de los visitantes médicos se concentraron en productos nuevos, pero la mayoría de estos productos no tenían ninguna ventaja sobre los medicamentos existentes.

La información suplementaria: no es confiable. Un Charter de visitantes médicos firmado a finales del 2004 por el Comité Francés de precios y representantes de la industria farmacéutica dice que los visitantes médicos deben entregar a los prescriptores la evaluación, realizada por el Comité de evaluación fármaco-económica, del beneficio de los medicamentos que promueven [6].

A pesar de este requisito, los visitantes entregaron voluntariamente la evaluación fármaco-económica del medicamento solo en el 5% de las visitas reportadas. Esto representa una pequeña mejora con respecto al 2003, pero es un avance mínimo.

El Charter también dice que los representantes no deben entregar regalos de ningún tipo, ni siquiera a solicitud del prescriptor. En esto se incluyen materiales de oficina y descuentos (cheques de viaje, bonos, etc.) [6].

Para que las compañías farmacéuticas respeten el Charter hay que hacer cambios importantes: durante el 2004 se ofrecieron

todo tipo de regalos a los miembros de la red de vigilantes, desde material de oficina hasta cenas con especialistas y la participación en estudios de fase IV, que sirven mayoritariamente para aumentar las ventas. A juzgar por los entrenamientos de fin de semana sobre el ezetimibe (Ezetrol, MSD Chibret) que se ofrecieron a los prescriptores a principios del 2004 es poco probable que la situación cambie en el 2005.

Beneficios exagerados y falta de atención a los riesgos. En el 2004, el 35% de las indicaciones de los medicamentos que los visitantes médicos promovieron entre los miembros de la red de vigilantes no estaban incluidas en el prospecto del medicamento (SPC). En la mayoría de estos casos los representantes ampliaron las indicaciones, e inventaron usos para los cuales el medicamento no estaba aprobado (off-label) en el 9% de los casos. Las dosis recomendadas también eran superiores a las mencionadas en el SPC en el 15% de los casos.

Los visitantes que llegaron a las oficinas de los miembros de la red de vigilantes minimizaban los riesgos de los medicamentos que promocionaban. Por ejemplo, solo mencionaron voluntariamente los riesgos del 8% de los medicamentos y en el 15% ofrecieron información parcial. Más específicamente, las tasas eran 9% y 13% para precauciones de uso, 6% y 15% para interacciones, y 13% y 17% para efectos adversos. Es decir, a pesar de todos los escándalos que ocurrieron durante el 2004, la calidad de la información que presentan los representantes médicos respecto a los riesgos asociados a los productos que promocionan, prácticamente no ha mejorado: durante los últimos 14 años hemos estado encontrando las mismas cifras [7, 8].

Competencia feroz. Si se respetaran las condiciones del Charter, las relaciones entre las firmas que están compitiendo serían educadas y respetuosas [6]. Sin embargo, en el 2004, al igual que en años anteriores, los miembros de la red de vigilantes sintieron que los representantes eran cada vez más agresivos contra sus competidores. En el 2004 las peleas más fuertes fueron en torno a los sartanes y la cetirizina, un producto que hace muy poco perdió la patente. Una situación semejante ocurrió cuando el rofecoxib, un inhibidor de la Cox-2, fue retirado del mercado.

Referencias

1. Cristofari JJ. “Les habits neufs du marketing pharma”, *Pharmaceutiques* 2004;(117):56-59.
2. Le Masson S. “La visite medicale s'externalise de plus en plus”, *Pharmaceutiques* 2004;(120):63.

3. Jarrige C. "La nouvelle panoplie de la promotion", *Pharmaceutiques* 2005;(123):41-45.
4. Prescrire Rédaction. "Visite médicale; surtout un engin de guerre entre firmes", *Rev Prescrire* 2004; 24(247):104.
5. Prescrire Rédaction. "Les prétentions de la firme Pfizer", *Rev Prescrire* 2004;24(251):432.
6. "Charte de la visite médicale", 22 December 2004. Website <http://www.leem.org>
7. Prescrire Editorial Staff. "Report by Prescrire reps monitoring on sales representatives", *Prescrire Int* 1999;8(41):86-89.
8. Prescrire Editorial Staff. "Prescrire's sales reps monitoring network", *Prescrire Int* 2004;13(71):116.

BRASIL, ABBOTT Y SIDA: EL MINISTERIO DE SALUD OBTIENE DESCUENTO Y BRASIL NO QUEBRARÁ LA PATENTE DE KALETRA

Matthew Flynn

Departamento de Sociología, Universidad de Texas-Austin

Después de varios meses de negociaciones entre el laboratorio Abbott y el gobierno de Brasil durante los cuales el gobierno amenazó con emitir una licencia obligatoria, se firmó un nuevo acuerdo para la compra del antirretroviral (ARV) lopinavir/ritonavir (Kaletra). A partir de marzo de 2006 Abbott bajará el precio de US\$1,17 a US\$0,63 por píldora. Febrero de ese mismo año será el último mes de vigencia del contrato existente con el laboratorio, pero ya en este mes el gobierno comprará 2,8 millones de los 11,8 millones de píldoras de Kaletra al nuevo precio de US\$0,63 [1,2].

El Ministerio de Salud está satisfecho con el nuevo precio, puesto que Abbott se había negado a ofrecer un descuento y negociar una licencia voluntaria. De acuerdo con los cálculos del Ministerio, con el nuevo precio Brasil va a economizar US\$339.5 millones entre 2006 y 2011 [1]. Además de la negociación del precio de Kaletra, en el acuerdo Abbott ha prometido donar US\$3 millones en medicamentos o en insumos. El acuerdo dice que el medicamento que regalará será Norvir o “cualquier otro producto” que sea pactado entre las partes [2]. Inclusive, en la nota emitida por el Ministerio se sostenía que: “Brasil también tendrá ventajas en la adquisición de la nueva formulación de Kaletra, conocida como Kaletra Meltrex, que está en proceso de registro en los EE.UU.” [1]. Pero, la décima cláusula del acuerdo dice que “Abbott no ofrecerá ningún tipo de asistencia en la fabricación” del medicamento [2]. La nueva formulación reduce el consumo diario de seis a cuatro píldoras. Pero, el precio del tratamiento por día de Meltrex será más caro: US\$4,16 en vez de US\$3,78 con Kaletra [2].

El nuevo acuerdo también es más beneficioso para el país que el acuerdo que se negoció y se anunció el 7 de julio de 2004, pero que nunca llegó a firmarse [3]. Aquel acuerdo negociado por el entonces ministro de salud Humberto Costa preveía gastos fijos anuales, comenzando con US\$60 millones en el 2006 y finalizando en 2010 con US\$32,6 millones (R\$74,9 millones). Sin embargo, con un consumo anual de 26 millones de píldoras, y la reducción gradual del precio por cápsula prevista por el acuerdo en los tres primeros años, tendría como resultado un precio promedio para ese período de US\$0,81 por píldora, lo que representa una diferencia de US\$48 millones [1].

Precios domésticos e internacionales

El Ministerio de Salud también sostiene que el precio pactado es menor que el que Abbott y Cipla ofrecieron, de US\$1,88 y US\$1,20 respectivamente, durante la Segunda Negociación Conjunta de Precios para Medicamentos Contra el Sida con once países latinoamericanos en la reunión que

tuvo lugar en Buenos Aires en agosto de 2005 [1]. Por otra parte, el nuevo precio seguirá siendo más alto que el que pueden ofrecer otros laboratorios nacionales (US\$0,41) [3,4]. El acuerdo también limita las acciones de ayuda humanitaria del gobierno brasileño fuera de sus fronteras, ya que restringe la distribución de medicamentos a pacientes en Brasil [2].

Aunque el nuevo acuerdo representa una conquista para Brasil en el corto plazo, pone en peligro el programa brasileño de acceso universal y gratuito a antirretrovirales (ARVs) en el mediano y largo plazo. “Fijar el precio hasta el 2011 es no apostar por la posibilidad de reducir el precio a través del aumento de la cantidad de la compra (economías de escala) o a través de la licencia obligatoria que permitiría la producción del API (Active Principal Ingredient). Sabemos que el propio Abbott vende en varios países el tratamiento para un año de Kaletra a menos de US\$500,” comentó Michel Lotroaska, representante en Brasil de la Campaña de Acceso a Medicamentos Esenciales de Médicos Sin Fronteras (MSF) [5].

Desde la entrada de Kaletra a Brasil en el 2002, su demanda ha aumentado en un 246% pero el precio se ha reducido aproximadamente un 25%, porcentaje que en el ámbito mundial se considera bajo. Actualmente, el precio unitario de Kaletra es de US\$1,17 (contra US\$1,60 en 2002) y US\$0,72 en la versión genérica. Los gastos para el gobierno por la compra del medicamento subieron de US\$35,2 millones en 2002 a US\$91,6 millones en 2005, representando hoy día el 30% del presupuesto que tiene el programa gubernamental para la compra de medicamentos. El número de pacientes que necesita este ARVs pasó de 3.200 personas en 2002, a 23.400 personas en 2005 [3]. “Nuestra previsión es un aumento de 6.000 pacientes por año. Pero, si por algún motivo, queremos reducir drásticamente el consumo, el precio se mantendrá,” dijo Jarbas Barbosa, el Secretario de Vigilancia en Salud del Ministerio (ANVISA) [6].

De acuerdo con la Red Brasileña por la Integración de los Pueblos (REBRIP), coordinada por la Asociación Brasileña Interdisciplinar de AIDS (ABIA), el nuevo acuerdo también va a tener un impacto negativo en futuras negociaciones entre Brasil y otros laboratorios. El Ministerio de Salud sigue negociando con Merck Sharp & Dohme y Gilead Science Incorporated para obtener la licencia voluntaria de efavirenz (Sustiva) y tenofovir (Viread), respectivamente. “Tenemos una oferta de tenofovir de la Fundación Clinton. Es un genérico de origen indio pero con pruebas de bioequivalencia y a US\$0,85 [por píldora],” dijo Felipe Saraiva, Ministro de Salud [7].

Sin embargo, el uso de la amenaza de quebrar patentes como instrumento en la negociación de precios puede estar

llegando a sus límites. “Las amenazas del gobierno brasileño de obtener licencias obligatorias para los medicamentos ARVs no causan impacto en los precios, como fue al inicio de las negociaciones por una razón clara: no hay ninguna seguridad de que gobierno cumpla con su palabra,” afirma el Grupo de Trabajo sobre Propiedad Intelectual de REBRIP coordinado por ABIA [8]. Renata Reis, una integrante del REBRIP, comenta que la estrategia de las empresas es abaratar el precio pero con garantías de que no habrá licencias obligatorias y otras salvaguardas a largo plazo. “En suma, si esta política continúa y el Ministro hace acuerdos semejantes con tenofovir y efavirenz, Brasil firmará a medio plazo su sentencia de dependencia. Es un TRIPS-plus a través de contratos privados con los dueños de las tecnologías,” dice [9].

Las organizaciones de sociedad civil denuncian que el equipo económico del gobierno, ubicado en el Ministerio de Hacienda, habían boicoteado la propuesta de quebrar las patentes, independientemente del acuerdo a que se llegara [5,8]. Otra crítica que hacen es que el Ministerio de Salud siga negociando precios sin transparencia [8]. Entretanto, Saraiva Felipe afirma que el gobierno no dudará en quebrar la patente para el caso Merck y Gilead si no bajan sus precios, “No es una amenaza en vano,” dijo [10].

Conclusión

El gobierno brasileño cree que el acuerdo con Abbott es un triunfo para el país y afirma que la reducción del precio de Kaletra afianza la continuación del programa del acceso gratuito para pacientes de VIH-Sida. Abbott ofreció a Brasil precios más altos que los ofrecidos a países africanos, pero quizá por su tamaño, Brasil ha conseguido el precio más barato en América Latina.

Sin embargo, las organizaciones de sociedad civil no están satisfechas con la inflexibilidad del nuevo contrato, con la falta de transparencia en las negociaciones, y con la perspectiva de que la amenaza de emitir una licencia obligatoria está llegando a sus límites. Hasta hoy, Brasil no ha quebrado ninguna patente a pesar de las varias amenazas. El Ministerio de Salud niega que su estrategia esté fallando. No obstante, según las ONGs el acuerdo firmado con Abbott consolida la dependencia de Brasil de las multinacionales. Para las ONGs, Brasil obtiene un descuento a corto y de mediano plazo pero paga un precio muy alto al perder la posibilidad de conseguir la transferencia de tecnología que pudiera obtener a través de una licencia obligatoria.

Las próximas negociaciones del Ministerio de Salud con Merck y Gilead demostrarán si Brasil va a seguir el camino de contratos con descuentos fijos con otras empresas como lo ha hecho con Abbott, o va a escoger un nuevo camino que incluya reducir el costo de los medicamentos al tiempo que obtenga la tecnología por medio de licencias voluntarias u obligatorias.

Referencias

1. Ministerio de Salud. Vitória brasileira contra a Aids; 11 de octubre de 2005. http://portal.saude.gov.br/portal/aplicacoes/noticias/noticias_detalhe.cfm?co_seq_noticia=21026 (acceso: 13 de octubre de 2005)
2. Acordo entre o União Federal e Abbott Laboratórios do Brasil; 10 de octubre de 2005. http://www.in.gov.br/imprensa/jsp/jsp/busca/visualizacao/pdf/visualiza_pdf.jsp?urlPdf=http://www.in.gov.br/materias/pdf/do/secao3/19_10_2005/do3-59.pdf&produto=13&pagina=59
3. Petinelli A. Brasil, Abbott y sida: continúan las negociaciones. El Consejo Nacional de Salud recomienda quebrar patentes, *Boletín Fármacos* 2005;8(4):48-52.
4. Ministerio de Salud. Agencia Nacional de AIDS. Laboratórios nacionais garantem em reunião do conselho nacional de saúde que podem produzir o kaletra a US\$41 centavos; 11 de agosto de 2005. <http://www.sistemas.aids.gov.br/imprensa/Noticias.asp?NOTCod=66597> (acceso: 13 de octubre de 2005)
5. Comunicación personal por e-mail, 12 de octubre de 2005.
6. Lígia Formenti. Governo e Abbott se preparam para fechar acordo sobre Kaletra. *O Estado de S. Paulo*, 4 de octubre de 2005.
7. Sin autor. Governo mais perto de acordo. *Jornal do Comercio*, 4 de octubre de 2005.
8. Grupo de Trabalho sobre Propriedade Intelectual da REBRIP (Rede Brasileira pela Integração dos Povos). coordenado pela Associação Brasileira Interdisciplinar de Aids (ABIA) Novo Ministro, velha politica do tigre sem dentes; 6 de octubre de 2005. <http://www.abiaids.org.br/cgi/public/cgilua.exe/web/templates/htm/abia/view.htm?user=reader&editionsectionid=28&inford=11063>
9. Comunicación personal por e-mail, 19 de octubre de 2005.
10. Todd Benson. Abbott agrees to lower AIDS drug price for Brazil. *Reuters*, 11 de octubre de 2005.

OBSERVACIONES SOBRE LA PROPUESTA DE LA NUEVA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO

Veronika Wirtz¹, René Leyva¹, Anahí Dreser², Angélica Ángeles¹, Michael Reich³

¹Instituto Nacional de Salud Pública (México), ²London School of Hygiene and Tropical Medicine,

³Harvard School of Public Health

“Hacia una política farmacéutica integral para México” (SSA, COFEPRIS, 2005) es el título de un documento publicado en octubre del 2005 que presenta la propuesta del gobierno para una nueva política farmacéutica nacional. La publicación de este documento es una oportunidad importante para abrir un debate público acerca del desarrollo de una nueva política farmacéutica en México y para complementar la visión gubernamental publicada en el documento con las ideas de otros grupos de interés, incluyendo a consumidores.

En las páginas que siguen, describimos los puntos principales de la agenda gubernamental descritos en el documento y los cambios propuestos en la política farmacéutica. Asimismo, resaltamos las áreas que el documento no toca con suficiente profundidad y sugerimos algunos puntos que consideramos importantes para la formulación e implementación de una política farmacéutica nacional.

“Hacia una política farmacéutica integral para México” está orientado a presentar una evaluación de la situación actual de medicamentos, a partir de la cual se proponen estrategias para el cambio. Las cuatro secciones del documento cubren:

- Epidemiología y situación de la industria farmacéutica
- Seguridad, eficacia y calidad de medicamentos
- Disponibilidad y acceso a medicamentos
- Innovación y competitividad de la industria farmacéutica

Los objetivos clave de la política propuesta son: contar con medicamentos seguros, eficaces y de calidad, accesibles a la población y una industria farmacéutica nacional innovadora y competitiva (p.16).

La lista de cambios propuestos es larga y ambiciosa, y se presentan en 72 estrategias. Sin embargo, no hay prioridades asignadas a estas estrategias, por lo que resulta claro cuáles son las más importantes y por qué. Por ejemplo, se propone: a) disminuir el precio de medicamentos a través de incrementar el número de los genéricos intercambiables en el mercado de 8% a 30% en el 2011; b) reformar el currículo educativo de los farmacéuticos hacia una atención más centrada en el paciente e incrementar el número de graduados; c) incluir un inserto (folleto informativo en el paquete de productos farmacéuticos); d) reglamentar de manera más firme la propaganda de medicamentos y buscar que se cumpla con la normatividad que diferencia la venta de medicamentos con o sin prescripción médica, entre otros.

Entre los cambios propuestos, algunos se enfocan en problemas de acceso y calidad de medicamentos. Al respecto, se propone favorecer el acceso a medicamentos a través de reducción del precio, incremento el número de los genéricos

intercambiables en el mercado y promoción de su uso entre los consumidores y médicos. Esta propuesta es relevante porque en México, los medicamentos en general muestran un sobreprecio cuando se comparan con el mercado internacional (Molina-Salazar and Rivas-Vilchis, 1998; Danzon and Furukawa, 2003), lo cual contribuye a gastos catastróficos para los hogares más pobres y a una mayor e inequidad (Leyva-Flores et al, 1998; Nigenda et al, 2003).

Entre las estrategias propuestas para mejorar la dispensación e información sobre medicamentos se encuentra reformar el currículo educativo de los farmacéuticos. La mayoría de las farmacias tienen personal poco calificado y la asesoría a los pacientes con respecto a sus medicamentos es deficiente (Leyva-Flores et al, 2000; Kroeger et al, 2001). Los profesionales en el área han sido capacitados para realizar principalmente tareas relacionadas con el laboratorio, no para la asesoría de pacientes. En este sentido, un enfoque creciente del entrenamiento educativo en atención a pacientes es claramente importante.

Otro ejemplo en el que los cambios son necesarios es en la información sobre medicamentos dirigida a pacientes / consumidores. Comúnmente, el empaquetado de medicamentos no incluye insertos o etiquetas informativos. La iniciativa de incluir insertos dentro de los paquetes, así como otra información fuera de ellos, es un paso importante para asegurar que los pacientes/consumidores reciban información apropiada. Los avances en esta materia serían aún mayores si los cambios reglamentarios requiriesen también la inclusión de información referente a dosis e indicaciones de los medicamentos que son cruciales para permitir a los pacientes juzgar la pertinencia de sus medicamentos y para tomar dosis correctas.

A pesar de estas reformas promisorias, es importante señalar que hay muchos puntos que quedan sin solución y elementos cruciales de una iniciativa de política farmacéutica que permanecen ausentes. La política propuesta omite el concepto de medicamentos esenciales como eje central de una política farmacéutica nacional, y excluye el uso racional de medicamentos como objetivo, en discrepancia con lineamientos internacionales (OMS, 2003). En cambio, a lo largo del documento se enfatiza la investigación y el desarrollo de fármacos y el impulso de la industria farmacéutica como centrales para la nueva política. Sin embargo, el documento presenta poca información sobre la situación de la investigación y la innovación en México. Con esta información, el documento describe un panorama de escasa investigación e innovación. Esto hace que los objetivos de investigación y desarrollo parezcan distantes. Al mismo tiempo, existen problemas urgentes tales como el desabasto de medicamentos esenciales en centros de salud

(Reséndez et al, 2000; Gomez Dantes et al, 2001), de prescripción médica inapropiada (Peláez-Ballestas et al, 2003) y de automedicación (Leyva et al, 2001) que deberían recibir atención prioritaria en un país en desarrollo, por encima del desarrollo de nuevos fármacos.

El tema de uso racional de medicamentos se encuentra precaria y confusamente analizado a lo largo del documento. Aunque se encuentra ampliamente señalado en la literatura la necesidad de mejorar la calidad prescriptiva de los médicos (Pérez-Cuevas et al, 1996; Bojalil et al, 1998; Pérez-Cuevas et al, 1998; Peláez-Ballestas et al, 2003) en el documento se aborda la “prescripción razonada” casi exclusivamente como un problema de falta de conocimiento de los médicos con respecto a cuestiones farmaco-económicas. El uso de guías de tratamiento vinculadas al cuadro básico de medicamentos, así como el desarrollo de un formulario nacional, no son mencionados. De forma similar, el tema de uso inapropiado de antibióticos (segundo grupo de mayor venta en México) ampliamente documentado en México, se encuentra omitido. Dada la relevancia de su uso inapropiado internacionalmente se sugiere incorporar estrategias específicas para el uso de antibióticos y la contención de resistencia bacteriana dentro de la política farmacéutica nacional (OMS, 2001).

En relación con el proceso de desarrollo de la iniciativa de política, la forma de participación de los diferentes grupos de interés (consumidores, industria, asociaciones profesionales, académicos) no está explicada: esto es, la manera en cómo contribuirán no sólo en el diseño de la política sino también en su implementación y evaluación. Esto es contrario a la idea actual de un debate público sobre las opciones de una nueva política farmacéutica es un ingrediente importante para la implementación exitosa y la evaluación de la política (Trostle et al, 1999; OMS, 2003).

Adicionalmente, se omite un análisis de los factores y mecanismos necesarios para una implementación exitosa de los cambios propuestos. Como resultado, no está claro si las intervenciones tienen el potencial para alcanzar los cambios propuestos. Por ejemplo, uno de los cambios propuestos es hacer cumplir la regulación de vender solamente con receta médica aquellos medicamentos que no son de libre venta, ya que actualmente es posible obtener la mayoría de estos medicamentos sin mostrar una receta médica. Sin embargo, el documento no da información alguna respecto a experiencias previas con la implementación de esta regulación, el sentido de cuáles han sido los factores (sociales, políticos, económicos o legales) que han afectado su implementación. Tampoco se analizan los potenciales efectos en el acceso y uso de medicamentos que esta regulación tendría en la población.

Sería importante que una nueva política farmacéutica forme parte de las políticas nacionales de salud. En este contexto es importante mencionar que el gobierno ha implantado - entre una serie de políticas nuevas - la ampliación de la cobertura del seguro de salud para los no asegurados. Este programa de “Seguro Popular” se enfoca particularmente en brindar acceso a medicamentos. Sin embargo, en el documento no se

discute las implicaciones de este programa para el acceso y hacia dónde podría llevar tal ampliación.

En conclusión el documento es un avance hacia una nueva política farmacéutica, el cual resume la visión del gobierno y sirve como un documento de referencia. Al mismo tiempo contiene una importante participación desde la perspectiva de la industria farmacéutica y se concentra en los aspectos económicos de los fármacos que deja fuera una discusión importante sobre cómo balancear los intereses económicos de la industria farmacéutica con los objetivos de la equidad y calidad en el acceso a medicamentos, y un uso adecuado de los mismos. En este sentido, será importante dar mayor importancia a los siguientes aspectos:

- Incluir el concepto de medicamentos esenciales, como una idea central de una nueva política.
- Promover el uso racional de medicamentos, además del acceso a y la calidad de medicamentos (tomando en cuenta que este es un proceso difícil que involucra a varios actores).
- Analizar las políticas farmacéuticas anteriores, sus fortalezas y debilidades.
- Diseñar un plan de evaluación de una nueva política farmacéutica de medio y largo plazo.
- Describir el proceso en donde las partes interesadas pueden participar en el desarrollo e implementación de la política farmacéutica nacional.

Una nueva política farmacéutica que realmente forme parte de una respuesta “integral” (como lo señale el título del documento) a los problemas de salud en México requiere tomar como punto de referencia los aspectos señalados anteriormente. El éxito en su formulación e implementación dependerá una acción concertada de los grupos de interés en la salud pública en México.

Referencias

- Bojalil R, Guiscafré H, Espinosa P, Martínez H, Palafox M, Romero G, Gutiérrez G (1998). The quality of private and public primary health care management of children with diarrhoea and acute respiratory infections in Tlaxcala, Mexico. *Health Policy and Planning* 13, 323-331.
- Danzon PM and Furukawa MF (2003). Prices and availability of pharmaceuticals: Evidence from nine countries. *Health Affairs*, October 2003.
- Gómez-Dantés O, Garrido-Latorre F, Tirado-Gómez LL, Ramírez D, Macías C (2001). Abastecimiento de medicamentos en unidades de primer nivel de atención de la Secretaría de Salud de México. *Salud Pública de México* 43, 224-232.
- Kroeger A, Ocha H, Arana B, Diaz A, Rizzo N, García R, Flores W (2001). Inadequate drug advice in the pharmacies of Guatemala and Mexico: the scale of the problem and explanatory factors. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 95, 605-16.
- Leyva-Flores R, Eriviti-Erice J, Kageyama-Escobar M de la L, Arredondo A (1998). Prescripción, acceso y

- gasto en medicamentos entre usuarios de servicios de salud en México. *Salud Pública de México* 40, 24-31.
- Leyva-F. R, Bronfman-P. M, Erviti-E. J (2000). Simulated clients in drugstores: Prescriptive behaviour of drugstore attendants. *Journal of Social and Administrative Pharmacy* 17, 151-158.
 - Leyva-Flores R, Kageyama M de la L, Eriviti-Erice J (2001). How people respond to illness in Mexico: self-care or medical care. *Health Policy* 57, 15-26.
 - Molina-Salazar R & Rivas-Vilchis JF (1998). Sobreprecio y acceso a los medicamentos: el caso de los medicamentos esenciales en Mexico. *Cadernos de Saúde Pública* 14, 501-506.
 - Nigenda G, Orozco E, Olaíz G (2003). La importancia de los medicamentos en la operación del Seguro Popular de Salud. *Caleidoscopio de Salud*, p. 263-273.
 - Organización Mundial de la Salud (2001). Global strategy for containment of antimicrobial resistance. WHO/CDS/CSR/DRS/2001.2a. Geneva, Organización Mundial de la Salud.
 - Organización Mundial de la Salud (2003). How to develop and implement a national drug policy. Series: WHO Policy Perspectives on Medicines. January, 2003 Ginebra, OMS
 - Peláez-Ballesteros I, Hernández-Garduño A, Arredondo-García JL, Viramontes-Madrid JL, Aguilar-Chiu A (2003). Use of antibiotics in upper respiratory infections on patients under 16 years old in private ambulatory medicine. *Salud Pública de México* 45, 159-164.
 - Pérez-Cuevas R, Guiscafré H, Muñoz O, Reyes H, Tomé P, Libreros V, Gutiérrez G (1996). Improving physician prescribing patterns to treat rhinopharyngitis. Intervention strategies in two health systems of Mexico. *Social Science and Medicine* 42, 1185-1194.
 - Pérez Cuevas R, Guiscafré H, Reyes H, Juárez-Díaz N, Espinosa F, Flores S, Oviedo M y Loera G (1998). Evaluación de una intervención educativa dirigida a médicos familiares, basada en la estrategia de los centros docente-asistenciales. *Boletín Fármacos* 1, 37-38
 - Reséndez C, Garrido F, Gómez-Dantés O (2000). Disponibilidad de medicamentos esenciales en unidades de primer nivel de la Secretaría de Salud de Tamaulipas, México. *Salud Pública de México* 42, 298-308.
 - Rodríguez-Carranza R., Vidrio H, Vilar-Puig P, Díaz-Jouanen E (2000). Genéricos y la educación medica. *Gaceta Médica de México* 136, 341-51.
 - Secretaría de Salud – COFEPRIS (2005). Hacia una política farmacéutica integral para México. México: Secretaría de Salud.
http://www.cofepris.gob.mx/pyp/farmacopea/Politica_Farmacautica.pdf
 - Trostle J, Bronfman M and Langer A (1999). How do researchers influence decision-makers? Case studies of Mexican policies. *Health Policy and Planning* 14, 103-114.

TAMIFLU RELACIONADO CON CONDUCTAS ANORMALES FATALES EN NIÑOS

Martín Cañas^{1,2} y Antonio Ugalde^{1,3}

¹ Boletín Fármacos, ² Federación Médica de la Provincia de Buenos Aires (Argentina),

³ Departamento de Sociología, Universidad de Texas-Austin (EE.UU.)

Andrew Jack nos recuerda que hace unos meses el Tamiflu (oseltamivir), que salió al mercado en 1999, era solamente un medicamento con una ventas modestas limitadas a las temporadas de gripe. Hasta tal punto la venta de Tamiflu era moderada que Gilead, la compañía que había descubierto Tamiflu, empezó un proceso de arbitraje contra Roche para recuperar el control del medicamento cuya patente había transferido a la farmacéutica suiza. El contrato de transferencia estipulaba que, a parte de otras compensaciones monetarias, Roche pagaría a Gilead un porcentaje de las ventas. La queja de Gilead era que Roche no estaba promocionando bastante la comercialización de Tamiflu [1].

Como es bien sabido, hasta ahora más de 50 gobiernos han hecho pedidos para acopiar Tamiflu para tratamiento o profilaxis en caso de que llegue la pandemia de la gripe aviar. Los expertos calculan que Tamiflu puede llegar a generar ventas este año y el próximo por valor de US\$1000 millones [2]. Pero justo un día después de que Roche y Gilead llegaran a un acuerdo en el arbitraje y decidieran cooperar para poder enfrentarse a crecientes pedidos de Tamiflu, se han publicado unos datos inquietantes.

El 12 de noviembre de 2005 se informaba que dos adolescentes en Japón habían fallecido después de una reacción anormal al medicamento para la gripe Tamiflu. El Ministro de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón confirmó que la causa de muerte de al menos uno de los niños se debió a los efectos adversos del fármaco. En el primer caso, de febrero de 2004 un muchacho de 17 años tomó Tamiflu luego de que se le hiciera diagnóstico de influenza, dijo Hama. Poco después salió a la carretera y se arrojó debajo de un camión y falleció [3,4,5].

El segundo caso, del 5 de febrero del 2005, fue un adolescente de 14 años que también tomó una cápsula de Tamiflu luego que le diagnosticaran influenza. Dos horas después se le encontró muerto en el césped de bajo del condominio donde vivía; había caído de la ventana de su vivienda. El hallazgo de sus huellas digitales en un pasamano del noveno piso del complejo, hizo pensar a los investigadores policiales que era un suicidio. Los adolescentes nunca habían mostrado un comportamiento anormal antes de tomar Tamiflu.

El importador de Tamiflu, Chugai Pharmaceutical Co., informó de los accidentes al Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, diciendo que no podía excluirse que el medicamento haya sido la causa de su comportamiento anormal. Los informes fueron realizados de manera separada luego de cada incidente [3].

El Dr. Rokuro Hama, quien está al frente del Instituto

Japonés de Farmacovigilancia para Atención de la Salud basada en Evidencias, informará los detalles de las muertes en una sesión de la Sociedad Japonesa de Enfermedades Infecciosas Pediátricas que se está llevando a cabo en Tsu, en la Prefectura de Mie.

Además de estos casos fatales, una muchacha adolescente intentó saltar de una ventana dos días después de tomar Tamiflu, pero su madre logró detenerla [3]. También se han informado otros casos similares no mortales [6].

La Agencia de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Japón informó que entre el 2000 y el 2004 se notificaron 64 casos de trastornos psicológicos vinculados con oseltamivir [4].

El Ministerio de Salud japonés ordenó en mayo del año pasado a Chugai, antes de recibir los informes de los dos incidentes, que se incluyera en el prospecto que acompaña al medicamento una lista de los trastornos psicológicos y neurológicos que podrían presentarse como efectos colaterales. La instrucción se basó en informes de efectos colaterales que las autoridades sanitarias habían recibido previamente. También señalaron que no tenían previsto emitir una nueva advertencia [3,4,5].

Chugai, cuyo 50% es propiedad de Roche, ha agregado desde entonces a los prospectos los posibles efectos colaterales, entre ellos alteración de la conciencia, comportamiento anormal y alucinaciones, y solicitó que el paciente fuera atendido por médicos en caso de aparición de estos síntomas [3,4]. Estas recomendaciones no se encuentran en los prospectos autorizados por la EMEA, e incluso un vocero señaló que no consideraba necesario agregar advertencias similares en el etiquetado europeo de Tamiflu [7]. Las advertencias tampoco se encuentran en la página web oficial de Tamiflu [8].

La noticia de los dos casos de muerte afectó las acciones de Chugai y de Roche. Las acciones de Chugai perdieron un 2,6% llegando a 2.640 yenes el lunes, por debajo del desempeño del subíndice del sector farmacéutico de la Bolsa de Tokio, que cayó un 1,3%. Los certificados de participación de Roche en Zurich caían un 1,2%; fueron los que más bajaron entre las empresas europeas más importantes [5]. Sus acciones sufrieron una baja de 1,9% [2].

Opina el laboratorio productor

Mediante un comunicado, la farmacéutica suiza reiteró que está monitoreando la seguridad del medicamento y que está obligada a informar a las autoridades sanitarias sobre cualquier efecto adverso. "Tamiflu demostró en estudio clínicos y de rutina que su utilización es segura" [6].

Roche añadió: "No hay aumento en muertes y acontecimientos neuropsiquiátricos en pacientes tratados con Tamiflu comparados con pacientes con gripe en general" [9]. Desde 1999 hasta junio de 2005, entre los 32,5 millones de usuarios de Tamiflu de todas las edades en todo el mundo se han dado 89 muertes, 130 eventos neuro-siquiátricos, y un total de 325 efectos secundarios graves entre niños [1].

Daniel Reddy, el jefe del equipo de Roche encargado de la pandemia indicó: "Todo esto es una exageración enorme. No vemos ningún aumento en el riesgo, e incluso (vemos) una disminución del riesgo de morir entre los infantes que toman Tamiflu" [2]. Según la farmacéutica el índice de mortalidad entre los niños que tomaban Tamiflu fue solamente uno en un millón y la tasa de morbimortalidad no fue mayor que el de niños con gripe que no tomaron el fármaco. Para Reddy también hay que tener en cuenta que al año mueren hasta 500.000 pacientes de influenza que no han recibido tratamiento [1].

Una de las razones de que muchos informes provengan del Japón podría ser que el fármaco se utiliza más frecuentemente en este país que en cualquier otra parte del mundo [9,10]. El medicamento es utilizado rutinariamente por todos los sectores de la población durante la estación invernal de gripe para acortar la duración de la enfermedad, reducir complicaciones y evitar su transmisión [9].

Según Roche desde 1999 un total de 24,5 millones de japoneses han tomado Tamiflu (de un total de 33 millones de pacientes en todo el mundo) y de 13 millones de prescripciones recetadas para niños en todo el mundo, 11,6 millones se recetaron en Japón [1] lo que explicaría por qué los efectos secundarios raros se observan primero en este país [10].

Repercusiones en Europa

EMEA

Luego de los acontecimientos en Japón, la Agencia Europea del Medicamento (EMEA) solicitó al laboratorio Roche que realice una revisión de sus datos sobre la seguridad oseltamivir [6], principalmente los datos ligados a trastornos psicológicos, alucinaciones y comportamiento anormal [9].

No obstante, el organismo asegura que por el momento "no se ha identificado una relación casual" entre el medicamento y síntomas psiquiátricos y anuncia que se pronunciará una vez que finalice la citada evaluación sobre la seguridad del medicamento [6,9].

En cualquier caso, la EMEA subraya que resulta difícil establecer una vinculación entre Tamiflu y la aparición de estos síntomas porque el medicamento se toma junto con otros medicamentos y porque los pacientes que tienen gripe y fiebre pueden experimentar síntomas psiquiátricos por sí mismos, especialmente en el caso de niños y ancianos [6,9].

Reino Unido

En el Reino Unido Tamiflu se ha utilizado poco desde su comercialización en 2003 y solo se recibieron 41 notificaciones de tarjeta amarilla vinculando su uso con reacciones adversas, las cuales implicaban 161 efectos secundarios separados. Un caso fue de agitación y dos de "estado de confusión".

En el Reino Unido, los efectos secundarios enumerados para Tamiflu incluyen náusea, fatiga, insomnio, vértigo, erupción cutánea y - raramente - hepatitis y síndrome de Stevens-Johnson [9].

El gobierno británico ha pedido 14,6 millones de cursos de tratamiento de Tamiflu a un costo de 200 millones de libras esterlinas. Se han entregado tres millones de cursos y el resto se completará para septiembre del año próximo.

Repercusiones en EE.UU.

La FDA tenía programada la revisión de los datos de ocho medicamentos que recibieron una extensión de la patente por haber hecho ensayos clínicos en niños. Entre estos se encontraba Tamiflu [2]. Ahora la FDA está evaluando la información de 12 muertes de niños, de entre 1 y 16 años de edad en Japón y 75 casos también de niños que sufrieron problema de salud después de tomar Tamiflu y señala que está en comunicación continua con la agencia reguladora japonesa. [2]

En un informe de la FDA se señala que los niños murieron por causas que incluyen ataque cardíaco, suicidio, neumonía y pancreatitis aguda. En un documento, los revisores comentan la muerte de 6 niños de entre 2 a 4 años de edad, quienes aparentemente estaban sanos antes de contraer la gripe. Los revisores señalan que "es preocupante que seis pacientes jóvenes mueran súbitamente uno o dos días después de iniciar el tratamiento con oseltamivir" [9,10].

En los documentos informativos (briefing documents) que la FDA preparó para el comité de asesores para la reunión del 18 de noviembre presentaban con detalle los eventos que incluyen reacciones siquiátricas, encefalitis, y reacciones dermatológicas en niños después de tomar Tamiflu pero el documento indicaba que era "muy difícil" establecer causa y efecto entre el medicamento y los eventos [2].

Las muertes por gripe son infrecuentes entre niños, con o sin enfermedades de riesgo elevado, pero ocurren, señala el informe de la FDA. "La atribución de causalidad para los informes de muerte súbita y paro cardiorrespiratorio son extremadamente difíciles de interpretar porque la información sobre lo que llevó al evento es sumamente limitada." Agrega que es "preocupante" que se hayan notificado 32 acontecimientos psiquiátricos, como alucinaciones y comportamiento anormal, en niños que tomaron Tamiflu [9].

Según la FDA, dada la información disponible, no se podría concluir que Tamiflu haya causado las muertes y los otros problemas y afirma que continuará vigilando posibles

complicaciones asociadas al medicamento durante dos años [10].

El 19 de noviembre se conoció el dictamen del Comité Asesor de Pediatría de la FDA, que concluyó que no se encontró ninguna “relación causal” entre las muertes en Japón, los eventos adversos neuropsiquiátricos y Tamiflu [11].

El Comité en forma unánime resolvió que no se necesitan cambios en el etiquetado que informen de las muertes de los niños en Japón o de los otros efectos adversos. Sin embargo recomendó que se agregara información en el etiquetado en relación a los efectos adversos cutáneos graves [12].

William Burns, jefe de la división farmacéutica de laboratorios Roche dio la bienvenida al informe y señaló que trabajarían en conjunto con la FDA y otras agencias reguladoras para profundizar en el conocimiento del uso del oseltamivir y su perfil de seguridad [11]. El laboratorio difundió un comunicado con la resolución del Comité asesor de la FDA [13].

La noticia crea un dilema para los planes de contingencia del gobierno de EE.UU. frente a la potencial pandemia de la gripe aviar ya que Tamiflu ha sido considerada por muchos expertos como el medicamento más adecuado para tratamiento y profilaxis, y recientemente el presidente Bush ha asignado US\$1000 millones para acopiar medicamentos contra la influenza aviar [2].

Referencias

1. Jack A. Drugs can carry risk of side-effects for investors, *The Financial Times*, 18 de noviembre de 2005.
2. Jack A, Bowe C. Roche moves on Tamiflu worries, *The Financial Times*, 18 de noviembre de 2005.
3. Abnormal reaction to Tamiflu medicine tied to deaths of two boys, *The Mainichi Newspapers*, 12 de noviembre de 2005.
4. Tamiflu linked to teens' deaths, *The Japan Times*, 13 de noviembre de 2005.
5. Japón investiga relación de Tamiflu con muerte de 2 adolescentes, *Reuters*, 14 de noviembre de 2005.
6. Press release European Medicines Agency update on the safety of Tamiflu Doc. Ref. EMEA/385013/2005, 17 de noviembre de 2005. Disponible en: http://www.emea.eu.int/pdfs/general/direct/pr/38501305_en.pdf
7. Suicides raise fears over Tamiflu. BBC news. 15 November 2005. Disponible en: <http://news.bbc.co.uk/1/hi/health/4438342.stm>
8. Tamiflu. Safety Information. Disponible en: <http://www.tamiflu.com/safety.asp>
9. Laurance J, US reviews risks of Tamiflu after 12 children die, *The Independent* (Reino Unido), 18 noviembre de 2005.
10. Pollack A, Childhood Deaths in Japan Bring New Look at Flu Drug, *The New York Times*, 18 de noviembre de 2005.
11. US clears bird flu drug Tamiflu. *BBC NEWS Health*, November 19, 2005. Disponible en: <http://news.bbc.co.uk/go/pr/fr/-/1/hi/health/4451924.stm>
12. Freking K, Regulatory Agency Asserts Tamiflu Safe, *Newsday.com*, November 20, 2005. Disponible en: http://www.newsday.com/news/politics/wire/sns-ap-fda-tamiflu_0_522358.story
13. FDA Advisory Committee Affirms Safety of Tamiflu in Children, *Roche*, 19 November 2005. Disponible en: <http://www.roche.com/med-cor-2005-11-18>.

Advierten...

Retiros del mercado y prohibiciones

BACITRACINA, FUSAFUNGINA, GRAMICIDINA, TIROTRICINA: PRODUCTOS DE ADMINISTRACIÓN LOCAL RETIRADOS. FRANCIA (*Bacitracin, Fusafungine, Gramicidin, Tyrothricin locally administered products withdrawn France*)

La Agencia reguladora de Medicamentos Francesa, AFSSAPS por sus siglas en francés, ordenó el retiro del mercado de los preparados de antibióticos para uso local (nasal o faríngeo) que contengan bacitracina, fusafungina, gramicidina, tirotricina, debido a su falta de eficacia terapéutica. Esta medida entró en vigencia el 30 de septiembre de 2005 y, según la agencia, ayudará a prevenir la emergencia de cepas resistentes.

Dos años atrás, la agencia francesa ordenó el retiro de otros 3 antibióticos: frameticina, neomicina y sulfasuccinamida por razones similares. Estas acciones son consistentes con la revisión recientemente terminada por la AFSSAPS sobre los antibióticos tópicos. Esta revisión forma parte de un programa de ámbito nacional y europeo destinado a promover el uso apropiado de los medicamentos.

Referencia:

Letter to prescribers. AFSSAPS, 19 July 2005
(<http://recherche.sante.gouv.fr>)

ENALAPRIL, MALEATO (CARDIONATO): SE PROHIBIÓ SU VENTA POR FALTA DE EFICACIA. BRASIL

Editado de: Fabrício Freire Gomes, En San Pablo se prohibió la venta del antihipertensivo Cardionato. *Folha de São Paulo* (Brasil), 6 de octubre de 2005

La Vigilancia Sanitaria de San Pablo prohibió temporalmente la comercialización del Cardionato en todas sus dosis (2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg). Este medicamento lo produce Laboris Farmacéutica Ltda., y está indicado en el tratamiento de la hipertensión arterial. La medida será publicada en el "Diario Oficial", del Estado.

La prohibición se produjo cuando la Secretaría de Salud de Ribeirão Preto lanzó el alerta al haber recibido reclamos de que el Cardionato no estaba controlando la hipertensión y sí estaba provocando efectos colaterales, como dolor de cabeza.

En Ribeirão, donde 10,000 pacientes de la red pública habían recibido tratamiento con Cardionato desde el mes de julio, se retiró el Cardionato de los centros de salud el 5 de octubre. Según el Secretario municipal de Salud de Ribeirão, José Sebastião dos Santos, los comprimidos, que contienen el maleato de enalapril como principio activo, se

enviaron al Instituto Adolfo Lutz, de San Pablo, donde se les hará un análisis farmacológico. El informe será terminado en 60 días.

"Es una medida de precaución, ya que las notificaciones de que el medicamento no estaba funcionando vinieron de unidades de salud diferentes. Los pacientes no deben preocuparse. El cambio por un medicamento similar será realizado inmediatamente", afirmó.

INHIBIDORES SELECTIVOS COX-2: SUSPENSIÓN EN VENEZUELA

Prensa Ministerio de Salud y Desarrollo Social (MSDS) de Venezuela

El MSDS de Venezuela, por intermedio de la Dirección General de Salud Ambiental y Contraloría Sanitaria, emitió un comunicado oficial en el que se informa sobre la decisión de suspender en todo el Territorio Nacional la comercialización de medicamentos que contengan celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib (cabe destacar que en el 2004 se había tomado la medida de suspender los productos con rofecoxib).

El Ministerio de Salud, conociendo la recomendación de la Junta Revisora de Productos Farmacéuticos -Oficio No. JRPF-051948, Sesión Extraordinaria N° 49, Acta N° 8826, de fecha 06/06/2005-, y los resultados de estudios clínicos de publicación reciente que indican que los inhibidores de la Cox-2 comprometen la seguridad de los pacientes al provocar efectos adversos severos, principalmente cardiovasculares, ha decidido:

1. Suspender inmediatamente la fabricación, importación y comercialización en todo el Territorio Nacional de los productos farmacéuticos registrados que contengan como principio activo algún inhibidor selectivo de ciclooxigenasa-2 (celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib) en todas sus formas farmacéuticas y presentaciones, hasta disponer de nuevas evidencias que permitan re-evaluar el balance riesgo/beneficio de dichos productos.
2. Suspender la realización de todos los protocolos clínicos en el Territorio Nacional que involucren el uso de inhibidores selectivos de ciclooxigenasa-2 (celecoxib, valdecoxib, parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib).
3. Informar de tales medidas a los profesionales de la salud, al público en general, a la prensa, a la industria farmacéutica y a los organismos sanitarios nacionales e internacionales.

4. Recomendar a los pacientes sometidos a tratamiento con productos que contengan alguno de los principios activos antes mencionados, que deben comunicarse con sus prescriptores a fin de evaluar su reemplazo por otras alternativas terapéuticas.

Dada la existencia en nuestro mercado de alternativas y productos igualmente efectivos, con un perfil de seguridad ampliamente conocido, y considerando las características propias de nuestro medio, el Ministerio de Salud acordó la presente decisión.

[N.E.: Varias agencias reguladoras han tomado medidas con respecto a los inhibidores selectivos de la COX-2; ver la nota "Inhibidores selectivos de la COX-2: suspensión de valdecoxib y advertencias de uso para el resto. Unión Europea y Canadá", en la Sección Advierten apartado Retiros del mercado y prohibiciones del *Boletín Fármacos* 8(4) y la nota "Retiro del rofecoxib (Vioxx)", en la Sección Reportes Breves del *Boletín Fármacos* 7(5). También se recomienda ver "Las secuelas del rofecoxib" en la Sección Investigaciones del *Boletín Fármacos* 8(2) y la nota "En EE.UU. arrancan los juicios a Vioxx", en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 8(4)].

PEMOLINA: RETIRO DEL MERCADO EN EE.UU.

Traducido y editado por Martín Cañás

La FDA al concluir que el riesgo global de hepatotoxicidad por pemolina supera a los beneficios potenciales decidió retirarla del mercado estadounidense, incluyendo al Cylert, de Abbott, y los demás preparados genéricos.

El pasado mes de mayo el laboratorio Abbott decidió que iba a suspender la venta y comercialización de este producto.

La pemolina es un estimulante del sistema nervioso central y en EE.UU. estaba aprobado como medicamento de segunda línea en el tratamiento del trastorno de déficit de atención hiperactividad (ADHD, por sus siglas en inglés).

La FDA ha recibido 13 notificaciones de insuficiencia hepática que precisaron trasplante hepático o produjeron la muerte, usualmente dentro de las 4 semanas del comienzo de los signos y síntomas de la insuficiencia hepática. Aunque el número absoluto de casos notificados de insuficiencia hepática con pemolina no es grande, la tasa de notificación de esta patología en pacientes tratados con pemolina es de 10 a 25 veces mayor que la tasa para la población general.

En el año 1999 se añadió una advertencia de caja negra y se restringió el uso de la pemolina, y desde entonces se ha detectado una disminución del consumo. En este momento el consumo de pemolina no representa más que el 20% de lo que se consumía antes de agregar la advertencia.

Aún así la FDA considera que el riesgo es demasiado elevado (se ha notificado un caso de insuficiencia hepática desde 1999) y ante la disponibilidad de otros tratamientos para ADHD, concluye que los riesgos hepatotoxicidad sobrepasan a los beneficios.

Es por ello que se recomienda a los profesionales de salud que no prescriban pemolina, y les cambien el tratamiento a sus pacientes. Los productos permanecerán en venta hasta que se agote el stock.

Referencias:

"Alert for Healthcare Professionals. Pemoline Tablets and Chewable Tablets (marketed as Cylert). FDA ALERT (10/2005): Liver Injury Risk and Market Withdrawal."

Disponible en:

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

TIORIDAZINA: YA NO SE VENDE EN CANADÁ

(Thioridazine Sale discontinued in Canada)

Traducido y editado por Martín Cañás

El preparado innovador de tioridazina (Novartis' Mellaril) fue retirado voluntariamente del mercado canadiense en Julio de 2001 debido a preocupaciones de seguridad, pero muchos otros productos genéricos de tioridazina seguían en el mercado de Canadá [1]. En enero de este año se anunció que el producto innovador sería retirado mundialmente el 30 de junio de 2005 [2].

De acuerdo a información proporcionada por Health Canada, se dejó de vender tioridazina el 30 de septiembre de 2005 debido a la falta de información de seguridad convincente que apoye su uso continuo seguro como antipsicótico. La Agencia señala que la tioridazina se asocia con prolongación del intervalo QT que predispone a arritmias cardíacas potencialmente fatales, incluyendo muerte súbita y torsade de pointes. La Agencia informa que recibió 3 notificaciones de muerte posiblemente relacionadas con tioridazina entre los años 2000 y 2005.

Health Canada aconseja [2]:

- A los pacientes que usan tioridazina y que no deben discontinuar el tratamiento que acudan a su médico para que les proporcione un tratamiento alternativo.
- A los profesionales de la salud les solicita que prescriban a sus pacientes un tratamiento alternativo lo antes posible; que individualicen el cambio para cada paciente, y que reduzcan gradualmente la dosificación de tioridazina en un período de varias semanas para prevenir el rebote colinérgico y la recurrencia de los síntomas de la condición subyacente.
- A los prescriptores que vigilen a sus pacientes cuando les den medicamentos antipsicóticos alternativos por si ocurriera algún evento importante incluyendo

interacciones farmacocinéticas, síntomas de rebote, cuadros extrapiramidales (en particular trastornos involuntarios del movimiento) y arritmias cardíacas asociadas con prolongación del Q.

Health Canada señala que se permitirá a las farmacias continuar con la dispensación de las los abastecimientos sobrantes de tioridazina después del 30 de septiembre de 2005 para permitir a los pacientes que cambian a otra medicación antipsicótica. La tioridazina también estará disponible a través del Programa Especial de Acceso para pacientes que no puedan ser correctamente manejados con tratamientos alternativos.

Referencias:

1. Advisories/Warnings. Health Canada, 8 September 2005 (<http://www.hc-sc.gc.ca>) WHO Pharm News 2005; 4
2. Tioridazina: retiro mundial de Melleril. *Boletín Fármacos* 2005; 8(2)
3. 'Dear Health-care Professional' letter from Health Canada, 31 August 2005 (<http://www.hc-sc.gc.ca>).

[N.E.: Para más información sobre este tema ver la nota "Tioridazina: retiro mundial de Melleril" en la Sección Advierten apartado Retiros del mercado y prohibiciones del *Boletín Fármacos* 8(2)]

VACUNA SÉXTUPLE (HEXAVAC): SUSPENDIDA. PREOCUPA SU SEGURIDAD A LARGO PLAZO CONTRA HEPATITIS B. EUROPA. ARGENTINA
Traducido y editado por Martín Cañás

La Agencia Europea del Medicamento (EMA por sus siglas en inglés) recomendó la suspensión de la autorización de comercialización del Hexavac [1]. Esta es una medida preventiva que responde a la duda sobre su efecto protector contra la hepatitis B a largo plazo; la duda surgió al identificarse una disminución de la inmunogenicidad del componente de la hepatitis B en la vacuna.

Hexavac es una vacuna para infantes y niños contra difteria, tétanos, tosferina (pertussis), virus de la hepatitis B, polio y Hemophilus influenzae tipo b. No hay dudas sobre su efecto protector contra difteria, tétanos, tos ferina, polio y Hemophilus influenzae tipo b. Se ha solicitado a Sanofi Pasteur MSD, el poseedor de la autorización para su comercialización, que diseñe un programa de vigilancia específica para determinar si los infantes y niños ya vacunados con Hexavac, necesitarían ser revacunados en una etapa posterior, para asegurar su protección a largo plazo contra la hepatitis B [1].

Las agencias reguladoras de España (AGEMED) y de Argentina (ANMAT) dieron a conocer información similar [2,3].

Referencias:

1. Press release. European Medicines Agency recommends suspension of Hexavac . European Medicines Agency, 15 Sep 2005. Disponible en: http://www.emea.eu.int/pdfs/human/press/pr/29736905_en.pdf. en WHO Pharm News 2005; 4.
2. Disposición 5341/2005 - ANMAT - Suspéndese precautoriamente la comercialización de la vacuna Hexavac, certificado N° 49.702, del laboratorio Aventis Pasteur S.A., medida recomendada por la Agencia Europea de Medicamentos por medio de su Comité Científico. B.O. 27/09/05. Disponible en: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novidades/disposicion_anmat_5341_2005.pdf
3. Suspensión cautelar de la autorización de comercialización de Hexavac®. (Vacuna Hexavalente). Nota informativa 2005/16 de la AEMPS. Disponible en: http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_hexavac.htm

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS RETIRADAS DEL MERCADO DE MEDICAMENTOS POR PROBLEMAS DE SEGURIDAD EN EL REINO UNIDO Y EN EE.UU. (1971-1992); SUGERENCIAS PARA LA REGULACIÓN Y LA POLÍTICA (A

comparative analysis of drug safety withdrawals in the UK and the US (1971-1992): Implications for current regulatory thinking and policy)

Abraham J, Davis C

Social Science and Medicine 2005;61:881-892

Traducido por Núria Homedes

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín Fármacos*]

APROBACIÓN PRECIPITADA, MÁ斯 PRODUCTOS RETIRADOS (Hasty approval, more withdrawals)

Rev. Prescrire 2005;25(261):351

Traducido por Víctor Arellano (Angelav Traducciones)

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Regulación y Políticas de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Cambios en la rotulación

CETUXIMAB: RECOMENDACIONES PARA LA VIGILANCIA DE LOS ELECTRÓLITOS. EE.UU.

(*Cetuximab. Recommendations for electrolyte monitoring USA*)

WHO Pharm News 2005;4

Traducido por Martín Cañás

Los laboratorios ImClone Systems Incorporated y Bristol-Myers Squibb han difundido una carta “Querido profesional de la Salud” para anunciar la modificación del etiquetado del cetuximab (Erbix). La nueva etiqueta debe incluir recomendaciones para el monitoreo de electrolitos y períodos más largos de seguimiento tras la infusión de cetuximab, debido a que los ensayos clínicos han detectado un aumento de la incidencia de hipomagnesemia. Según la nueva etiqueta el período de observación debe ser de una hora después de la infusión y más largo en aquellos pacientes que han tenido reacciones a la infusión. Las secciones de Dosificación y Administración también se modificaron para informar a los pacientes que han padecido reacciones a la infusión que pueden requerir períodos de observación más prolongados. Las secciones de Precauciones y Reacciones Adversas incluyen recomendaciones sobre la vigilancia de los niveles de electrolitos durante y después de del tratamiento con cetuximab.

Estas recomendaciones se deben a que en los ensayos clínicos con cetuximab, solo o en combinación con quimioterapia, se ha observado un aumento de la incidencia de hipomagnesemia, comparado con el tratamiento de sostén o la quimioterapia sola. Cerca de la mitad de los pacientes que recibieron cetuximab experimentaron hipomagnesemia y en el 10 al 15% de estos casos fue severa. El tiempo de comienzo de los trastornos electrolíticos varió en un rango de días a meses después de haber iniciado el tratamiento, y el tiempo de resolución no se conoce bien.

Referencia:

'Dear Health-care Provider' letter from Bristol Myers Squibb Company, 13 September 2005

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Erbix_91405_dearhcp.pdf

FENTANILO SISTEMA TRANSDÉRMICO: ACTUALIZACIÓN DEL ETIQUETADO PARA SU USO SEGURO Y APROPIADO. CANADÁ (*Fentanyl transdermal system Labels updated for safe and appropriate use Canada*)

WHO Pharm News 2005;4

Traducido por Martín Cañás

En el número anterior del *Boletín Fármacos* se publicaba la experiencia canadiense con la utilización del sistema de fentanilo transdérmico como droga de abuso [1]. Health Canada anunció en septiembre el cambio del etiquetado del producto (Duragesic) resaltando estos datos en concordancia

con una Carta “Querido Doctor” y un comunicado Público difundido por Janssen-Ortho [1,2].

El etiquetado actualizado subraya que:

- Fentanilo transdérmico (Duragesic) contiene una alta concentración de fentanilo que se ha asociado a sobredosis fatales; los consumidores deben estar alertas de los síntomas de sobredosis de fentanilo y si los notan deben buscar ayuda médica inmediata [2].
- Se han notificado casos canadienses de hipoventilación grave con amenaza de vida asociada con el uso de sistemas transdérmicos de fentanilo (Duragesic). Los prescriptores deben estar atentos y evaluar a aquellos pacientes con otras características que los ponen en mayor riesgo, tales como interacciones con fármacos, uso de alcohol y el uso de antidepresivos, fiebre, exposición a fuentes externas de calor, edad avanzada o pacientes débiles y el uso de los parches de fentanilo no acorde con la información para la prescripción [1].
- El uso de fentanilo sistema transdérmico (Duragesic) está indicado para el manejo del dolor crónico persistente, moderado a grave que no responde a otros medios, en pacientes que ya reciben opioides; no debe utilizarse en pacientes que no han recibido opioides [1], y puede utilizarse para el dolor post operatorio o a corto plazo en forma intermitente [2].
- El sistema transdérmico de fentanilo (Duragesic) no está recomendado para pacientes menores de 18 años. En Canadá se han notificado muertes en niños que utilizaban el producto [2].
- Existe un potencial para el uso inadecuado, diversión y abuso de los parches del sistema transdérmico de fentanilo (Duragesic). En Canadá se han producido casos de muerte que involucraban el mal uso o abuso [1].
- Debe aconsejarse a los pacientes que protejan al sistema transdérmico de fentanilo del mal uso o abuso, y que se aseguren su desecho apropiado y su almacenamiento seguro.

Referencias:

1. Fentanilo transdérmico (Duragesic): Abuso en adolescentes. *Boletín Fármacos*, septiembre 2005; 8(4).
2. 'Dear Health-care Professional' letter from Janssen-Ortho Inc., 13 September 2005.
3. <http://www.hc-sc.gc.ca>.
4. Public Advisory. Health Canada, 16 September 2005 (<http://www.hc-sc.gc.ca>).

[N.E.: para más información ver la nota “Fentanilo transdérmico (Duragesic): Abuso en adolescentes” en la Sección Advierten apartado Precauciones del *Boletín Fármacos* 8(4)]

MEDROXIPROGESTERONA: PÉRDIDA DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA. CANADÁ

Traducido y editado por Martín Cañás

Como ya lo hizo la FDA [1,2] y el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido y Pfizer Canadá [2], en noviembre del año pasado y la Agencia Reguladora de Singapur [3] el corriente año, Health Canada difundió un Aviso Público acerca de los recientes hallazgos que muestran que la medroxiprogesterona (Depo-Provera) puede causar una pérdida significativa de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres [4]. Se agregó una advertencia de caja negra al etiquetado del producto con dichos hallazgos.

La advertencia dice lo siguiente:

- Medroxiprogesterona (Depo-Provera) se ha asociado con pérdida de la DMO que puede no ser completamente reversible; y la pérdida de DMO es mayor cuanto más prolongado es el uso.
- Se desconoce si el uso de medroxiprogesterona (Depo-Provera) en adolescentes o en edades tempranas de la juventud disminuye la masa pico ósea y aumenta el riesgo de fracturas osteoporóticas en etapas posteriores de la vida.
- Medroxiprogesterona (Depo-Provera) debe utilizarse para el tratamiento de la endometriosis o para el control de la natalidad sólo si otros tratamientos son inaceptables o no están disponibles, y solo debe utilizarse durante el menor período de tiempo posible. Los beneficios y riesgos del tratamiento con medroxiprogesterona deben ser reevaluados periódicamente en todas las usuarias.

Referencias:

1. Medroxiprogesterona (depo-provera): no la utilice. *Boletín Fármacos* 2005; 8(2)
2. Medroxiprogesterona: disminución de la densidad mineral ósea a largo plazo. Reino Unido, Canadá, EE.UU. *Boletín Fármacos* 2005; 8(1)
3. Medroxiprogesterona: efectos sobre la densidad mineral ósea. Singapur. *Boletín Fármacos* 2005; 8(4)
4. Public Advisory. Health Canada, 30 June 2005 (<http://www.hc-sc.gc.ca>), en WHO Pharm News 2005; 4

MELOXICAM: INDICADO EN ARTRITIS REUMATOIDE JUVENIL, ACTUALIZACIÓN DEL ETIQUETADO. EE.UU. (Meloxicam Juvenile rheumatoid arthritis indication: label updated USA)

WHO Pharm News 2005;4

Traducido por Martín Cañás

El etiquetado estadounidense del meloxicam (Mobic) se actualizó para incluir la advertencia de que los pacientes tratados con AINES tienen riesgo de sufrir acontecimientos cardiovasculares (CV) y gastrointestinales (GI), y además se añadió una indicación para la artritis reumatoide juvenil. El etiquetado modificado de meloxicam (Mobic) incluye una advertencia de caja negra que señala que los AINES pueden

aumentar el riesgo de infarto de miocardio fatal, eventos CV trombóticos y accidente cerebrovascular, y que el fármaco está contraindicado para el tratamiento del dolor perioperatorio en la cirugía de bypass coronario; también se reforzó la advertencia sobre los riesgos de eventos gastrointestinales. La sección de Indicaciones se actualizó para aconsejar a los consumidores que antes de utilizar meloxicam consideren sus riesgos y beneficios y otras opciones de tratamiento; y que en cualquier caso se utilice la dosis mínima efectiva durante el período de tiempo más corto posible. En términos parecidos se actualizó la información en la sección de Advertencias sobre el riesgo de eventos cardiovasculares, ulceración, perforación y sangrado gastrointestinal.

También se agregaron al etiquetado advertencias sobre accidente cerebrovascular, hipertensión e insuficiencia cardíaca congestiva, así como la posibilidad de padecer reacciones cutáneas con su uso. La información concerniente a la toxicidad y daño renal se trasladó de la sección de Advertencias a la sección de Precauciones.

Referencia:

Mobic adds juvenile rheumatoid arthritis indication, cardiovascular black box warnings. FDA Reports – Pink Sheet– Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology, 22 August 2005, 67: 15, No. 34.

NABUMETONA: REFUERZO EN EL ETIQUETADO CON RELACIÓN A LOS EFECTOS RENALES.

EE.UU. (Nabumetone Stronger labelling for renal effects USA)

WHO Pharm News 2005;4

Traducido por Martín Cañás

Se actualizó el etiquetado norteamericano de nabumetona (Relafen) para enfatizar el peligro de los efectos renales del fármaco. El etiquetado actualizado de nabumetona (Relafen) incluye advertencias en las secciones de Farmacología Clínica, Dosis, y Administración; también incluye recomendaciones de dosificación (incluyendo dosis máxima de comienzo, dosis diarias, y ajuste de dosis) para pacientes con insuficiencia renal moderada o severa; e insiste en que es necesario ser precavido cuando se prescribe el medicamento a estos pacientes. En la sección de Advertencias se agregó a los corticoides orales como factores de riesgo para el sangrado gastrointestinal si se combinan con AINES. La compañía GlaxoSmithKline declaró que se encuentra esperando la aprobación de una revisión del etiquetado que incorpora las recomendaciones de la FDA para reflejar el riesgo gastrointestinal y cardiovascular asociados al uso de AINES.

Referencia:

Relafen labelling revision includes stronger renal effects precaution. FDA Reports-Pink Sheet–Prescription Pharmaceuticals and Biotechnology, 22 August 2005, 67: 16, No. 34.

SALMETEROL (SEREVENT), SALMETEROL CON FLUTICASONA (ADVAIR) Y FORMOTEROL (FORADIL): MEDICAMENTOS CONTRA EL ASMA QUE PUEDEN PROVOCAR UNA CRISIS ASMÁTICA

(Asthma medicines that can cause asthma attacks: Do not use Serevent, Advair or Foradil)

Worst Pills Best Pill 2005;11(9):65-67

Traducido y editado por Núria Homedes

El comité de expertos de la FDA ha aprobado unánimemente que se pongan advertencias más fuertes en tres inhaladores para el asma que se utilizan mucho: salmeterol (Serevent), salmeterol con fluticasona (Advair) y formoterol (Foradil). Estos productos son inhaladores de acción prolongada que se utilizan para mantener el asma bajo control durante períodos largos de tiempo, más que para controlar un ataque agudo de asma.

La FDA organizó una reunión del comité de expertos en enfermedades pulmonares y alergias (Pulmonary-Allergy Drugs Advisory Committee) el 13 de julio de 2005 para discutir la seguridad de estos medicamentos. El comité votó por mantener estos medicamentos en el mercado pero recomendó que se incluyeran advertencias más fuertes en las etiquetas de estos tres productos.

Estos medicamentos pertenecen a la familia de los broncodilatadores agonistas beta (no pertenecen a la misma familia que el albuterol -Proventin, Ventolin-metaproterenol -Alupent- y pirbuterol -Maxair-, que son broncodilatadores de acción rápida y se utilizan para mejorar la respiración durante la crisis de asma.

Glaxo-Smith-Kline (GSK) elabora los dos productos que contienen salmeterol. Las ventas de salmeterol en EE.UU. fueron de 2.1 millones de frascos en el 2004, por un valor de más de US\$200 millones. También se vendieron 16,1 millones de frascos de Advair por un total de US\$2.100 millones, durante el mismo año. El Formoterol lo produce Schering y no tenemos las cifras de ventas.

Public Citizen incluyó al salmeterol en la lista de medicamentos que no deben utilizarse el 23 de enero de 2003, después de que la FDA anunciara que un estudio en el que se había utilizado salmeterol se interrumpió prematuramente. Esta interrupción se debió a que un análisis preliminar de los resultados demostró que el medicamento se asoció a un aumento del riesgo de padecer una crisis de asma que pone en peligro la vida o de morir de otro tipo de problema relacionado con el asma.

El estudio que se paró antes de tiempo se conocía como SMART (Salmeterol Multi-center Asthma Research Trial) y se inició en 1996 para establecer la seguridad del salmeterol, porque preocupaba el uso continuado de los beta-agonistas de acción rápida y prolongada para el tratamiento del asma. En el momento en que se paró el estudio se habían inscrito 25.858 pacientes.

En ese momento Public Citizen le solicitó a la FDA la información disponible de SMART pero la FDA se negó a

compartir la información. Como el estudio SMART se inició después de que se aprobase la comercialización del salmeterol y GSK no lo estaba haciendo para satisfacer ningún requisito de regulación, la FDA interpretó que los datos de SMART no debían someterse a las regulaciones de la ley de libertad de la información (Freedom of Information Act). La FDA consideró que esta información de seguridad era confidencial y no debía divulgarse al público.

El 14 de agosto de 2003 la FDA anunció que se había añadido una advertencia de caja negra en la etiqueta de los productos con salmeterol. Esta advertencia era para el salmeterol y para Advair. La FDA puede solicitar que se incluyan advertencias de caja negra cuando se han detectado casos de muerte atribuibles a un medicamento o cuando hay evidencia de que se podrían producir por los estudios con animales.

El epidemiólogo de la FDA, el Dr. Graham, testificó frente al Comité de Finanzas del Senado de los EE.UU. dirigido por el Senador Charles Grassley en octubre del 2004 y dijo que la seguridad del salmeterol le preocupaba a la FDA.

El 13 de julio de 2005, un día antes de la reunión del comité de expertos en enfermedades pulmonares y alergias, la FDA publicó su revisión de SMART en internet (31 meses después de que se interrumpiera el estudio). El documento se puede ver en: http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4148B1_03_00-FDA-TOC.com

El objetivo de SMART era documentar la frecuencia con que se daban casos de muerte por problemas respiratorios y de problemas respiratorios graves que podían poner en peligro la vida, tales como la necesidad de intubar o de recibir respiración asistida, en pacientes en tratamiento con salmeterol. Esto es lo que se consideró la primera medida de impacto. El estudio consistió en una consulta por paciente para evaluar su elegibilidad. Para ser elegible el paciente tenía que tener un diagnóstico clínico de asma y estar tomando medicamentos contra el asma. Durante una sola consulta clínica los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir dos inhalaciones de salmeterol o de placebo.

A las 28 semanas del estudio, 50 pacientes de los 13.176 que habían recibido salmeterol murieron o sufrieron un evento que puso en peligro su vida, mientras que el número de casos en el grupo placebo fue de 36. Esta diferencia, según el análisis de la FDA, fue estadísticamente significativa.

La advertencia de etiqueta negra que ha recomendado la FDA dice: "Datos de un estudio controlado con placebo, con una muestra grande de pacientes, que comparó la seguridad de salmeterol (Serevent en aerosol para inhalaciones) con placebo cuando se añaden al tratamiento convencional del asma demostró que había un aumento pequeño pero significativo en el número de muertes relacionadas con el asma en los pacientes tratados con salmeterol (13 muertes de 13.176 pacientes que recibieron tratamiento durante 28

semanas) versus las del grupo placebo (3 de 13.179 pacientes)”.

La etiqueta de caja negra que se añadió a la etiqueta el 14 de agosto de 2003 sugería que el riesgo era mayor en pacientes afro-americanos que en caucásicos. La FDA ha propuesto eliminar esta referencia porque el riesgo de muerte por problemas relacionados con el asma entre los afro-americanos y los caucásicos que reciben tratamiento con salmeterol comparado con recibir tratamiento con placebo es muy similar.

Alertas para formoterol

El comité de expertos también dijo que la etiqueta del formoterol debería incluir advertencias más fuertes. En este momento el formoterol no tiene etiqueta de caja negra porque la evidencia de que este producto tenga problemas no es tan clara como en el caso de salmeterol y Advair.

En los tres estudios que el productor entregó a la FDA antes de obtener el permiso de comercialización se evaluaron dos dosis: 12 microgramos y 24 microgramos, ambas administradas dos veces al día. La FDA solo aprobó la comercialización de la dosis más baja porque en los adultos y niños que recibieron las dosis más altas se registraron casos de empeoramiento severo del asma. Esta preocupación fue lo suficientemente importante como para que el productor realizase un estudio de seguridad post-

comercialización, estudios de fase IV, con el objetivo de estudiar la seguridad relativa de diferentes dosis. Durante este estudio no se documentó ningún fallecimiento.

La FDA concluyó que el estudio de fase IV con formoterol era demasiado pequeño para que de él se pudieran sacar conclusiones como en el estudio SMART para el salmeterol, pero los resultados eran compatibles con la decisión de no aprobar la presentación de 24 microgramos para ser administrada dos veces al día.

Los medicamentos beta-agonistas de acción prolongada para el asma no deben utilizarse como sustitutivos de los esteroides inhalados. Estos medicamentos no deben utilizarse en pacientes cuyo asma está empeorando o agudizando. El hacerlo puede poner en peligro la vida. Los agonistas beta de acción prolongada no deben utilizarse para tratar síntomas agudos de asma.

La evidencia científica existente señala que los beta-agonistas de acción prolongada son menos seguros que los de acción rápida. No hay evidencia de que los medicamentos de acción prolongada sean mejores para el paciente que los de acción rápida.

No debe dejar de tomar ningún medicamento contra el asma sin consultar con su médico. El abandono del tratamiento en forma brusca puede empeorar el control del asma.

Reacciones adversas e interacciones

ATOMOXETINA: RIESGO DE PENSAMIENTOS SUICIDAS. EE.UU., REINO UNIDO (*Atomoxetine Risk of suicidal thoughts UK, USA*)
WHO Pharm News 2005;4
Traducido por Martín Cañás

La atomoxetina (Strattera), es un fármaco aprobado para el tratamiento del síndrome de déficit de atención / hiperactividad (ADHD) en pacientes pediátricos y adultos.

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), del Reino Unido, publicó un comunicado de prensa con advertencias actualizadas sobre el riesgo de pensamientos suicidas con atomoxetina (Strattera). De acuerdo con el comunicado, Lilly, el fabricante de atomoxetina (Strattera) en el Reino Unido ha remitido datos que documentan un aumento del riesgo de pensamientos suicidas en niños que reciben el medicamento. La MHRA está planeando revisar los riesgos y beneficios de la atomoxetina (Strattera). Mientras tanto, la Agencia aconseja a los profesionales de salud que vigilen cuidadosamente a los pacientes buscando signos de depresión, pensamientos o conductas suicidas y los refieran a un tratamiento alternativo si es necesario. En el prospecto para el paciente se colocará una advertencia actualizada con esta información (PIL).

La Agencia Reguladora de los EE.UU., FDA, obliga a Eli Lilly a incluir una caja de advertencia y otras alertas

adicionales informando sobre estos riesgos. La FDA también decidió que en el momento de entregar el medicamento se deberá distribuir una Guía de Medicación para el Paciente, la cual informará sobre los riesgos asociados a la atomoxetina y las precauciones que deben tomarse. El aumento de riesgo de pensamientos suicidas en niños fue identificado en el análisis combinado de 12 ensayos clínicos controlados con placebo (11 en ADHD y 1 en enuresis) de corto plazo (6-18 semanas).

El análisis mostró un riesgo mayor de pensamientos suicidas durante los primeros meses de tratamiento en el grupo tratado con atomoxetina. La FDA recomendó que en las cajas de advertencia se incluya la siguiente información:

- Atomoxetina (Strattera) aumenta el riesgo de pensamientos suicidas en niños y adolescentes con ADHD.
- Cualquiera que considere el uso de atomoxetina en niños o adolescentes para el tratamiento de ADHD debe ponderar el riesgo de ideación suicida y la necesidad clínica del fármaco.
- Los pacientes que comienzan el tratamiento deben ser vigilados estrechamente para identificar empeoramiento clínico, pensamiento o conducta suicida o cambios inusuales en el comportamiento.

- Debe aconsejarse a los familiares, y a otros profesionales de salud, que observen al paciente estrechamente y se comuniquen con el prescriptor si surgen cambios o conductas preocupantes.
- Un análisis similar realizado en pacientes adultos tratados con este fármaco para el ADHD o trastorno depresivo mayor (MDD) no detectó un aumento de riesgo de ideación o conducta suicida para este grupo de edad.

Referencias:

1. Press Release. The Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) 29 September 2005. (http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2017985&ssTargetNodeId=389)
2. Public Health Advisory. United States Food and Drug Administration, 29 September 2005 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/atomoxetine.htm>).

[N.E.: También se han reportado datos de daño hepático por atomoxetina, ver la nota "Atomoxetina: riesgo de daño hepático" en la Sección Advierten del boletín fármacos 8(1)]

BISFOSFONATOS DE ADMINISTRACIÓN PARENTERAL Y OSTEONECROSIS DEL MAXILAR. ESPAÑA

Nota informativa 2005/17 de la AEMPS

Disponible en:

http://www.aged.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/pdf/NI_2005-17.pdf

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario comunicar a los profesionales sanitarios, especialmente a oncólogos, hematólogos, reumatólogos, cirujanos maxilo-faciales, odontólogos y estomatólogos, la nueva información de seguridad relacionada con el uso de bisfosfonatos por vía intravenosa y la aparición de casos de osteonecrosis del maxilar (ONM) en pacientes oncológicos.

Se han comunicado casos de ONM en pacientes tratados con bisfosfonatos tanto a través de los sistemas de notificación espontánea de sospechas de reacciones adversas como mediante la publicación en la literatura biomédica de casos y series de casos [1-4]. Estos casos se han asociado fundamentalmente al uso de pamidronato (Aredia, Pamidronato Mayne) y ácido zoledrónico (Zometa) en pacientes oncológicos. Los casos notificados presentan características comunes como son:

- La especificidad de la osteonecrosis por la zona del maxilar y ausencia en otras zonas (por ej. cadera o fémur).
- Los casos incluyen pacientes oncológicos con afectación ósea.

- En un elevado porcentaje de los casos existen antecedentes de procedimientos dentales (fundamentalmente extracciones dentarias) durante el tratamiento con bisfosfonatos.

Se han iniciado algunos estudios observacionales con el objetivo de conocer la incidencia de la ONM en este tipo de pacientes, y de entender el papel que pueden tener en su aparición otros factores de riesgo como son el tratamiento con quimio y radioterapia y/o corticosteroides, procesos neoplásicos, patologías concomitantes (p.ej. problemas de coagulación, anemia, infecciones y patología bucal preexistente entre otros) y otros factores asociados a la ONM.

Con esta información se han actualizado las fichas técnicas y prospectos de pamidronato y ácido zoledrónico. Se ha incluido la información de seguridad, así como recomendaciones específicas de prevención basadas en opiniones de expertos [5]. Dichas recomendaciones son esencialmente las siguientes:

Los pacientes con cáncer que vayan a comenzar un tratamiento con bifosfonatos por vía intravenosa deben:

- Antes de iniciar el tratamiento, someterse a una revisión dental.
- Mientras estén recibiendo tratamiento con bisfosfonatos por vía intravenosa, evitar intervenciones dentales invasivas, ya que si el paciente desarrolla una ONM durante el tratamiento con bisfosfonatos, la cirugía dental puede exacerbar el cuadro clínico.

En el caso de pacientes que requieran intervenciones dentales, se recomienda interrumpir el tratamiento durante un tiempo como medida de precaución, teniendo en cuenta la situación clínica individual de cada paciente.

Se puede consultar una información más detallada en los siguientes documentos:

- Fichas técnicas y prospectos actualizados de pamidronato (ficha técnica de Aredia®; prospecto de Aredia®) y ácido zoledrónico (ficha técnica de Zometa®; prospecto de Zometa®).
- Recomendaciones del panel de expertos reunido en EE.UU. (Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting-marzo de 2005)

En España también se comercializa la especialidad farmacéutica Pamidronato Mayne, cuya ficha técnica y prospecto también están siendo objeto de revisión. Una vez completada esta actualización se podrá consultar la ficha técnica y el prospecto de esta especialidad en esta nota informativa y en la página web de la AEMPS ([www.aged.es/sistemas de informacion/fichas técnicas](http://www.aged.es/sistemas_de_informacion/fichas_tecnicas)). También se incluirá información a este respecto en otros bisfosfonatos comercializados con indicaciones oncológicas autorizadas.

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

Referencias:

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-7.
2. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4253-4254.
3. Bagan, J. V., Murillo, J., Jimenez, Y., Poveda, R., Milian, M. A., Sanchis, J. M., Silvestre, F. J. & Scully, C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005; 34 (2):120-123.
4. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Related Articles, Links. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 May;62(5):527-34.
5. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4095B2_02_12-Novartis-Zometa-App-11.pdf.

[N.E.: Se recomienda ver también la nota "Pamidronato y ácido zolendróico: osteonecrosis de mandíbula" en la Sección Advierten del *Boletín Fármacos* 8(1)]

CODEÍNA E HIDROCODEÍNA: ACATISIA CON EL USO A LARGO PLAZO. REINO UNIDO (*Codeine & hydrocodeine Akathisia with longterm use UK*)
Traducido por Martín Cañás

La Agencia Reguladora de Medicamentos y Atención de la Salud (MHRA, por sus siglas en inglés) del Reino Unido solicitó a los fabricantes de analgésicos de venta libre que contengan codeína y dihidrocodeína que modifiquen la información en el etiquetado y en los prospectos de información para el paciente. La MHRA manifestó que estos cambios deben resaltar que el uso regular y a largo plazo de codeína puede ocasionar dependencia que puede causar acatisia e irritabilidad cuando se discontinúa el fármaco. La agencia señala que la información para el paciente debe decir que si se precisa tratamiento con medicamentos de venta libre durante más de tres días tiene que consultar con su farmacéutico o médico; y debe advertir que tomar un analgésico para aliviar una cefalea puede empeorar los síntomas si se toma demasiado frecuentemente o por un período largo.

Referencia:

Media Release. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, 15 August 2005 (<http://www.mhra.gov.uk>).

DULOXETINA: NOTIFICACIONES DE EFECTOS ADVERSOS HEPÁTICOS. EE.UU. (*Duloxetine Reports of adverse hepatic effects USA*)
WHO Pharm News 2005; 4
Traducido por Martín Cañás

Eli Lilly recibió notificaciones post comercialización de daño hepático (incluyendo hepatitis e ictericia) asociado con el uso de duloxetina (Cymbalta). Algunas de estas notificaciones indican que los pacientes con enfermedades hepáticas preexistentes que toman duloxetina (Cymbalta) pueden tener mayor riesgo de padecer más daño hepático. En vista de estos informes se revisó el etiquetado para ampliar la sección de recomendaciones desaconsejando su uso en pacientes con abuso substancial de alcohol y enfermedad hepática crónica.

Referencia:

'Dear Health-care Professional letter from Eli Lilly and Company, 5 October 2005 (http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Cymbalta_Dear_HCP05OCT2005.FINAL.SIGNED.pdf).

ESTATINAS: PÉRDIDA DE LA MEMORIA. CANADÁ (*Statins and memory loss*)
Trottier M (Health Canada)
Can Adv Reac News 2005;15(4)
Traducido por Martín Cañás

El rol de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa, o estatinas, en la protección cardiovascular está bien establecido. Sin embargo, en relación a su efecto sobre las funciones cognitivas, las pruebas disponibles son conflictivas [1]. Se ha postulado que las estatinas podrían prevenir la demencia del tipo Alzheimer al inhibir la formación de β amiloide y así disminuir la producción de depósitos y placas neurofibrilares [2]. Otros estudios sugieren que las estatinas pueden contribuir a la pérdida de la memoria [1-4] al afectar el rol esencial que juega el colesterol en la producción de mielina. Las estatinas especialmente las más lipofílicas (por ejemplo, atorvastatina y simvastatina), pueden cruzar la barrera hematoencefálica y disminuir la cantidad de colesterol en el sistema nervioso central (SNC), y ese colesterol es necesario para la formación de mielina [2,3]. La producción inadecuada de mielina puede dar como resultado la desmielinización de las fibras nerviosas en el SNC y así ocasionar una pérdida de memoria [2]. La monografía del producto Pravachol incluye el empeoramiento de la memoria en el listado de los efectos adversos [5].

Desde la fecha de comercialización de las estatinas en Canadá hasta el 31 de mayo de 2005, Health Canada ha recibido 19 notificaciones de amnesia sospechosas de estar asociadas con estos fármacos (Tabla 1).

Tabla 1: Notificaciones de amnesia* remitidas a Health Canada sospechosas de estar asociadas al consumo de estatinas, desde la fecha de su comercialización en Canadá hasta el 31 de mayo de 2005†

Estatina	Fecha de comercialización	Nº total de notificaciones de RAMs con amnesia	Suspensión Positiva §	Edad promedio (y rango) de los pacientes, años
Atorvastatina	1997	8	4	70 (50-78)¶
Cerivastatina	1998‡	1	1	NI
Fluvastatina	1994	0	-	-
Lovastatina	1988	2	2	61 (41-81)
Pravastatina	1990	0	-	-
Rosuvastatina	2003	4	2	57 (51-69)
Simvastatina	1990	4	1	67 (65-81)¶

Nota: RAM = reacción adversa NI = no informado.
 *Incluye olvidos, trastornos de la memoria, debilitación de la memoria y pérdida de memoria de acuerdo a La Terminología de Reacciones Adversas de la Organización Mundial de la Salud (WHOART, por sus siglas en inglés).
 † Estos datos no pueden utilizarse para determinar la incidencia de RAMs o para realizar comparaciones cuantitativas de seguridad entre los productos debido a que las no se reportan todas las RAMs y no se tuvo en cuenta ni la exposición de los pacientes ni el tiempo que el medicamento estuvo en el mercado.
 ‡ Cerivastatina retirada del mercado en 2001.
 § Respuesta al retiro del fármaco.
 ¶ Edad desconocida en un caso.

Según las notificaciones, el comienzo de los síntomas ocurrió dentro del primer mes de tratamiento con estatinas en 5 casos, dentro del año en 7 casos y luego de 3 años en un caso. Cuatro casos no informaron la fecha de comienzo. Once notificaciones describieron que la amnesia se resolvió o mejoró cuando se retiró el medicamento o se redujo la dosis, y en uno de los casos hubo reexposición positiva. Otras notificaciones no incluyeron información al respecto.

Dados estos hallazgos, se recomienda realizar el seguimiento de los cambios en el estado cognitivo a los pacientes tratados con estatinas [2].

Referencias:

1. Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM, Doraiswamy PM. Statin-associated memory loss: analysis of 60 case reports and review of the literature. *Pharmacotherapy* 2003;23(7):871-80.
2. King DS, Wilburn AJ, Wofford MR, Harrell TK, Lindley BJ, Jones DW. Cognitive impairment associated with atorvastatin and simvastatin. *Pharmacotherapy* 2003;23(12):1663-7.
3. Orsi A, Sherman O, Woldeselassie Z. Simvastatin-associated memory loss. *Pharmacotherapy* 2001;21(6):767-9.
4. Muldoon MF, Ryan CM, Sereika SM, Flory JD, Manuck SB. Randomized trial of the effects of simvastatin on cognitive functioning in hypercholesterolemic adults. *Am J Med* 2004;117(11):823-9.

5. *Pravachol (pravastatin)* [product monograph]. Montréal: Bristol-Myers Squibb Canada; 2005.

HIDROMORFANO: COINGESTIÓN CON ALCOHOL, EFECTOS PERJUDICIALES. CANADÁ

Traducido y editado por Martín Cañas

Health Canada difundió un alerta para advertir de los riesgos graves para la salud asociados con el consumo de alcohol mientras se esta tomando cualquier analgésico opioide de liberación retardada. Esto lo hizo al disponer de datos de Purdue Pharma indicando que la coingestión de clorhidrato de hidromorfano de liberación controlada (Palladone) con alcohol puede causar complicaciones graves y potencialmente fatales.

La agencia señaló que cuando estas cápsulas se ingieren con alcohol, se liberan rápidamente al torrente sanguíneo (“descarga rápida”) niveles potencialmente peligrosos de hidromorfano, en lugar de en 24 hs.

Health Canada manifestó que no existe abastecimiento de la formulación de hidromorfano de liberación prolongada (Palladone XL) en el mercado canadiense. La agencia aconseja a los pacientes que estén recibiendo otros opioides de liberación prolongada que tengan en cuenta que si toman alcohol que pueden presentar los mismos síntomas, y les refiere a consultar con el farmacéutico si tienen preguntas o con el médico si quieren explorar otras terapias. Para

investigar si este efecto también ocurre con otros fármacos de liberación retardada, Health Canada solicitó a todos los fabricantes de estos productos que suministren información acerca de las interacciones de sus fármacos con el alcohol; y si esto no es posible, a que realicen y completen estudios sobre las interacciones de sus productos con el alcohol en un período de 6 meses.

Health Canada señaló que los resultados se evaluarán en tres meses y que si es necesario se tomarán otras medidas en el futuro, pero hasta entonces el tema de la posible “descarga rápida” asociada con alcohol se incluirá temporalmente en la información para la prescripción de todos los opioides de liberación retardada [1].

Cabe destacar que la FDA, por las mismas razones, solicitó a Purdue Pharma en junio de este año que retirara del mercado el producto Palladote XL [2].

Referencias:

1. Hydromorphone Co-ingestion with alcohol harmful Canada. Advisory. Health Canada, 3 August 2005 (<http://www.hc-sc.gc.ca>).
2. Hidromorfano, clorhidrato de liberación controlada. Retiro por razones de seguridad. EE.UU. *Boletín Fármacos*, septiembre 2005; 8(4)

LINDANE: TÓXICO PARA EL TRATAMIENTO DE LOS PIOJOS Y SARNA (*More dangers from a toxic lice treatment: do not use Lindane for lice or scabies*) *Worst Pills Best Pill* 2005;11(10):77-78
Traducido y editado por Núria Homedes

Lindane es un pesticida parecido al DDT (producto prohibido) y no tiene sentido aplicar este producto en la piel cuando sabemos que puede causar cáncer y otros problemas de salud importantes.

La FDA permite la comercialización de lindane pero ha obligado a que se ponga un aviso de caja negra y otras advertencias. Ahora los centros para el control de las enfermedades (CDC) han dado otras razones para prohibir el uso de lindane: un estudio indica que los usuarios con frecuencia ingieren esta peligrosa loción o champú, y se envenenan sin darse cuenta.

El 3 de junio de 2005 el CDC informó de la ingestión accidental por vía oral de lindane en loción y champú, dos productos que sólo deben aplicarse en la piel o como champú para tratar piojos o sarna. En el 2004, el CDC recibió informes de personas que se habían enfermado por ingerir lindane pensando que se trataba de un jarabe, como el jarabe para la tos. El CDC, la agencia de protección ambiental (EPA), la FDA, y los departamentos estatales de salud recopilaron información para cuantificar la magnitud del problema. Se encontraron con que entre 1998 y 2003 hubo 870 casos de ingesta accidental de lindane, y seguramente el problema es mayor porque hay casos que no han sido reportados.

La ingesta de lindane provocó los siguientes síntomas: vómitos, náuseas, irritación oral, dolor abdominal, tos y convulsiones. No hubo ninguna muerte.

Lindane es un pesticida organoclorado, del mismo tipo que el DDT. La EPA ha limitado drásticamente la cantidad de lindane que puede utilizar la industria y la agricultura, pero esta toxina todavía está disponible. Los trabajadores expuestos a lindane, a la larga, pueden desarrollar problemas de médula espinal, riñón, hígado y órganos reproductivos. Lindane está clasificado como carcinogénico. Incluso las personas que utilizan lindane por un período corto de tiempo para tratar los piojos o la sarna y las personas que por trabajo están expuestas a lindane, pueden experimentar erupciones, mareos, o convulsiones. Otros síntomas de los que se ha informado son: vómitos, dolores musculares, nerviosismo, inestabilidad y taquicardia.

El primero de enero de 2005 Canadá retiró el permiso de comercialización de lindane como pesticida para la agricultura; México también está tratando de eliminar el uso de lindane. Sin embargo, con la excepción de California que prohibió el uso medicinal de lindane el primero de enero de 2002, los representantes estadounidenses en la comisión para la cooperación ambiental en América del Norte (North American Comisión for Environmental Cooperation) anunciaron que EE.UU. seguirá permitiendo la utilización de lindane como pesticida y como medicamento.

No hay ninguna razón médica que justifique la permanencia en el mercado de lindane. Hay otros productos aprobados para el tratamiento de la sarna y de los piojos: piretrina y permetrina. El malation (Ovide) sólo se vende con receta.

MEDICINAS AYURVÉDICAS: ALGUNAS CONTIENEN NIVELES ALTOS DE METALES PESADOS. PRESENTACIÓN DE UN CASO. CANADÁ
Traducido y editado por Martín Cañás

Health Canada difundió una nueva advertencia a los consumidores para desalentar el consumo de ciertos productos de medicina ayurvédica debido a que contienen altos niveles de metales pesados que pueden poner en riesgo la salud [1]. La agencia ha encontrado en el mercado canadiense un gran número de productos ayurvédicos no aprobados, que contienen altos niveles de plomo, mercurio y/o arsénico. Esta medida se tomó antes de retirar estos productos del mercado y de impedir su importación. Health Canada recomienda que los ciudadanos utilicen sólo aquellos productos de medicina ayurvédica aprobados por la Agencia sanitaria.

Contaminación con plomo. Presentación de un caso [2]
Una mujer de 53 años de edad con artritis reumatoide fue admitida en el hospital con un cuadro de fatiga, debilidad, náuseas y dolor abdominal. Los datos de laboratorio mostraron anemia no asociada con hemólisis o pérdida sanguínea. Los resultados hematológicos anormales fueron: hemoglobina 77 (normal 115-155) g/L, hematocrito 0,24

(normal 0,35-0,45), recuento de glóbulos rojos 2,8 (normal 3,8-5,1) x 10¹²/L y recuento de reticulocitos 148 (normal 25-100) x 10⁹/L.

Se administró un concentrado de eritrocitos y gluconato ferroso; 6 días después mejoraron los parámetros hematológicos, y la paciente fue dada de alta. Los medicamentos al alta eran Pantoloc, Dicetel, Plaquenil y Eltroxin.

Dos meses después del alta, la paciente admitió que estuvo tomando 2 productos ayurvédicos adquiridos en la India durante aproximadamente tres meses. Ambos productos se discontinuaron después de que la paciente estuvo en el hospital. Los análisis de laboratorio revelaron que los dos productos contenían plomo, mercurio y arsénico.

En ese momento el nivel de plomo plasmático en la paciente era de 2,54 µmol/L. Tres meses después del alta, los parámetros hematológicos estaban dentro de los valores normales y el nivel de plomo plasmático había disminuido. Se han identificado ciertos productos ayurvédicos contaminados con metales pesados [1-4].

Referencias

1. Health Canada warns consumers not to use certain Ayurvedic medicinal products. Ottawa: Health Canada; 2005 July 14. Disponible en: www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_80_e.html
2. Ayurvedic medicines: lead contamination. *Can Adv Reac News*, 2005, 15(4).
3. Saper RB, Kales SN, Paquin J, Burns MJ, Eisenberg DM, Davis RB, Phillips RS. Heavy metal content of Ayurvedic herbal medicine products. *JAMA* 2004;292(23):2868-73.
4. Some Ayurvedic medicinal products reported to contain high levels of heavy metals. Ottawa: Health Canada; 2005 March 3. Disponible en: www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/2005/2005_09_e.html (acceso 16 de agosto de 2005).

[N.E.: Health Canada ya realizó una advertencia el público sobre los efectos de estos compuestos en marzo de este año,

ver la nota "Medicina ayurvédica: altos niveles de metales pesados en algunos preparados. Canadá" en la Sección Advierten apartado Precauciones del *Boletín Fármacos* 8(3)].

TRASTUZUMAB: CUANDO SE AÑADE A LA QUIMIOTERAPIA AUMENTA LA TOXICIDAD.

EE.UU. (*Trastuzumab Addition to chemotherapy increases toxicity USA*)

WHO Pharm News 2005;4

Traducido y editado por Martín Cañás

Genentech Inc. distribuyó una carta "Querido Doctor" para informar a los profesionales de que en un estudio reciente se observó que al añadir trastuzumab (Herceptin) a la quimioterapia la cardiotoxicidad era mayor que si se aplicaba la quimioterapia sola.

Genentech presenta los resultados preliminares de un estudio de seguridad, un ensayo clínico fase III en el cuál 2043 mujeres con cáncer de mama operable con hiperexpresión de receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se distribuyeron de forma aleatoria para recibir trastuzumab (Herceptin) además de la quimioterapia (n = 1019) o quimioterapia sola (*).

(*) National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project study B-31. El tratamiento consistió en doxorubicina y ciclofosfamida (4 ciclos) seguidos de paclitaxel cada tres semanas (4 ciclos). Las pacientes en el grupo de trastuzumab (Herceptin) recibieron el fármaco en la dosis y esquema aprobados durante un año, la administración se hacía junto con el paclitaxel y después de finalizado el paclitaxel

Referencia:

'Dear Health-care Provider' letter from Genentech Inc., August 2005

(<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/HerceptinDDL0805.FINAL.pdf>).

Precauciones

AINES NO SELECTIVOS: SIN CAMBIOS EN LAS ACTUALES PRÁCTICAS DE PRESCRIPCIÓN.

EUROPA (*Non-selective NSAIDs. No changes to current prescribing practice. Europe*)

WHO Pharm News 2005;4

Traducido por Martín Cañás

El Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea del Medicamento, después de evaluar las pruebas disponibles sobre el riesgo de eventos trombóticos asociados al consumo de AINES no selectivos, no recomienda ningún cambio en los consejos a profesionales y pacientes con relación al uso de este grupo de medicamentos y deja pendiente la

evaluación de otros temas de seguridad. El CHMP subraya que las bases para tomar decisiones prescriptivas deben ser los perfiles de seguridad global de los AINES no selectivos y los factores de riesgo para cada paciente, y que los AINES no selectivos deben utilizarse a la dosis mínima eficaz, por el mínimo período de tiempo necesario para controlar los síntomas.

Los AINES no selectivos evaluados por el CHMP incluyen diclofenac, etodolac, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, meloxicam, nabumetona, naproxeno y nimesulida. En este comunicado de prensa, la Agencia señala que los consejos adoptados en junio de 2005 para los inhibidores selectivos de la COX-2 (Ej. celecoxib,

etoricoxib, lumiracoxib y parecoxib) permanecen sin cambios.

Referencia:

Press Release. European Medicines Agency, 29 July 2005 (<http://www.emea.eu.int>).

ALCALOIDES DE LA VINCA: INFORME DE ADMINISTRACIÓN INTRATECAL. FRANCIA (*Vinca alkaloids. Intrathecal administration reported. France*)
WHO Pharm News 2005;4
Traducido por Martín Cañás

La Unidad de Farmacovigilancia de la AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) recibió otra notificación de administración inadvertida de vindesina (Eldisine) por vía intratecal, que involucraba a un paciente que se suponía había recibido vindesina por vía IV y metotrexato por vía intratecal.

El sistema Nacional de farmacovigilancia francés ha recibido 4 notificaciones similares en los últimos 3 años, siendo los fármacos involucrados vincristina (n = 3) y vindesina (n = 1). Tres de los incidentes ocurrieron en adultos y uno en un niño; a pesar de tener una rápida y adecuada atención médica, los cuatro pacientes fallecieron. El número real puede ser mucho más alto porque hay muchos casos de los que no se informan.

Según el Dr. Goebel, Lilly Research Laboratories entre 1982 y 2002 llegó a documentar 66 casos similares en todo el mundo, que involucraban a vindesina, vinblastina o vincristina.

Se advierte que cuando se planifica la administración simultánea de un producto por vía endovenosa y otro por vía intratecal es más fácil que haya confusión y puede dar por resultado errores en la medicación.

Se recomienda que los fármacos que se administran por vías intratecal e intravenosa no se administren el mismo día en niños con leucemia aguda linfoblástica. Algunos servicios de oncología administran las inyecciones intravenosas por la mañana y las intratecales por la tarde.

El riesgo de muerte asociado a la administración intratecal de alcaloides de la vinca se menciona en la información de los productos de vindesina (Eldisine), vinblastina (Velbé) y vincristina (Oncovin).

Referencia:

Goebel F. Accidental intrathecal administration of vincaalkaloids: risk of death. *Vigilances*, August 2005, 28:3.

BACLOFENO INTRATECAL (LIORESAL): SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS ASOCIADAS A UN SISTEMA DE BOMBA

IMPLANTABLE (*Intrathecal baclofen (Lioresal): suspected adverse incidents associated with implantable drug pump system*)

Gaffen A et al.
Can Adv Reac News 2005;15(4)
Traducido por Martín Cañás

El baclofeno (Lioresal) es un agente relajante muscular y antiespástico [1]. El baclofeno intratecal (ITB) está indicado para el tratamiento del manejo de la incapacidad grave en pacientes con lesión de la médula espinal o esclerosis múltiple que no responden al tratamiento con baclofeno oral, o en pacientes que han experimentado reacciones adversas a dosis orales efectivas. También se utiliza en pacientes con espasticidad de origen cerebral [1]. La inyección de ITB que distribuye el fármaco directamente en su sitio de acción y se pueden conseguir niveles en el líquido cefalorraquídeo hasta 30 veces superiores a los alcanzados con su administración por vía oral, y por otra parte las concentraciones séricas son mínimas [2]. A través de una bomba implantada quirúrgicamente los pacientes reciben una infusión intratecal continua de baclofeno [1]. Durante el tratamiento crónico, la mayor parte de los pacientes requiere aumentos graduales de las dosis debido a una disminución de la respuesta o al progreso de la enfermedad.

Desde el 1 de enero de 1992 al 30 de junio de 2005, Health Canada recibió 21 notificaciones de reacciones adversas que podían estar asociadas con ITB. Diez notificaciones implicaban al sistema de bombeo de fármaco implantable (IDPS). De esas 10 notificaciones, 5 fueron pacientes que entraron en estado de coma después de la implantación quirúrgica (sospecha de preparación inadecuada de la bomba que condujo a un bolo inadvertido). Los eventos adversos relacionados con el dispositivo se mencionan en la monografía del producto Lioresal Intrathecal [1] y en la información de sistemas de bomba de Medtronic [3].

Una de estas notificaciones se publicó en la literatura médica y describe un caso con sintomatología confusa [4]. Se trata de un niño de 6 años de edad con parálisis cerebral al que se le implantó una bomba de baclofeno intratecal para manejar su espasticidad. Dos años después, fue admitido al hospital en dos oportunidades durante un período de tres días por presentar un cuadro de aparente sobredosis. Sus padres describieron una historia de dos meses consistente con síntomas intermitentes de intoxicación con baclofeno en la mañana (conciencia disminuida, hipotonía) seguido de síntomas de tolerancia o abstinencia [al baclofeno] al final del día (aumento de la rigidez). La investigación de rutina del IDPS proporcionó información significativa, pero con el microscopio electrónico pudo observarse la microfractura del catéter. El catéter fue reemplazado, el paciente se recuperó y se estableció una dosis de mantenimiento menor. En este caso se pensó que la sintomatología intermitente se debió a efectos posturales que afectaban la microfractura del catéter. Se postuló que la microfractura estaba cerrada mientras el paciente estaba en posición supina por la noche y se abriría cuando se levantaba por la mañana, lo que llevaba a la salida de la medicación [4].

La naturaleza exacta de las complicaciones relacionadas con el catéter asociadas al uso de IDPS, no siempre se identifican utilizando los procedimientos de verificación en los protocolos establecidos [5]. En algunos casos, la cirugía no puede identificar la causa de la disfunción del catéter; sin embargo, el reemplazo del catéter puede restablecer la respuesta clínica al ITB [5].

Los profesionales de salud deben estar alertas de los eventos adversos potenciales relacionados con IDPS, los cuales pueden presentarse con signos y síntomas confusos. Los temas relacionados con los dispositivos deben considerarse al evaluar la necesidad de un ajuste de dosis.

Referencias:

1. Lioresal Intrathecal (baclofen injection) [product monograph]. Dorval (QC): Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; 2002.
2. Anderson KJ, Farmer JP, Brown K. Reversible coma in children after improper baclofen pump insertion. *Paediatr Anaesth* 2002;12(5):454-60.
3. Medtronic pain therapies. Intrathecal drug delivery: important safety information and risks. Minneapolis: Medtronic Inc.; 2001. Available: www.medtronic.com/neuro/paintherapies/pain_treatment_ladder/drug_infusion/risks/drug_risk.html (accessed 2005 July 18).
4. Dawes WJ, Drake JM, Fehlings D. Microfracture of a baclofen pump catheter with intermittent under- and overdose. *Pediatr Neurosurg* 2003;39(3):144-8.
5. Bardutzky J, Tronnier V, Schwab S, Meinck HM. Intrathecal baclofen for stiff-person syndrome: life-threatening intermittent catheter leakage. *Neurology* 2003;60(12):1976-8.

DONEPEZIL (ARICEPT), RIVASTIGMINA (EXELON), Y GALANTAMINA (REMYNIL): MÁS RAZONES PARA NO UTILIZAR MEDICAMENTOS CONTRA EL ALZHEIMER QUE SON INEFECTIVOS

(More reasons not to take ineffective Alzheimer's drugs: Do not use Donepezil (Aricept), Rivastigmina (Exelon), o Galantamina (Reminyl))

Worst Pills Best Pill 2005;11(10):79

Traducido y editado por Núria Homedes

El 5 de agosto de 2005, el British Medical Journal (BMJ) publicó una revisión sistemática de la literatura de todos los ensayos clínicos de medicamentos contra el Alzheimer: donepezil (Aricept), rivastigmina (Exelon), y galantamina (Reminyl), y concluye que las bases para recomendar el uso de estos medicamentos es cuestionable.

En este momento no hay tratamientos seguros y efectivos que sirvan para alterar la progresión de la enfermedad de Alzheimer.

El donazepil, la rivastigmina y la galantamina son inhibidores de la colinesterasa. Estos medicamentos evitan el metabolismo de la acetilcolina, que es un transmisor

cerebral; se sospecha que la falta de acetilcolina tiene un papel en la enfermedad de Alzheimer.

Los autores identificaron 22 estudios sobre la utilidad de estos medicamentos para el tratamiento del Alzheimer. La medida de efectividad que se utilizó con mayor frecuencia fue la escala cognitiva ADAS-cog, que se utiliza para evaluar la progresión de la enfermedad de Alzheimer. El rango de la escala va de 0 (sin alteraciones) a 70 (Alzheimer severo).

Doce de 14 estudios que compararon estos medicamentos con placebo demostraron que los cambios en la escala ADAS-cog fueron mínimos, entre 1,5 y 3,9 puntos. Los autores también documentaron efectos adversos significativos incluyendo: náuseas, vómitos, diarrea y pérdida de peso. La revisión concluyó: "dados los problemas con la metodología y la mejoría limitada en los síntomas, la base científica para recomendar el uso de inhibidores de la colinesterasa para el tratamiento del Alzheimer es cuestionable."

En el 2004, en EE.UU. se vendieron US\$861 millones de donazepil, rivastigmina y galantamina, lo que demuestra la capacidad de marketing, tanto hacia el consumidor como hacia el prescriptor, que tienen las compañías farmacéuticas. La estrategia de la venta de estos productos está basada en la esperanza, el miedo y la culpa: la esperanza de que alguno de estos medicamentos funcione, el miedo de que si no se inicia tratamiento rápidamente se perderá todo, y el sentimiento de culpa que se puede generar en los familiares que optan por no "luchar contra la enfermedad" con estos medicamentos caros y mínimamente efectivos.

FLUORESCÉINA: RECOMENDACIONES PARA SU USO SEGURO. FRANCIA (*Fluorescein*

Recommendations for safe use. France)

WHO Pharm News 2005;3:9

Traducido por Martín Cañás

La Agencia Francesa para la Seguridad Médica de Productos Sanitarios, AFSSAPS por sus siglas en francés, notó un aumento del número de notificaciones de eventos adversos graves por el uso de fluoresceína (AK-Fluor), en particular, reacciones alérgicas. En octubre de 2004, la agencia recibió 23 de estos casos, cinco con desenlace fatal. Como precaución, AFSSAPS recomienda que los prescriptores eviten la angiografía con fluoresceína en condiciones/patologías donde no se obtienen beneficios. La AFSSAPS recuerda a los prescriptores que tomen una historia detallada y supervisen a los pacientes estrechamente durante 30 minutos después del procedimiento. Se envió una carta con esta información a los profesionales de la salud que tratan con este tipo de problemas.

Referencia:

Choulika S. Recommendations regarding the use of fluorescein injection. *Vigilances*, February 2005, 3(25).

ISOTRETINOÍNA: REFUERZO DEL PROGRAMA DE MANEJO DE RIESGOS. EE.UU. (*Isotretinoin Strengthened risk management programme USA*)
WHO Pharm News 2005;4
Traducido por Martín Cañás

La FDA aprobó un programa reforzado de manejo de riesgos de isotretinoína (Accutane y genéricos) (iPLEDGE) en un esfuerzo por prevenir su uso durante el embarazo; la agencia advierte que la exposición a la isotretinoína durante el embarazo puede aumentar significativamente el riesgo de trastornos congénitos.

La FDA ha adoptado esta medida en respuesta a las recomendaciones de sus comités científicos, quienes presionaron para aumentar las restricciones y prohibiciones, debido a que se hay ignorado las advertencias sobre el riesgo que el uso de ese fármaco representa para las embarazadas. Según la FDA, los fabricantes de la isotretinoína deberán implementar un programa en el cual los prescriptores, farmacias, vendedores mayoristas y pacientes acepten sus responsabilidades específicas. Todos ellos deberán registrarse en iPLEDGE antes de recibir la autorización para prescribir, dispensar, distribuir u obtener isotretinoína. [N.E.: ver plan RiskMAP. Ver la nota "Isotretinoína: mejoras del programa de manejo de riesgos" en la Sección Advierten del *Boletín Fármacos* 8(1)].

A partir del 1 de noviembre de 2005, sólo los mayoristas registrados en iPLEDGE estarán habilitados para recibir isotretinoína de fabricantes autorizados y sólo las farmacias registradas estarán en condiciones de recibir isotretinoína de mayoristas autorizados. A partir del 31 de diciembre de 2005 se pedirá a las farmacias que reciban la autorización de iPLEDGE antes de dispensar una prescripción de isotretinoína y solamente se aceptarán las pertenecientes a pacientes y prescriptores registrados. Antes de prescribir isotretinoína los prescriptores de iPLEDGE serán responsables de brindar consejo sobre el embarazo a las mujeres en edad fértil y de obtener una prueba de embarazo negativo que será ingresada en el sistema iPLEDGE. Los fabricantes incluidos en iPLEDGE, deberán implementar un sistema de notificación y recolección de eventos adversos graves relacionados con la isotretinoína, y deberán verificar el cumplimiento y las tasas de embarazo.

La FDA también aprobó cambios en las advertencias, la información al paciente y el consentimiento informado de la isotretinoína. El objetivo es ayudar a pacientes y prescriptores a identificar y manejar los riesgos de depresión y trastornos psiquiátricos antes y después del tratamiento con isotretinoína.

La FDA indicó que todas las embarazadas expuestas a Accutane deben avisar "inmediatamente" a través de MedWatch, al teléfono gratis: 1-800-FDA-1088, y al registro de embarazadas de "iPLEDGE", al teléfono también gratuito: 1-866-495-0654.

Referencias:

1. Public Health Advisory. United States Food and Drug Administration, 12 August 2005 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/isotretinoin2005.htm>).
2. Press Release. United States Food and Drug Administration, 12 August 2005 (<http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2005/NEW01218.html>).

[N.E.: Ver también "La EMEA insiste en la farmacovigilancia de la isotretinoína" en la Sección Noticias de Europa del *Boletín Fármacos* 5(3); "Accutane (isotretinoína) se sigue recetando mal" en la Sección Advierten de *Boletín Fármacos* 7(3); e "Isotretinoína: acné y suicidabilidad" en la Sección Advierten apartado Precauciones del *Boletín Fármacos* 8(3)]

LEFLUNOMIDA EN EL REUMATISMO PSORIÁSICO: DEMASIADOS RIESGOS, POCA EFICACIA (*Leflunomida in psoriatic rheumatism: too many risks, too little efficacy*)
Rev Prescrire 2005;25(260):254-258
Traducido por Núria Homedes

La severidad con que el reumatismo psoriásico afecta a las articulaciones varía mucho y su impacto es difícil de predecir; en algunos pacientes hay remisiones espontáneas de los síntomas que duran mucho tiempo. Los tratamientos de acción lenta que están mejor evaluados son sulfasalacina y metotrexato; en pacientes que no responden a estos medicamentos se puede añadir etanercept.

La leflunomida, un medicamento inmunosupresor, se comercializa para el tratamiento de la artritis reumatoidea, un problema para el que tiene un balance riesgo-beneficio menos favorable que el metotrexato. La leflunomida tiene permiso de comercialización en Francia para el tratamiento del reumatismo psoriásico activo.

Los únicos datos clínicos provienen de un ensayo clínico a doble ciego comparado con placebo en 190 pacientes. Sobre la base de un indicador de impacto combinado, un porcentaje significativamente superior de pacientes respondió mejor a la leflunomida que al placebo (59% vs. 29,7%). Sin embargo, la evaluación global de los pacientes era menos positiva: 15,8% de los pacientes sintieron que su problema se había deteriorado durante la terapia con leflunomida, comparado con 24,2% de los pacientes en el grupo placebo. La población en estudio era demasiado heterogénea para mostrar qué tipo de pacientes se pueden beneficiar más de la terapia con leflunomida.

Los estudios de farmacovigilancia han confirmado varios efectos adversos (hepáticos, cutáneos y hematológicos) y han desenmascarado otros efectos que antes no se reconocían como la neumonía intersticial, hipertensión, pérdida de peso, y neuropatía periférica.

En Francia, el tratamiento con leflunomida es diez veces más caro que con metotrexato.

Nosotros concluimos que no se debe utilizar leflunomida en el reumatismo psoriásico.

MELAGATRÁN Y XIMELAGATRÁN: NO SIMPLIFICAN LA TERAPIA ANTICOAGULANTE

(Melagatrán y ximelagatrán: no real simplification of anticoagulant therapy)

Rev Prescrire 2004;24(256):811-817

Traducido por Núria Homedes

El medicamento de referencia para la profilaxis del tromboembolismo venoso después de una cirugía de prótesis de rodilla o de cadera es una heparina de bajo peso molecular (LMWH) por vía subcutánea durante una a cinco semanas. Los antagonistas de la Vitamina K, incluyendo la warfarina, tienen el mismo balance riesgo-beneficio.

El melagatrán por vía endovenosa y su precursor metabólico ximelagatrán acaban de recibir permiso de comercialización en Francia para utilizarse como profilácticos después de la prótesis de cadera o de rodilla. El melagatrán, a diferencia de la LMWH, es un inhibidor específico de la trombina.

Hay cuatro ensayos clínicos controlados de doble ciego que involucran a más de 9000 pacientes y que comparan estos medicamentos con la LMWH (enoxaparina en 3 ensayos y deltaparina en uno). El melagatrán se administraba por vía subcutánea durante uno o dos días antes de reemplazarse por el ximelagatrán (tan pronto como la alimentación oral es posible) durante 6-9 días. Estos ensayos clínicos demostraron que el melagatrán-ximelagatrán no tiene ventajas con respecto a las medidas de impacto de tipo clínico como la trombosis venosa profunda sintomática, el tromboembolismo pulmonar, y la muerte por todas las causas.

Hay tres ensayos clínicos controlados, de asignación aleatoria y de doble ciego, comparando ximelagatrán con warfarina en más de 5000 pacientes. El tratamiento duró entre 7 y 12 días. El ximelagatrán no resultó ser mejor que la warfarina cuando se evaluaba utilizando indicadores de impacto clínico.

En estos ensayos el melagatrán-ximelagatrán no aumentó el riesgo de sangrado comparado con la LMWH o warfarina.

Melagatrán-ximelagatrán puede provocar un aumento de la actividad de la transaminasa sérica, y está contraindicado si la actividad de la transaminasa sérica antes del tratamiento es más del doble del límite normal superior.

Ensayos donde se comparaba con warfarina demostraron que había un riesgo elevado de infarto de miocardio en pacientes tratados con ximelagatrán (0,7% versus 0,16%).

Hay pocos datos sobre los subgrupos de pacientes que tienen mayor probabilidad de recibir melagatrán-ximelagatrán, especialmente pacientes de más de 75 años, de bajo peso o demasiado gordos, y pacientes con fallo renal.

No hay una prueba de coagulación que permita ajustar las dosis de melagatrán-ximelagatrán en los pacientes que tienen un riesgo elevado de padecer efectos adversos por sobredosis. No hay antídoto cuando ocurre un caso de sobredosis.

La eritromicina aumenta la disponibilidad del melagatrán, aumentando así el riesgo de sangrado. Melagatrán y ximelagatrán no deben combinarse con otros anticoagulantes, agentes trombolíticos o antiagregantes plaquetarios porque se incrementa el riesgo de sangrado. En la práctica, la heparina de bajo peso molecular sigue siendo el profiláctico de referencia para el tratamiento profiláctico de la trombosis venosa después de una prótesis de rodilla o de cadera.

OLANZAPINA PARA LA PREVENCIÓN DEL TRASTORNO BIPOLAR: ENSAYOS NO CONVINCENTES

(Olanzapina: prevention of bipolar disorder: unconvincing trials)

Rev Prescrire 2005;25(261):333-336

Traducido por Núria Homedes

El litio, que es el tratamiento estándar del trastorno bipolar, reduce el número de recaídas y de intentos de suicidio.

La olanzapina es el primer neuroléptico que se aprueba en Francia para la prevención de la recaída en pacientes con trastorno bipolar. Muchos neurolépticos ya se están utilizando para esta indicación pero su eficacia no se ha establecido en ensayos clínicos comparativos.

Un ensayo clínico comparativo controlado con placebo y doble ciego involucró a 361 pacientes que recibieron tratamiento justo al recuperarse de un episodio de manía. El ensayo debía durar 48 semanas, pero sólo 146 pacientes recibieron tratamiento durante más de 8 semanas. Es por eso, que los resultados del ensayo, incluyendo el efecto sobre la manía, no se pueden interpretar como prevención a largo plazo.

Un ensayo clínico doble ciego comparó la olanzapina con un estabilizador del humor en 344 pacientes que se habían recuperado de un episodio agudo. Sólo 21 pacientes habían completado el ensayo de 12 meses, y el porcentaje de pacientes que sufrieron recaídas (manía o depresión) no difería mucho entre los grupos.

En un tercer estudio doble ciego, 431 pacientes en remisión de un episodio de manía después de haber recibido tratamiento con olanzapina y litio recibieron tratamiento durante 12 meses con litio o con olanzapina. Este ensayo sugirió que la olanzapina era más efectiva en la prevención de las recaídas de manía y de depresión (30% de pacientes,

comparado con 38,8% con litio), pero sólo 171 pacientes completaron el ensayo. La mayoría de pacientes que se retiraron del estudio lo hicieron por los efectos adversos (19% con olanzapina, 26% con litio). No se estudió el impacto del tratamiento en el riesgo de suicidio.

En un cuarto estudio, 101 pacientes en remisión de un episodio mixto o maniaco siguieron su tratamiento inicial con olanzapina o divalproato de sodio en un ensayo doble ciego durante 11 meses. El riesgo de recaída entre los grupos no era significativamente diferente, pero la muestra del estudio era demasiado pequeña para determinar si los tratamientos habían sido igual de efectivos.

Los ensayos que tuvieron como objetivo principal prevenir la recaída de pacientes con enfermedad bipolar confirmaron los efectos adversos ya conocidos de la olanzapina, incluyendo el aumento del peso y la prolongación del espacio QTc. La olanzapina se asoció a un mayor aumento de peso y de sedación que el litio. La hiperglucemia que ocurre con la olanzapina puede producir cetoacidosis que pone en peligro la vida.

El litio sigue siendo el tratamiento de elección para prevenir la recurrencia del trastorno bipolar. No hay evidencia clara de que la olanzapina sea más efectiva que el estabilizador del humor cuando ha fallado el litio, o de que aumente la eficacia del litio.

PARACETAMOL: SOBREDOSIS NO INTENCIONAL.

AUSTRALIA (*Inadvertent paracetamol overdose*)

Austr Adv Drug Reac Bul 2005;24(5)

Traducido por Martín Cañás

El paracetamol es un analgésico simple, muy útil con un buen perfil de seguridad. Aunque la sobredosis intencional, si se deja sin tratamiento, es una causa conocida de hepatotoxicidad, la sobredosis asociada con el uso terapéutico es una causa de daño hepático grave a la que se ha dado poca importancia.

En una serie de casos australianos publicados recientemente, 9 de 29 casos de insuficiencia hepática fulminante inducida por paracetamol ocurrieron por sobredosis accidental en pacientes que recibieron terapia con paracetamol durante varios días para el tratamiento del dolor o enfermedad febril [1]. Dos artículos adicionales han descrito un total de 10 casos australianos de hepatotoxicidad con el uso terapéutico en niños, con dosis tan bajas como 20 mg/kg/día [2,3].

En Australia la dosis recomendada para adultos es 1g cada 4 horas hasta un máximo de 4 g/día, y para niños y adolescentes es 15 mg/kg cada 4 horas hasta un máximo de 60 mg/kg/día (para niños de 7-12 años un máximo de 2 g/día). Las causas potenciales de la sobredosis no intencional incluyen el exceder la dosis recomendada al no poder controlar el dolor o la falta de reconocimiento de la cantidad de paracetamol contenida en los diferentes preparados comerciales. Existe una amplia variedad de

productos tanto de venta libre como de venta bajo receta que contienen paracetamol.

En Australia los productos de venta libre (OTC) que contienen paracetamol están obligados a llevar las siguientes advertencias en el etiquetado:

- “Adultos: respete las dosis recomendadas. No tome este medicamento por un período mayor a unos pocos días sin consejo médico.”
- “Niños y adolescentes: respete las dosis recomendadas. No administre este medicamento por un período mayor a 48 horas a menos que haya sido recomendado por un médico.”
- “Si se toma o sospecha una sobredosis, llame al Centro de información de toxicología... o acuda directamente al hospital aunque se sienta bien, debido al riesgo de daño hepático grave retardado.”
- “No tome otros productos que contengan paracetamol, sin que se lo haya aconsejado un médico o un farmacéutico.”

Estas advertencias son obligatorias desde el 1 de abril de 2005, y se incluyeron después de que la Agencia Reguladora, Therapeutic Goods Administration, hiciera una revisión comprensiva de la seguridad del paracetamol y de que en el 2003 se realizase una campaña informativa para promover el uso seguro y apropiado del paracetamol [4]. La información de advertencia en el etiquetado también se actualizó recientemente en EE.UU., para reducir la sobredosis [5].

Aunque los datos aun no son concluyentes, la mala nutrición, el abuso crónico de alcohol y la enfermedad hepática crónica pueden predisponer a la toxicidad por paracetamol al haber agotado las reservas de glutatión. La ingesta oral de alimentos escasa a corto plazo, tal como puede suceder durante cuadros febriles o después de cirugía, también puede aumentar el riesgo.

La hepatotoxicidad grave relacionada con la sobredosis en el uso terapéutico puede tener peor pronóstico que la sobredosis intencional, posiblemente por el retraso en su reconocimiento y tratamiento. Los pacientes típicamente se presentan con elevaciones marcadas de las concentraciones de transaminasas séricas, y el antecedente de ingestión de paracetamol solo puede obtenerse al hacer un interrogatorio cuidadoso. La presentación puede darse pasadas las 24 horas desde la última dosis y el paracetamol sérico puede ser bajo o indetectable en ese momento.

Se solicita a los profesionales de salud que refuercen los mensajes para evitar el uso de diferentes preparados de paracetamol, excesos de la dosis máxima diaria, y limitar el uso a unos pocos días [4].

Referencias

1. Gow PH, Jones RM et al. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol & Hepatol* 2004;19:154-9.

2. Miles FK, Kamanth R et al. Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children. *Med J Aust* 1999;171:472-5.
3. Hynson JL, South M. Childhood hepatotoxicity with paracetamol doses less than 150 mg/kg per day. *Med J Aust* 1999;171:497.
4. Information for consumers - paracetamol, 12 June 2003 <http://www.tga.gov.au/docs/html/paracetco.htm>, Practitioner fact sheet - paracetamol, 12 June 2003 <http://www.tga.gov.au/docs/html/paracetpr.htm>, Guidelines released for safe use of paracetamol, Media release, 2 June 2003 <http://www.health.gov.au/mediarel/yr2003/tw/tw03025.htm>
5. Acetaminophen hepatotoxicity and nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-related gastrointestinal and renal toxicity. Letter to State Boards of Pharmacy, *US Food and Drug Administration*, 22 Jan 2004. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/analgesics/letter.htm> (acceso 22 de febrero de 2005)

[N.E.: La ANMAT (Agencia Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) de Argentina, efectuó un comunicado a la población sobre este tema en el mes de julio. Ver la nota "Paracetamol: advertencias del consumo excesivo. Argentina" en la Sección Advierten apartado Precauciones del *Boletín Fármacos* 8(4)]

PAROXETINA: RIESGOS POTENCIALES DURANTE EL EMBARAZO. EE.UU (*Potential risk in pregnancy USA*)

WHO Pharm News 2005;4
Traducido por Martín Cañás

GlaxoSmithKline (GSK) y la FDA notificaron a los profesionales de salud de los cambios realizados en la sección Embarazo y Precauciones para la prescripción de paroxetina (Paxil y Paxil CR tabletas de liberación controlada). La nueva versión describe los resultados de un estudio epidemiológico retrospectivo llevado a cabo por GSK sobre las malformaciones congénitas graves en niños nacidos de madres que habían tomado antidepresivos durante el primer trimestre del embarazo. Este estudio sugiere un aumento del riesgo global de malformaciones congénitas mayores para la paroxetina en comparación con otros antidepresivos. Se advierte a los profesionales que realicen balance del beneficio y los potenciales riesgos del uso de paroxetina durante el primer trimestre del embarazo, y que discutan estos hallazgos y otras posibilidades terapéuticas con sus pacientes.

La paroxetina esta indicada para el tratamiento de la depresión mayor, el trastorno obsesivo compulsivo, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de ansiedad generalizada y el trastorno disfórico premenstrual.

Referencia:

'Dear Health-care Professional' letter from GlaxoSmithKline, 27 September 2005 (http://www.fda.gov/medwatch/safety/2005/Paxil_dearhcp_letter.pdf).

[N.E.: En el 2004, el Comité de Seguridad de Medicamentos del Reino Unido (CSM) revisó los datos de ensayos clínicos sobre el uso de paroxetina en adultos y realizó varias recomendaciones, ver "Paroxetina. Consejo para su prescripción en adultos. Reino Unido" en la Sección Advierten del *Boletín Fármacos* 7(4). A su vez, la controversia sobre la seguridad del uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) ha generado medidas regulatorias en diferentes países, ver: "Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): suicidabilidad en adultos y niños. Australia, EE.UU." en la Sección Advierten apartado Precauciones del *Boletín Fármacos* 8(4); "Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otros antidepresivos: uso en niños y adolescentes. Unión Europea" en la Sección Advierten apartado Precauciones del *Boletín Fármacos* 8(2); "Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): uso en adultos y riesgo de suicidio" en la Sección Advierten apartado Precauciones del *Boletín Fármacos* 8(2); e "Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): medidas en España, Argentina, Inglaterra y Panamá" en la Sección Advierten del *Boletín Fármacos* 8(1)]

VERALIPRIDA (AGREAL): NORMAS EN SÍNDROMES DE RETIRADA. ESPAÑA

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha emitido recomendaciones para proceder con la suspensión de los tratamientos prolongados de veraliprida (Agreal). En la nueva Nota informativa 2005/15, disponible en: http://www.agemed.es/documentos/notasPrensa/csmh/2005/cont_agreal.htm, la Agencia, en colaboración con psiquiatras y ginecólogos, establece las directrices para el manejo de los síntomas que puedan aparecer en las pacientes que presenten síndrome de retirada, no por abstinencia, sino por rebotes o recaídas psicofuncionales. Veraliprida es una benzamida sustituida, similar a sulpirida, tiaprida, sultiprida o bromoprida y puede ser necesario iniciar tratamientos sintomáticos para cuadros ansioso-depresivos, en el momento de retirarla de tratamientos prolongados.

El 20 de mayo de 2005, la AEMPS emitió la Nota Informativa 2005/11 [N.E.: ver la nota "Veraliprida (Agreal): suspensión de su comercialización en España" en la Sección Advierten, apartado Retiros del mercado y prohibiciones del *Boletín Fármacos* 8(3)] en la que se comunicaba a los profesionales sanitarios la decisión de la AEMPS de suspender la comercialización de veraliprida, una vez que el Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano de la AEMPS concluyó que su balance beneficio-riesgo resultaba desfavorable en las indicaciones autorizadas (tratamiento de los sofocos y de las

manifestaciones psicofuncionales de la menopausia confirmada).

Entre las orientaciones a los profesionales sanitarios se incluyen:

- La retirada del tratamiento con veraliprida deberá incluir la reducción paulatina de la dosis.
- La recurrencia de sofocos tras la retirada deberá manejarse conforme a las estrategias aceptadas.
- Deberá prestarse especial atención a las pacientes en las que tras la retirada aparezcan síntomas de depresión, ansiedad o ataques de pánico. Este medicamento, al ser una benzamida sustituida con actividad antidopaminérgica, podría haber estado conteniendo o enmascarando sintomatología ansioso-depresiva.
- Ocasionalmente, también puede persistir, una vez finalizado el tratamiento, otros tipos de efectos adversos propios de la veraliprida (por ejemplo, reacciones extrapiramidales). Su manejo terapéutico será el propio de estos cuadros de acuerdo con sus características clínicas, gravedad y evolución.

Información enviada a e-farmacos por Mariano Madurga

INFORMACIÓN OFICIAL DE MEDICAMENTOS: INCOMPLETA Y DIFERENTE (*Drugs: incomplete and inconsistent "official" information*)
Revue Prescrire 2005;25(263):537-538
Traducido y editado por Núria Homedes

En el 2002 un grupo internacional estudio la uniformidad de la información terapéutica que se proporciona a los profesionales de la salud y a los residentes de 26 países del mundo (a) [1].

Se seleccionaron tres medicamentos bien reconocidos, de elevada prescripción (nifedipina, fluoxetina y ciprofloxacina), para tratar problemas de salud importantes (en términos de morbilidad y mortalidad), y de comercialización reciente en los países que se incluyeron en el estudio.

El estudio se concentró en la información que se había aprobado oficialmente (resumen de las características del producto -SPC- que se anexa a la autorización de comercialización y/o a otros informes similares), y en los países en donde no había información aprobada oficialmente se evaluó la información que entregan los productores a los profesionales de la salud y a los pacientes [1].

La información recopilada se comparó con la publicada en el Formulario Británico (BNF), una referencia internacional que se usa en todo el mundo (b) [1,2]. El análisis se concentró en cuatro aspectos: indicaciones, dosificación para los adultos, contraindicaciones y advertencias, efectos adversos que afecten como mínimo a un 1% de los usuarios y reacciones adversas severas (según la clasificación de la OMS) (c,d) [1].

Se calculó el grado en el que coincidía la información recopilada con la del BNF para cada dolencia, medicamento y país (e) [1].

Se encontraron grandes diferencias entre la información recopilada y la del BNF. Todas las indicaciones de la nifedipina incluidas en el BNF estaban incluidas en 11 de los 26 países, pero en el caso de la fluoxetina solo coincidían con otros tres países (Canadá, Estonia, y el Reino Unido), y para la ciprofloxacina solo en dos (Colombia y el Reino Unido) [1].

Se documentaron diferencias entre las dosis indicadas en el BNF para la ciprofloxacina, nifedipina y fluoxetina y las indicadas en otros 3, 7 y 9 países respectivamente. Los efectos adversos más importantes de la ciprofloxacina y la fluoxetina que mencionaba el BNF no estaban incluidos en su totalidad en ninguno de los 26 países. España fue el único país que mencionaba los efectos adversos de la nifedipina, y la información recopilada en Colombia no incluía ningún efecto adverso.

La información de los 26 países omitía información relacionada con contraindicaciones y advertencias que sí estaban en el BNF.

La información de la agencia francesa era incompleta para los tres medicamentos; el grado de acuerdo con el BNF era de 1 (de un posible total de 4) para la ciprofloxacina, y cero para la nifedipina [1].

¿Qué intereses sirven las agencias reguladoras? Los autores de este estudio expresaron sorpresa por el bajo nivel de coincidencia entre la información provista por los 26 países y la incluida en el BNF. Criticaron a las autoridades nacionales por aceptar ciegamente la información provista por las compañías farmacéuticas, en lugar de examinar las referencias que ahora son fácilmente accesibles.

La información que se presenta con las solicitudes de comercialización es incompleta. La información incluida en el SPC es correcta pero incompleta; el hecho de que la SPC no incluya información específica no significa que la información no exista.

Este estudio confirma que los profesionales de la salud deben utilizar fuentes de información confiables como el BNF y otras publicaciones independientes, y que las agencias reguladoras deben cumplir con sus responsabilidades de salud pública.

- a. Este estudio lo realizaron miembros del *International Society of Drug Bulletins (ISDB)*, incluyendo *Prescrire*, en colaboración con el programa de la OMS que se encarga de la calidad y seguridad de los medicamentos. El análisis se centró en la información presentada por los profesionales de la salud de los países participantes (Argentina, Brasil, Canda, Colombia, EE.UU., México, Perú, Venezuela, Croacia, España, Estonia, Francia, Italia, Polonia, Reino Unido, Suiza, Egipto, Kenia,

- Mozambique, Túnez, India, Pakistán, Filipinas, Siria, Tailandia, y Australia) [1].
- Entre las fuentes de información del BNF se encuentra la base de datos de Martindale, que es un referente internacional de terapias con medicamentos [3].
 - La información no publicada en el BNF no se incluyó en el análisis.
 - Se obtuvo la información oficial disponible al dar la autorización de comercialización (ej. resumen de las características del producto) para la fluoxetina y la nifedipina en 18 países, para la ciprofloxacina en 14 [1].
 - El BNF se utilizó para sacar la lista de los contenidos de información para cada uno de los cuatro componentes incluidos en el estudio (37 cosas para la ciprofloxacina, 48 para la fluoxetina, 22 para la nifedipina). Los autores compararon la información de la lista con la que se incluía en la información recopilada en cada uno de los países. Con esto se calculó el grado de coincidencia de la información, expresado en números 1, 0 o -1, para las indicaciones, precauciones y efectos adversos. En el caso de las dosis, se les adjudicó el valor 1 cuando la dosis se correspondía con la mencionada en el BNF, y 0 cuando la dosis era diferente. La suma de todos estos valores para los cuatro tipos de información, y para un mismo medicamento podía tener un rango de valores entre +4 y -3 [1].

Referencias:

- Reggi V et al. "Prescribing information in 26 countries: a comparative study" *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59 (4):263-270.
- British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain "British National Formulary (UK).
- The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain "Martindale. The complete drug reference" 34^{ava} ed. The pharmaceutical Press, London 2005: 2.756 pages.

POR FAVOR NOTIFIQUE LAS REACCIONES ADVERSAS PEDIÁTRICAS. AUSTRALIA (*Please report paediatric adverse reactions**)

Austr Adv Drug Reac Bul 2005;24(5)

Traducido por Martín Cañás

En pediatría se utilizan muchos medicamentos para tratar cuadros para los cuales no están aprobados (por fuera del prospecto o "off-label"), lo cual habitualmente significa que no se han hecho ensayos clínicos a gran escala en la población pediátrica y es probable que exista escasa información sobre la eficacia y seguridad de los medicamentos utilizados en este grupo de edad. A excepción de las notificaciones con vacunas, solo el 3% de las notificaciones recibidas por ADRAC durante el 2004 pertenecían al grupo de niños de 0-12 años de edad, sugiriendo que debe existir una infranotificación. Debido al frecuente uso de medicamentos no aprobados para este grupo de edad, o para indicaciones específicas de pediatría para las que no han sido aprobados, la infranotificación de los casos de reacciones adversas es un tema de suma

importancia que merece la atención de todos los profesionales de salud.

El perfil de reacciones adversas de un medicamento en los niños puede ser completamente diferente al de los adultos. Por ejemplo, la disfunción hepática con flucloroxacilina y las discrasias sanguíneas con cotrimoxazol rara vez ocurren en niños, pero la enfermedad del suero con cefaclor y las reacciones cutáneas graves con lamotrigina son mucho más comunes en niños que en adultos. Probablemente existan muchos otros ejemplos similares de diferencias en los perfiles de reacciones que aún no se conocen, incluyendo la seguridad de los medicamentos de medicina complementaria, tanto en niños como en el feto cuando los toman las embarazadas.

Si aumentase la notificación de efectos adversos pediátricos al ADRAC se podría hacer un análisis más efectivo de las notificaciones, y se podrían identificar efectos adversos y factores de riesgo. El ADRAC tiene publicados algunos artículos en números anteriores del Boletín ADRAC sobre efectos adversos pediátricos y otros que relatan como utilizar apropiadamente los medicamentos en pediatría, incluyendo las vacunas para las cuales el ADRAC tiene un proceso de revisión específico. Más notificaciones permitirían al ADRAC emitir recomendaciones para quienes prescriben a los niños (médicos generales, farmacéuticos comunitarios, enfermeras y pediatras) y también a los padres y cuidadores.

Artículos del boletín ADRAC referidos a los niños desde enero de 1998

- Reacciones paradójicas al midazolam en niños (*Paradoxical reactions with midazolam in children* - Feb 98)
- Actualización en constricción del campo visual con vigabatrina (*Update on visual field constriction with vigabatrin* - Feb 99)
- Restricción en las indicaciones de cisapride (*Restriction of indications for cisapride* - Dec 00)
- Hinchazón de los miembros y dosis de refuerzo de DTPa (*Extensive limb swelling and DTPa booster* - Aug 01)
- Fluticasona y crisis adrenal (*Fluticasone and adrenal crisis* - Apr 03)
- Uso de ISRS materno y efectos neonatales (*Maternal SSRI use and neonatal effects* - Aug 03)
- Vacuna meningocócica C: la experiencias tempranas son tranquilizadoras (*Meningococcal C vaccine: early experience is reassuring* - Dec 03)
- Los corticoides deben utilizarse con beta 2 agonistas de acción prolongada (*Corticosteroids should be used with long-acting β 2-agonists* - Jun 04)
- Experiencia australiana con la vacuna antineumocócica conjugada (*Australian experience with pneumococcal conjugate vaccine* - Oct 04)
- Uso de ISRS en niños y adolescentes (*Use of SSRI antidepressants in children and adolescents* - Dec 04)
- Pimecrolimus, cáncer de piel y linfoma (*Pimecrolimus, skin cancer and lymphoma* - Jun 05)

- Suicidabilidad con ISRS: adultos y niños (*Suicidality with SSRIs: adults and children* - Aug 05)

* En noviembre de 2004, la Therapeutic Goods Administration hizo una Consulta Informal sobre La Notificación de Efectos Adversos en pediatría. Este artículo se publica como parte de los resultados de la reunión.

TODAVÍA DEMASIADAS MEZCLAS DE ANALGÉSICOS (*Still too many analgesic mixtures*)
Rev Prescrire 2004;24(256):827
Traducido por Núria Homedes

A principios de 1980s muchos de los preparados que se vendían sin receta en Francia tenían hasta ocho productos activos con varios tipos de efectos, tales como antiinflamatorios no esteroideos, cafeína, opiáceos, barbitúricos y antihistamínicos.

Medidas anti-mezcla tomadas en 1982. El trabajo de las autoridades francesas llevó a que se hicieran cambios necesarios pero parciales en la composición de los analgésicos, por ejemplo la retirada de la amidopirina (un analgésico del grupo de los pirazolonas); a que se exigiera receta para dispensar noraminopirina (riesgo de agranulocitosis) y fenacetina (un analgésico antipirético que conlleva el riesgo de nefropatía, de anemia hemolítica y de metahemoglobinemia); y a que se impusiera el contenido máximo de ocho gramos por caja de paracetamol (para reducir el riesgo de hepatotoxicidad por sobredosis) [1-4].

Más mejoras en los 1990s. La composición de algunas preparaciones que contienen analgésicos se han ido simplificando, por ejemplo han ido desapareciendo gradualmente la fenacetina [5]; los barbitúricos [6, 7]; el butalbital [8]; los derivados de la quinina [9]; y se eliminó el bromuro de un producto [10, 11, 12]. Vale la pena notar que en algunos casos estos cambios consistieron en cambiar un producto por otro considerado como menos dañino (por ejemplo el paracetamol ha reemplazado a la fenacetina).

La era de la agencia de medicamentos francesa: malas combinaciones de analgésicos están todavía en el mercado. En el mercado francés siguen habiendo combinaciones de analgésicos con tres o cuatro sustancias activas, a veces con permisos de autorización que datan de varias décadas. Se sabe que estas combinaciones tienen un balance riesgo-beneficio negativo, principalmente porque los efectos adversos se suman, por las interacciones de medicamentos, y por los riesgos asociados a la ingesta de otras preparaciones con las mismas sustancias.

Hay varios productos obsoletos que todavía están disponibles en el mercado, tales como el polvo de belladona combinado con codeína, cafeína con paracetamol, y polvo de opio combinado con paracetamol y codeína. La cafeína está por todos lados a pesar de que no se haya comprobado que tenga efectos analgésicos y existe el riesgo de que produzca excitación excesiva y de que tenga efecto

anorexígeno [13]. Hay ejemplos de productos que contienen cafeína combinada con aspirina y paracetamol; aspirina y reina de la pradera (*Filipéndula maría*); paracetamol y codeína; paracetamol y dextropropoxifeno; aspirina y codeína; y un producto homeopático que contiene tintura de belladona y otras sustancias combinadas con dosis estándar de aspirina y cafeína.

Estas mezclas tienen varios inconvenientes, incluyendo el riesgo de que se sumen las reacciones adversas y las interacciones; diferente situación en cuanto a su regulación; riesgos de interactuar con complementos dietéticos (en particular con el alcohol y la cafeína); varios nombres comerciales que tienen poca relación con la naturaleza de los componentes; y los paquetes en donde se comercializan tienen poca información (la denominación común internacional o DCI está en letra pequeña en un lado de la caja pero no en los blisters); y los folletos de información para el consumidor contienen información incoherente (a).

La agencia francesa de regulación parece ignorar estos hechos, y no hace nada para retirar estas mezclas del mercado.

Medidas europeas que se aplicarán en Francia. La directriz europea 2004/27/EC estipula que las combinaciones en dosis fijas de más de tres sustancias activas tienen que mencionar los DCIs de los tres productos en los envoltorios externos y en los internos [14]. Además, quizás la nueva obligación de que los folletos informativos se prueben en paneles de usuarios potenciales pondrá todavía más en evidencia la incoherencia de estas mezclas.

Notas

- a. Estas combinaciones pueden contribuir a que haya inconsistencias en los folletos de información al paciente. Por ejemplo, la sección de Precauciones del folleto de Prontalgine específica "este medicamento puede causar insomnio y no debe tomarse al final del día", mientras que en la sección de Conducir y uso de maquinaria se llama la atención sobre el riesgo de mareos.

Referencias

1. Ministère de la Santé - Direction de la Pharmacie et du Médicament. "Synthèse des décisions prises sur les antalgiques", January 1982:3 pages.
2. Prescrire Rédaction. "Modifications de formules", *Rev Prescrire* 1982;2(12):7-8.
3. Prescrire Rédaction. "Quelques notes sur... Les changements de formules antalgiques", *Rev Prescrire* 1982;2(13):3.
4. Prescrire Rédaction. "Modifications de formules", *Rev Prescrire* 1982;2(14):4.
5. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Sédaspir", *Rev Prescrire* 1989;9(85):200.
6. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Céquinyll", *Rev Prescrire* 1993;13(132):454.
7. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Prontalgine", *Rev Prescrire* 1993;13(130):327.

8. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Optalidon", *Rev Prescrire* 1991; II(103):16.
9. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Cequinyr", *Rev Prescrire* 1999;19(197):515.
10. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Prontalgine", *Rev Prescrire* 1998;18(188):672.
11. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Céphyl", *Rev Prescrire* 1999;19(193):198.
12. Prescrire Rédaction. "Changement de composition: Polypirine", *Rev Prescrire* 1999;19(198):595.
13. "Caffeine", in: "Martindale - The complete drug reference 34^o ed", *The Pharmaceutical Press*, London 2005:782-784.
14. Prescrire Editorial Staff. "Medicines In Europe: the most important changes in the new legislation", available free at <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeSynthes e2En.php>

Recomiendan

GUÍAS DE DETECCIÓN PARA MUJERES EXPUESTAS A DES IN ÚTERO (*Screening guidelines for women exposed to DES in utero*) *Traducido por Martín Cañás*

El 9 de junio de 2005 el Consejo Nacional de Salud e Investigación Médica (NH&MRC, por sus siglas en inglés) aprobó nuevas guías: "Investigación para la prevención del cáncer cervical: Guía para el manejo de mujeres asintomáticas con anomalías halladas en programas de detección". Estas guías contienen una sección concerniente a las mujeres expuestas a dietilestilbestrol (DES) in útero. Las guías informan que a las mujeres con exposición a DES se les debe ofrecer un tamizaje citológico y colposcopias anuales tanto del cuello como de la vagina. Los lectores de la Guía son remitidos al sitio web del NSW Health donde se puede encontrar más información acerca del DES.

Se puede acceder a las guías Screening to Prevent Cervical Cancer: Guidelines for the Management of Asymptomatic Women with Screen Detected Abnormalities, desde la siguiente dirección:
<http://www7.health.gov.au/nhmrc/publications/synopses/wh39syn.htm>

Con anterioridad el ADRAC publicó información de los riesgos asociados con la exposición al DES.[1]

Referencias:

1. ADRAC. The legacy of diethylstilboestrol (DES) from the 50s and 60s. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2004;23:10.

[N.E.: Para ver la información publicada por el ADRAC ver la nota "La herencia del dietilestilbestrol (DES) de los 50s y 60s" en la Sección Advierten del *Boletín Fármacos* 7(4)]

INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TUMORAL ALFA (ANTI-TNF ALFA): NUEVAS MEDIDAS PARA PREVENIR LA ACTIVACIÓN DE TUBERCULOSIS LATENTE. FRANCIA (*Anti-TNF alpha products. New measures to prevent activation of latent tuberculosis. France*) *WHO Pharm News* 2005;4 *Traducido por Martín Cañás*

La Agencia del Medicamento francesa (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, AFSSAPS, por sus siglas en francés), recomendó nuevas medidas para prevenir y tratar cualquier activación de tuberculosis latente que pueda desarrollarse durante el tratamiento con productos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF alfa). La advertencia incluye a etanercept (Enbrel de Wyeth) y adalimumab (Humira de Abbott), ambos disponibles en el mercado francés. Según la información, los pacientes deben realizarse una prueba dérmica para tuberculosis (TB) antes de iniciar el tratamiento con anti-TNF y durante el tratamiento si aparecieran síntomas de TB. Los pacientes que tengan una reacción de tuberculina mayor de 5 mm deben recibir tratamiento (antes se aconsejaba cuando la reacción era de 10 mm). La agencia aconseja que para tratar los casos de TB se utilice una dosis mayor de isoniazida (5 mg/kg/día en lugar de la dosis de 4 mg/kg/día recomendada anteriormente). Sin embargo, si se administra rifampicina, la dosis de isoniazida debe seguir siendo de 4mg/kg/día.

Referencia:

AFSSAPS, 26 July 2005
(<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/10/tnf/reco.pdf>)

Ética y Derecho

BRASIL: PROMOTORES DE LABORATORIOS ENTREGAN MEDICAMENTOS A PACIENTES

Resumido de: Flávia Mantovani, *Folha de São Paulo* (Brasil), 13 de septiembre de 2005

Publicistas del laboratorio farmacéutico Eurofarma están distribuyendo muestras gratis de medicamentos directamente a los consumidores. La práctica es contraria a la resolución de Anvisa (Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria) que establece que esas muestras deben ser proporcionadas “exclusivamente a los profesionales de salud habilitados para prescribir o proveer”, tales productos, (médicos, farmacéuticos, veterinarios y dentistas).

De acuerdo con Maria José Fagundes, Gerente de monitoreo y fiscalización de la publicidad de Anvisa, el procedimiento es “totalmente ilegal”. “Solo el médico puede distribuir la muestra. La relación tiene que ser entre él y el paciente, no puede haber nadie de intermediario”.

El esquema funciona de la siguiente manera: en la caja de las muestras que distribuyen a los médicos, promotores colocan etiquetas con la frase “economice un 30 % mensualmente” y números de teléfonos celulares. Después de recibir del médico los medicamentos, el paciente puede llamar y pedir el descuento. El representante del laboratorio explicó, entonces, que ese descuento es dado en la forma de más cajas con muestras gratis, entregadas a la persona cuando se comprueba que compró en la farmacia una caja nueva de medicamentos por el precio de mercado.

Según Roberto Dávila, corregidor del CFM (Consejo Federal de Medicina), se reunirá con Anvisa para discutir el asedio de la industria farmacéutica y comenzará a orientar a los médicos sobre la cuestión.

El Director del área de prescripción de Eurofarma, Júlio César Gagliardi, dijo que la empresa no conoce y no orienta a los promotores a realizar el procedimiento. Según Gérson Nunes, Gerente distrital de Eurofarma en Pelotas, la orientación de la empresa es que las muestras gratis sean entregadas “estrictamente en el consultorio del médico o mediante solicitud médica”. En cuanto a las etiquetas en las cajas de las muestras, afirmó que son entregadas por los publicistas únicamente a los médicos.

REINO UNIDO: PFIZER MANTIENE LA PATENTE DE ATORVASTATINA HASTA 2011

Resumido de: *El Mundo* (España), 14 de octubre de 2005

Una decisión del Tribunal de Justicia británico permitirá al gigante de la industria farmacéutica Pfizer mantener la patente de uno de sus fármacos estrella contra el colesterol, la atorvastatina, hasta el año 2011 en aquel país. El fallo frena las intenciones de otro laboratorio indio que pretendía

comercializar un genérico con los mismos ingredientes antes de esa fecha.

La sentencia prohíbe al fabricante indio, Ranbaxy, introducir en el Reino Unido una versión genérica de esta estatina antes de la fecha en que expira la patente de Pfizer, en 2011.

Lipitor, cuyo principio activo es la atorvastatina, vendió el año pasado más de 10.000 millones de euros en todo el mundo, la mitad de ellos en EE.UU., otro de los países en los que se espera una decisión judicial sobre patentes en los próximos meses. Sin embargo, la sentencia británica no permite augurar que la respuesta en los tribunales de EE.UU. vaya a ser la misma, teniendo en cuenta que ambos países se rigen por normas de patentes diferentes.

Para el gigante farmacéutico, por su parte, esta victoria en los tribunales supone un respiro en la carrera de patentes que deberá afrontar próximamente, cuando empiecen a expirar las de otros “mega-productos”, como Norvasc, contra la hipertensión arterial; el antidepresivo Zoloft o el antibiótico Zithromax.

De momento, esta decisión judicial en el Reino Unido (que Ranbaxy ha anunciado que va a recurrir) ha sido recibida en los mercados internacionales con subidas para los valores de Pfizer, cuyos máximos directivos también se han felicitado. “Es una victoria muy importante no sólo para nosotros, sino también para todos los innovadores que persiguen descubrimientos médicos de riesgo elevado que benefician a generaciones de pacientes, actuales y futuras”, ha dicho Hank McKinnell, Presidente mundial del laboratorio.

EE.UU.: GUÍA PARA LA PUBLICIDAD DIRIGIDA A LOS USUARIOS

PhRMA (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America)

Agosto 2005 (entrará en vigencia en enero de 2006)

Información en:

<http://www.phrma.org/mediaroom/press/releases/02.08.2005.1195.cfm>

Guía disponible en:

<http://www.phrma.org/publications/policy/admin/2005-08-02.1194.pdf> (10 pág.)

Los puntos más importantes de la Guía son:

- Las compañías deben presentar todos los anuncios publicitarios televisivos dirigidos al consumidor a la FDA antes de que se emitan por la televisión.
- Los anuncios televisivos dirigidos al consumidor que identifican un producto por su nombre deben indicar claramente las condiciones de salud para las cuales está

- aprobada la medicina y los riesgos mayores que están asociados con el medicamento que se anuncia.
- Los anuncios televisivos dirigidos al consumidor así como los anuncios impresos deben estar diseñados de tal manera que presenten una posición balanceada de los beneficios y riesgos asociados con la medicina que se dispensa por receta. Específicamente, los riesgos y la información sobre seguridad del medicamento en los anuncios televisivos dirigidos al consumidor deben ser claros, expresados en un lenguaje que se entienda fácilmente, sin que aparezcan elementos que distraen del contenido de la comunicación, y de tal forma que apoye un diálogo responsable entre los pacientes y los profesionales de la atención médica.
 - Las compañías deben utilizar una cantidad adecuada de tiempo para educar a los profesionales de la salud sobre los nuevos medicamentos o las indicaciones terapéuticas antes de empezar la primera campaña publicitaria dirigida a los usuarios. Al decidir cuanto es “un tiempo adecuado”, las compañías deben considerar la importancia de informar a los pacientes de una nueva medicina, la complejidad de determinar el riesgo/beneficio, y el conocimiento de los profesionales de la salud de la condición que se va a tratar tratando.

LA CONFERENCIA GENERAL DE LA UNESCO ADOPTÓ UNA DECLARACIÓN UNIVERSAL SOBRE BIOÉTICA Y DERECHOS HUMANOS

El 19 de octubre de 2005 se reunió la Conferencia General de la UNESCO en París para celebrar su 33ª sesión y adoptó la *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*. El texto, que fue adoptado por aclamación, “trata sobre temas éticos de medicina, biología y tecnologías asociadas para los seres humanos, teniendo en consideración sus dimensiones sociales, legales y ambientales.” La Declaración responde a una necesidad genuina que es cada vez mayor de estándares éticos internacionales. Esta necesidad se debe a la proliferación de prácticas que van más allá de las fronteras nacionales, que con frecuencia carecen de un marco regulador: proyectos de investigación bioética que se hacen simultáneamente en varios países; la importación y exportación de embriones, células madre, órganos, tejidos, células; y la transferencia internacional muestras de tejidos y DNA y de datos genéticos.

El texto adoptado presenta un marco coherente de principios y procedimientos que pueden guiar a los Estados Miembros para desarrollar políticas nacionales, legislación y códigos de ética. En aquellos sitios en donde no existan estos marcos de ética, la Declaración puede ser muy útil para facilitar y ayudar en rellenar este vacío. Aunque cada Estado debe producir los textos legales e instrumentos que sean coherentes con su cultura y tradición, el marco general propuesto por la Declaración puede ayudar a globalizar la ética ahora que también se están globalizando las ciencias.

El texto completo de la Declaración se puede consultar en:

http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=1883&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

ENSAYOS CLÍNICOS, INDUSTRIA FARMACÉUTICA Y PRÁCTICA CLÍNICA

Víctor Peralta

Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra 2005;13(4)

Disponible en:

http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/bj/textos/Bjt_v13n4.pdf

Los médicos y la industria farmacéutica comparten el objetivo del progreso en el conocimiento científico. Sin embargo, el principal interés del médico es proporcionar a sus pacientes el mejor tratamiento posible, mientras que el principal interés de la industria es vender su producto.

El presente trabajo tiene como objetivo revisar los sesgos potenciales de los estudios subvencionados por la industria. En primer lugar se revisan las limitaciones de los ensayos clínicos en general y los sesgos específicos de los ensayos subvencionados por la industria. Posteriormente, se revisan los sesgos en la diseminación de los resultados y su influencia en práctica clínica, y por último, se proponen algunos mecanismos para evitar los sesgos de la industria en la práctica clínica. Para ilustrar todos estos problemas, se utilizan principalmente ejemplos de la psicofarmacología, aunque estos problemas son comunes a los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos desarrollados por la industria en otras áreas de la medicina.

LA PATRONAL FARMACÉUTICA MUNDIAL HACE PÚBLICOS LOS DATOS DE ENSAYOS CLÍNICOS

Resumido de: Jorge Álvarez, *El Global* (España), 28 de septiembre de 2005

Si bien hasta la fecha había iniciativas de compañías concretas, la patronal de la industria farmacéutica mundial, la Ifpma (por sus siglas en inglés), ha lanzado un nuevo portal, www.ifpma.org/clinicaltrials, en el que se hacen públicos los datos de los ensayos clínicos de medicamentos en todo el mundo.

El portal permite disponer de dos tipos de información. Una es el listado de pruebas clínicas en proceso que ofrece información básica como el título, descripción, fase de la prueba y finalidad, entre otros datos. La otra categoría amplía la información sobre los resultados de las pruebas clínicas terminadas, que están disponibles en un formato estándar, no promocional y de resumen en varias bases de datos on line.

El resultado final está basado en el trabajo realizado en el Reino Unido por la patronal farmacéutica local (ABPI), que ya había comenzado un registro similar al que ahora se

lanza, sumado a iniciativas anteriores de varias farmacéuticas. Entre las compañías que han seguido este camino se encuentran la estadounidense Eli Lilly, la británica GlaxoSmithKline (GSK), la suiza Roche y la también helvética Novartis.

[N.E.: Se pueden consultar los estándares de la OMS en la nota "Iniciativa de la OMS para el registro de ensayos clínicos" en la Sección Ética y derecho del *Boletín Fármacos* 8(4). Para información sobre las publicaciones de algunas empresas farmacéuticas ver: "Bayer y Boehringer Ingelheim publicarán sus ensayos clínicos en Internet", en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 8(4); "Roche hace público en Internet su registro de ensayos clínicos y la base de datos de resultados", en la Sección Noticias de la industria del *Boletín Fármacos* 8(3); y "Acceso a la información sobre ensayos clínicos de la industria farmacéutica", en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 8(2)]

LABORATORIOS MULTADOS POR FRAUDE Y BOICOT

Editado de: La farmacéutica GlaxoSmithKline paga 123 millones por un fraude, *Agence France Presse*, 21 de septiembre de 2005; Sero no admite haber cometido fraude y paga 587 millones en el país, *Cinco Días* (España), 18 de octubre de 2005; Multan a laboratorios, *Pograma Infosalud* (Argentina), 13 de octubre de 2005; Multados 20 laboratorios brasileños por sabotear fármacos genéricos, *Diario Médico* (España), 19 de octubre de 2005

La farmacéutica GlaxoSmithKline pagó US\$150 millones por subir de modo fraudulento los precios de dos medicamentos en EE.UU.; la farmacéutica suiza Sero no ha acordado el pago de US\$704 millones con la justicia estadounidense por la promoción ilegal de un fármaco; y las autoridades antimonopolio de Brasil han multado a 20 laboratorios por boicotear la entrada de medicamentos genéricos en el país.

Aumento de precios de GlaxoSmithKline

La farmacéutica GlaxoSmithKline pagó US\$150 millones (unos 123 millones de euros) para terminar con un proceso judicial abierto contra ella en EE.UU. por subir de modo fraudulento los precios de dos medicamentos cuyo coste era luego reembolsado a los pacientes por el Gobierno.

El Zofran (ondansetrón) y el Kytril (granisetrón) ayudan a evitar el vómito en tratamientos de radioterapia contra el cáncer. Su promoción y venta a precios artificialmente elevados violaba la ley sobre reclamaciones falsas, informó el Departamento de Justicia. "Seguiremos persiguiendo vigorosamente estos esquemas de fraude para dejar claro que no se tolerarán las prácticas de precios artificialmente altos para lucro indebido de laboratorios y médicos, a expensas de los programas de salud pública para pobres y minusválidos", detalla el informe.

Sero no admite haber cometido fraude

La farmacéutica suiza Sero no ha acordado el pago de US\$704 millones (cerca de 587 millones de euros) con la justicia estadounidense para terminar con las acusaciones de promoción ilegal de su fármaco contra el sida, Serostim.

El Departamento de Justicia de EE.UU. informó que la compañía ha acordado declararse culpable y terminar así con las demandas abiertas por la vía civil y penal. El Fiscal general Alberto González explicó que Sero no ha llevado a cabo acciones ilegales de promoción de su fármaco Serostim entre 1996 y 2004. "Sero no abusó del sistema de aprobación de medicamentos y dio prioridad a su deseo de vender más fármacos sobre el interés de los pacientes", dijo.

La empresa indujo a los médicos a recomendar el uso de su fármaco basándose en estudios que no habían sido reconocidos por la FDA. El pasado mes de abril cuatro ejecutivos de Sero no fueron acusados de proveer a doctores de estos estudios para prescribir Serostim.

Serostim es una hormona del crecimiento aprobada por la FDA para tratar síntomas de debilidad física en pacientes con sida. El medicamento se toma en tratamientos que duran 12 semanas lo que supone para el paciente un coste cercano a los US\$21.000, informó el Departamento de Justicia de EE.UU.

El laboratorio será excluido de los programas sanitarios estadounidenses durante cinco años y sus divisiones en el país estarán sujetas a un férreo control por parte de las autoridades, dijo González. El fiscal denunció que la compañía había logrado más de US\$90 millones durante el periodo en el que ha llevado a cabo la promoción ilegal del fármaco.

Brasil: 20 laboratorios multados

Las autoridades antimonopolio de Brasil han multado a 20 laboratorios por boicotear la entrada de medicamentos genéricos en el país. La sanción ha sido impuesta por el Consejo Administrativo de Defensa Económica, que consideró que los laboratorios incurrieron en la formación de un cártel en 1999, al acordar una estrategia para impedir la entrada de los genéricos en el país, según una denuncia del Consejo Regional de Farmacia del Distrito Federal.

El órgano antimonopolio ordenó que el laboratorio Janssen-Cilag, considerado líder del cártel, pague una multa equivalente al 2% de su facturación de 1998, ya que este laboratorio fue el organizador de las reuniones para formar una avanzada contra los medicamentos genéricos de bajo costo. Para los otros 19 laboratorios la multa será del 1%.

Los demás laboratorios multados son: Abbott, Ely Lilly, Schering Plough, Roche, Pharmacia, Biosintética, Bristol-Myers Squibb, Aventis Pharma, Bayer, Eurofarma, Akzo Nobel, Glaxo Wellcome, MSD, Astra Zéneca, Boehringer Ingelheim, Aventis Behring, Sanofi-Synthelabo, Wyeth-Whitehall y Byk Química.

LAPORTE: “LAS FARMACÉUTICAS, A VECES, SE INVENTAN LA ENFERMEDAD SIN QUE EXISTA”

Resumida de: Mariola Riera, *Prensa Asturiana* (España), 11 de noviembre de 2005

Joan Ramon Laporte, catedrático de Farmacología de la Universidad Autónoma de Barcelona, cuestionó en Avilés, con motivo de las segundas jornadas sobre uso racional del medicamento organizadas en el Hospital San Agustín, los procedimientos de la industria para introducir nuevos medicamentos en el mercado y criticó la falta de mecanismos de control. “Los problemas se descubren tras caducar las patentes”, dijo.

Las prácticas de la industria farmacéutica son, según expuso el experto, uno de los obstáculos para gestionar una adecuada prescripción de medicamentos y, por extensión, para contener el gasto. Durante el coloquio, el catedrático se refirió a la poderosa influencia de las compañías y los cambios de sus vías de comercialización: “Un fenómeno nuevo es que muchas asociaciones de enfermos se financian con recursos que les suministran las industrias farmacéuticas».

Laporte comenzó criticando los mecanismos del Sistema Nacional de Salud (SNS) para aceptar nuevos fármacos. Calificó de “ignorante” la legislación por carecer de controles para detectar si en el mercado ya existe algo mejor que lo que pretende vender la industria. Y añadió: “La información que aportan los ensayos clínicos es poco representativa, es necesario conocer la eficacia”.

El catedrático, conocido por la lucha que mantuvo para la retirada del fármaco Vioxx por sus efectos nocivos, hizo referencia a los “fallos” del SNS para comunicar cualquier problema con un medicamento y a los retrasos para detectarlos. “Cuando caducan las patentes es cuando se descubren los problemas del medicamento”, apostilló.

Joan Ramon Laporte defendió la selección de fármacos como una vía no solo para lograr una buena gestión de la prescripción, sino también para ahorrar. “No es un ejercicio de austeridad, sino de inteligencia clínica: definir el problema del paciente y apostar por el medicamento adecuado”.

Puso el ejemplo del Hospital Valle de Hebron: “Trabajamos con menos de 400 medicamentos y nos arreglamos. El 99,4% del gasto corresponde a fármacos de la selección. Si alguien necesita prescribir uno distinto, puede, pero ha de justificarlo”. Y abogó por que los médicos rompan lastres con la industria farmacéutica: “Ha llegado un punto en el que nos tenemos que movilizar. Decir que no queremos regalos de las empresas, ni que nos inviten a viajes para congresos ni que nos paguen cursos de formación. Es el SNS el que tiene que pagar nuestra formación continuada, a la que no dedica nada”.

TRAS EL SEGUNDO JUICIO, EL “CASO VIOXX” EMPIEZA DE NUEVO

Resumido de: Isabel Espiño, *El Mundo* (España), 7 de noviembre de 2005

Merck ha respirado aliviado tras ganar el segundo caso contra su medicamento Vioxx (rofecoxib), sobre todo después de la derrota millonaria que sufrió en el primero. Sin embargo, a la compañía aún le quedan miles de demandas que lidiar. El nuevo veredicto puede frenar la cantidad de demandas contra la compañía, aunque los expertos creen que todavía es pronto para saber como evolucionaran los demás casos.

Tan solo la juez que se ha ocupado de este litigio, Carol E. Higbee, está revisando más de 2.900 demandas contra la compañía. Y según reconoció en rueda de prensa Kenneth Frazier, Vicepresidente y consejero delegado de Merck Sharp & Dohme, se enfrentan a unas 7.000 demandas de pacientes o familiares que asocian sus problemas de salud al consumo del fármaco Vioxx.

El primer juicio, una mujer que culpaba al medicamento de la muerte de su esposo, se saldó con una condena millonaria para la farmacéutica (más de 210 millones de euros). En el segundo “caso Vioxx”, el demandante, Frederick Humeston, de 60 años, no logró convencer al jurado de que el infarto que sufrió en 2001 se debía al consumo del fármaco. Además, los miembros del jurado no creyeron que la compañía hubiese ocultado información sobre la seguridad de su producto.

Menos demandas y estrategia confirmada

Pero lo cierto es que algunos expertos legales opinan que este segundo juicio puede disuadir a algunos abogados de presentar demandas, en especial en aquellos casos “difíciles”. Por ejemplo, en los que pacientes hayan consumido el fármaco durante poco tiempo (como sucedió con Humeston, que solo había tomado el medicamento durante dos meses), según *The New York Times*.

Los analistas opinan que con solo dos juicios (sobre todo, teniendo en cuenta que sus veredictos son opuestos) es pronto para ver como se zanjarán las demás demandas y habrá que esperar a ver que sucede con otros litigios antes de empezar a hablar de una tendencia.

Pero por lo pronto, la sentencia del pasado jueves sirve para respaldar la estrategia de la compañía, que ha decidido pelear caso por caso en los tribunales todas las demandas contra su producto en lugar de llegar a acuerdos amplios. “Habrá otros juicios a Vioxx y nosotros los defenderemos vigorosamente uno a uno a lo largo de los próximos años”, ha señalado Frazier en un comunicado.

El futuro de Vioxx todavía no está claro. Ni siquiera se sabe si seguirá fuera del mercado, ya que según señaló Frazier en la rueda de prensa la compañía está valorando con las autoridades sanitarias la vuelta del fármaco al mercado.

Las claves de la primera sentencia favorable a Vioxx

A pesar de que ambos casos compartieron pruebas e, incluso, testigos, algunas diferencias entre los demandantes y la habilidad de los abogados explican dos veredictos tan opuestos.

El abogado vencedor del primer caso, Michael Lanier, se ha apresurado a recordar que su sonora victoria puede haber dado la falsa impresión de que derrotar a Merck Sharp & Dohme es fácil. “Es duro, muy duro”, ha comentado a The New York Times.

Pero el segundo caso parecía menos claro. Para empezar, porque el demandante solo había tomado el medicamento durante dos meses. Robert Ernst lo había consumido durante ocho. El estudio que registró los problemas con Vioxx y que llevó a su retirada mundial no detectó problemas con el fármaco hasta pasados 18 meses, así que se ha considerado que los problemas del medicamento se producen si se toma durante mucho tiempo.

Además, mientras que el fallecido Robert Ernst era un hombre sano (triatleta a sus 59 años) los abogados de Merck han hecho hincapié en que Humeston presentaba otros factores de riesgo coronario, como estrés y ansiedad.

El abogado del demandante, Christopher Seeger, en declaraciones recogidas por The Wall Street Journal afirmó que “Durante meses, voy a estar analizando el modo en que he llevado este caso”. Esta parece haber sido otra de las claves de los veredictos opuestos.

Los juristas de Merck parecen haber aprendido de los errores que tuvo la defensa en el “caso Ernst”. Entonces, fueron acusados de utilizar un lenguaje muy complicado y de que no habían conseguido llegar a los miembros del jurado. De hecho, muchos reconocieron que no habían entendido nada de lo que dijeron los defensores de la compañía.

Otra de las estrategias que les han funcionado a estos letrados es atacar directamente al demandante (han llegado a cuestionar que Humeston estuviese tomando Vioxx en el momento de su infarto).

Además, los abogados de Merck han conseguido que los miembros del jurado no diesen importancia a los documentos internos de la compañía en los que algunos científicos hablaban de los posibles riesgos de su producto. Paradójicamente, uno de esos documentos internos fue lo que fijó la millonaria condena del primer “caso Vioxx”. Pero en este caso los miembros del jurado no le han dado importancia. Así lo reflejan declaraciones de Heintz recogidas por The Wall Street Journal: “La medicina es negocio. Si yo tuviese un negocio calcularía qué pérdidas puede suponer uno de mis grandes productos. Esto va de hacer dinero. Merck no hace esto porque sean hippies”.

[N.E.: El rofecoxib (Vioxx) se retiró en septiembre de 2004. Se puede consultar: “Retiro del rofecoxib (Vioxx)” en la Sección Reportes Breves del *Boletín Fármacos* 7(5); “Las

secuelas del rofecoxib” en la Sección Investigaciones del *Boletín Fármacos* 8(2); “Inhibidores selectivos de la COX-2: advertencias de uso. Unión Europea Y Canadá” en la Sección Advierten, apartado Cambios en la rotulación del *Boletín Fármacos* 8(4); “En EE.UU. arrancan los juicios a Vioxx” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 8(4)]

2004: MENTIRAS Y MENTIRAS INFAMES (2004: Lies and damned lies)

Rev Prescrire 2005;25(259):191

Traducido por Nùria Homedes

[N.E.: Prescrire creó una red para vigilar a los visitantes médicos (Medical Representative Monitoring Network) y este es uno de sus informes anuales. Su contenido se puede consultar en la Sección Reportes Breves de esta edición del *Boletín Fármacos*]

CONEJITOS DE INDIA HUMANOS PAGAN POR REGLAMENTACIONES POCO EXIGENTES DE LA FDA (Human guinea pigs pay for lax fda rules)

Evans D, Smith M y Willen L, *The Seattle Times*, 6 de noviembre de 2005 (Bloomberg News)

Traducido por Víctor Arellano (*Angelav Traducciones*)

Oscar Cabanerio espera ser atendido en un centro experimental de ensayos clínicos en Miami desde las 7:30am. Este inmigrante indocumentado de 41 años de edad dice que precisa desesperadamente conseguir dinero para enviar a su familia en Venezuela.

Más de 70 personas colman la sala de recepción amueblada con hileras de sillas de plástico azules fijadas al suelo. Cabanerio es uno de los muchos asiduos concurrentes al centro de pruebas de SFBC International que, con 675 camas, es el mayor sitio de pruebas de fármacos con fines de lucro de EE.UU.

En todo los EE.UU., 3,7 millones de personas se presentaron para participar en pruebas de medicamentos patrocinadas por las más importantes empresas farmacéuticas del mundo. Las compañías han tercerizado 75% de dichos ensayos a centros como SFBC, líder en una industria que mueve US\$14.000 millones.

Al mismo tiempo, la Food and Drug Administration de EE.UU. transfirió muchas de sus responsabilidades de supervisión de la seguridad de estos ensayos a empresas privadas contratadas conocidas como juntas de revisión institucionales (Institutional Review Boards IRBs), que también son financiadas por empresas farmacéuticas.

De este modo, la industria de fármacos paga a las personas que se someten a las pruebas y a la mayoría de los que regulan dichos ensayos. Y esta combinación a veces suele ser fatal.

“El problema fundamental es el sistema que permite que los inversores controlen la evaluación de sus propios productos” – dice Marcia Angell, editora en jefe de *New England Journal of Medicine* en 1999 y 2000. “La supervisión de ensayos clínicos es demasiado importante como para que quede en manos de empresas farmacéuticas y sus agentes.”

La mayor parte de las personas que hacen cola en el SFBC para “alquilar” sus cuerpos a investigadores médicos son inmigrantes pobres de América latina atraídos por este centro de pruebas de cinco pisos en un motel Holiday Inn que fue convertido.

En su interior, la pintura marrón y el piso de linóleo están gastados y agujereados. Un baño con baldosas blancas rotas huele a orina; su piso está lleno de barro y toallas de papel usadas. Los voluntarios, que se supone son individuos sanos, esperan ganar dinero ingiriendo medicamentos que pueden enfermarlos. Son los conejillos de India en quienes las grandes industrias farmacéuticas experimentan los productos esperando que se conviertan en medicinas de gran venta.

Cabanerio, con título de diseño mecánico obtenido en una escuela técnica, comenta que emigró de Venezuela porque perdió su empleo de administrador sindical, y afirma que su último recurso es recurrir a SFBC. “Estoy en aprietos” -dice Cabanerio en castellano. “Necesito el dinero.”

Pocos médicos cuestionan que las pruebas de medicamentos en seres humanos son necesarias. Con ninguna cantidad de experimentos de laboratorio en ratas se podrá comprobar con seguridad en qué medida un producto químico afecta a las personas. Con la ayuda de los ensayos en seres humanos, los fabricantes de medicamentos pudieron desarrollar antibióticos capaces de curar infecciones peligrosas y tratamientos revolucionarios para enfermedades como el cáncer y el sida.

Estas historias de sucesos médicos enmascaran una industria de ensayos clínicos de medicamentos pobremente reglamentada y plagada de conflictos de intereses. Año tras año se afecta la salud de los participantes o estos mueren.

Los voluntarios a veces ignoran las disposiciones que exigen que los sujetos eviten el consumo de alcohol y narcóticos, y participen en un solo estudio por vez, y ese desconocimiento los pone en riesgo y afecta los resultados de la prueba.

Los documentos que firman los voluntarios dando su consentimiento para participar en los ensayos clínicos - algunos de los cuales aclaran que los participantes pueden morir en el ensayo- están escritos en un lenguaje oscuro y complicado. Muchos voluntarios manifestaron en entrevistas que los leyeron someramente.

Ken Goodman, director del Programa de Bioética de la Universidad de Miami, dijo que las empresas farmacéuticas eluden su responsabilidad de desarrollar con seguridad medicinas usando para sus experimentos personas desesperadas y de bajos recursos.

“El entorno es chocante”, dice Goodman, después de pasar 90 minutos en la sala de espera del centro de Miami de SFBC, que es también la sede central de la empresa. “A uno se le abren los ojos. Cada una de esas personas tal vez debería izar una bandera roja. Si estos auténticos negocios de reclutamiento de sujetos humanos son la norma en el país, entonces nuestro sistema enfrenta un serio problema”.

Las empresas farmacéuticas se distancian de los experimentos en humanos al tercerizar la mayoría de los ensayos a centros privados a lo largo de todo EE.UU. y el mundo -declara Daniel Federman, médico y decano senior de Harvard Medical School de Boston.

La FDA, principal agencia federal que se ocupa de las políticas de seguridad sobre ensayos experimentales de medicamentos en seres humanos, firmó contratos con una red de empresas privadas y grupos llamados juntas de revisión institucionales (IRBs) delegando gran parte de su responsabilidad en el asunto.

Las juntas de revisión que inspeccionan las pruebas que realizan las compañías farmacéuticas actúan con tanto sigilo que muchas veces mantienen en secreto los nombres de sus miembros. Big Pharma financian estas juntas -del mismo modo que los centros de ensayos, que se supone deberían estar reglamentados.

“Problema fundamental”

Las empresas que realizan ensayos clínicos y las que se ocupan de supervisar los experimentos están más motivadas en satisfacer a las empresas farmacéuticas presentando rápidos resultados que en garantizar la seguridad de los participantes o la confiabilidad de los datos, dice Angell, del *New England Journal of Medicine*.

“El problema fundamental es el sistema que permite que los inversores controlen la evaluación de sus propios productos”, comenta ella.

Los jefes ejecutivos de las empresas de fármacos deben ser considerados responsables de cualquier falta de ética en el desarrollo de los estudios, dice Harvard's Federman, que presidió un comité nacional sobre seguridad de ensayos clínicos en 2003. “No es posible exigir estándares éticos, a menos que la compañías que proveen el dinero lo haga”, comenta Federman.

Los directores ejecutivos de 15 empresas farmacéuticas que tercerizan las pruebas con medicamentos a otras firmas - entre ellas SFBC, Pfizer (el mayor fabricante del mundo), Merck & Co. y Johnson & Johnson- decidieron no realizar ningún comentario sobre este asunto.

Arnold Hantman, director ejecutivo de SFBC, dice que su centro cumple correctamente todas las reglamentaciones.

“Nosotros somos muy concientes de nuestra responsabilidad frente a las autoridades reguladoras, los participantes de los ensayos, clientes, empleados y accionistas”, dice Hantman. “Estamos comprometidos en conducir trabajos de

investigación que cumplan totalmente los estándares de las organizaciones normativas y de la industria”.

Falta de supervisión de la tercerización

En los últimos 15 años se intensificó la presión a la que están sometidas las empresas farmacéuticas para desarrollar nuevos medicamentos.

Al enfrentarse con la expiración de patentes de medicamentos de gran venta, como por ejemplo el Prilosec de AstraZeneca, utilizado por decenas de millones de personas que padecen de ardor de estómago y úlceras, Big Pharma han iniciado una frenética carrera en búsqueda de nuevas fuentes de ganancias.

Según el CenterWatch una institución recopiladora de datos sobre ensayos clínicos con sede en Boston cuando, la patente de un medicamento de gran éxito caduca, desaparece un monopolio muy lucrativo. Las empresas generalmente pierden 85% del mercado en un año con la expiración de una patente.

La más antigua e importante empresa que supervisa ensayos clínicos es Western IRB, fundada en 1977 por la endocrinóloga Angela Bowen. WIRB, una compañía con fines de lucro con sede en Olympia (Estado de Washington), es responsable de la protección de los participantes en 17.000 ensayos clínicos que se realizan en EE.UU.

La empresa supervisó ensayos clínicos realizados en California y Georgia en la década del 90. Sus médicos fueron enjuiciados por acciones criminales y terminaron en la cárcel por mentir a la FDA y poner en peligro la vida de los participantes de los ensayos. Ninguna acción judicial se inició contra WIRB. Bowen dice que en los juicios no se identificó ningún problema de seguridad para los participantes. Según Bowen, WIRB intenta visitar cada tres años los lugares donde se llevan a cabo los ensayos.

Los propios registros de cumplimiento de la FDA describen un sistema de regulación tan laxo que permitió que médicos sin escrúpulos -algunos de ellos con títulos falsos- continúen realizando estudios sobre medicamentos en seres humanos durante años, a veces décadas.

Por ejemplo, la Fabre Research Clinic de Houston dirigió ensayos clínicos de medicamentos durante veinte años, aun cuando los inspectores de la FDA habían comprobado que la clínica utilizaba repetidamente, desde 1980, empleados sin título profesional y personas vulnerables. En 2002, la FDA vinculó esa acción delincuente de la clínica con la muerte de un voluntario.

Las juntas de revisión pueden enfrentar evidentes conflictos de intereses. La que supervisa la clínica Fabre la fundó Louis Fabre, el mismo médico que administraba la clínica. Southern IRB, con sede en Miami, supervisa los ensayos que realiza SFBC, y su propietaria es Alison Shamblen, esposa de E. Cooper Shamblen, vicepresidente de operaciones clínicas de SFBC. Ambos Shamblen se negaron a hacer cualquier comentario al respecto.

En 2005, el apoderado de los accionistas de SFBC, sociedad registrada en la U.S. Securities and Exchange Commission, menciona a Lisa Krinsky como presidenta y una de los directores de ensayos médicos, y se refieren a ella 26 veces como doctora. Krinsky, de 42 años, tiene un título del Sparta Medical College in St. Lucia, en el Caribe pero no se graduó en medicina.

Arthur Caplan, director del Center for Bioethics de la University of Pennsylvania en Filadelfia, dice que es un error dejar en manos privadas la supervisión de experimentos de medicamentos en seres humanos.

“Todo esto me da náusea, este proceso de revisión privatizado”, comenta Caplan, de 55 años. “Nunca he visto un anuncio de IRB diciendo: ‘Contrátenos. No podrá encontrar a nadie que haga cumplir los reglamentos con más dedicación que nosotros. En cambio la gente dice, ‘Procesaremos las cosas más rápidamente. Somos eficientes. Sabemos lo que hay que hacer para que usted cumpla con sus fechas límites.’ “

Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), una asociación de comercio y de cabildeo en Washington, D.C., opina que los ensayos de medicamentos en EE.UU. son seguros y están bien supervisados.

PhRMA respondió a esas cuestiones en un documento: “La gran mayoría de los ensayos clínicos llevados a cabo en EE.UU. cumplen con altos estándares éticos. El sistema regulatorio de EE.UU. es el estándar de oro del mundo, y la FDA tiene el mejor record de seguridad de productos”.

Joanne Rhoads, la médica que dirige la Division of Scientific Investigations de la FDA, comentó que esa opinión no es realista.

Según ella, la FDA carece de personal para realizar un estricto control de los ensayos, y agrega que las reglamentaciones de la FDA son insuficientes y se necesita mucha más supervisión. Rhoads señala que “no se puede confiar en el proceso de inspección si se desea garantizar la calidad del sistema. Conozco muchas personas que piensan que esto no es correcto, pero esta es la simple verdad”.

Michael Hensley, un pediatra que fue investigador de la FDA entre 1977 y 1982, dice que en los últimos años la agencia está haciendo mucha menos supervisión de los ensayos clínicos. Además, comenta que los familiares de las personas que murieron o sufrieron lesiones durante los ensayos deben iniciar demandas si desean que se haga responsable de los errores.

“La actuación de la FDA ha sido muy débil”, señala Hensley, actual presidente de Hensley & Pilc, con sede en Chapel Hill, N.C., quien aconseja a las empresas farmacéuticas sobre el cumplimiento de las normas de la FDA. “Hace varios años que la FDA dejó de exigir el cumplimiento de sus disposiciones”.

Centros de ensayos privados

En 1991, el 80% de los ensayos de medicamentos patrocinados por la industria se realizó en facultades de medicina de las universidades. Según el *New England Journal of Medicine*, las propias juntas de supervisión de las universidades se ocupaban de la protección de los participantes.

Actualmente, más del 75% de las pruebas clínicas pagadas por las empresas farmacéuticas se realizan en centros de ensayos privados o consultorios médicos, según CenterWatch.

En documentos de la FDA se informa que en algunos centros los ensayos experimentales sobre medicamentos los realizan personal clínico mal entrenado o sin titulación. Los documentos de los aproximadamente 15.000 centros de EE.UU. son muchas veces incompletos o ilegibles. En California y Texas, el personal clínico, el propio personal administrativo o sus familiares han tomado parte en los ensayos clínicos.

“Pienso que desgraciadamente no se tiene conciencia de la importancia de entrenar al personal que dirige los ensayos” dice Rhoads, quien añade: “Con frecuencia comprobamos que las personas no tienen ningún tipo de calificación, pero con un curso de entrenamiento de un día se auto-certifican como coordinadores de ensayos”. Este personal a menudo conduce el 90% del estudio, y la participación de los médicos es pequeña, puntualiza ella.

Los participantes en los ensayos clínicos que se realizan en Miami comentan abiertamente cómo violaron las normas de SFBC para proteger la integridad de los hallazgos de la investigación. SFBC no permite que un individuo tome parte de dos pruebas clínicas al mismo tiempo.

Steve Simon, un investigador en bioestadística del Children's Mercy Hospital en Kansas City, Mo., explica que cuando voluntarios participan en más de un ensayo clínico simultáneamente, puede ser perjudicial para él y para la propia investigación.

“El hecho de que ninguno de los dos investigadores conozca las interacciones potenciales con el otro ensayo crea dudas sobre la validez científica”, dice Simon, que tiene un doctorado en investigación estadística. “Usted no sabe cómo pueden interactuar esas cosas. Es buscar problemas.”

Hay mejores formas de hacer investigación, señala Greg Koski, el físico que dirigió la oficina federal de Protección de la Investigación con Seres Humanos (Office of Human Research Protection) durante dos años. Koski afirma que los ensayos experimentales deberían estar controlados por un único comité en EE.UU.

La Comisión Nacional Asesora de Bioética sugirió que las discusiones sobre consentimiento informado entre investigadores y participantes fuesen audiograbadas o videograbadas para asegurar que se hicieron correctamente.

La Comisión recomienda además elaborar un sistema de indemnización para aquellas personas que hayan sufrido lesiones asociadas a la investigación y señala que todas las juntas de revisión deberían registrarse con el gobierno federal. Asimismo, opina que los miembros de las juntas deberían recibir entrenamiento en ética de investigación.

Mark Yessian que examinó informes de investigación sobre juntas de revisión durante la última década, como inspector general de la regional Boston del Department of Health and Human Services, sostiene que es necesario realizar cambios.

“La industria farmacéutica trata de lanzar productos al mercado”, dice Yessian, que acaba de jubilarse el último mes. “Nosotros no queremos ser un obstáculo, pero deseamos que todo se haga de una manera balanceada para que los participantes sepan con confianza que hay personas que protegen sus intereses”.

Koski señala que la tarea no será fácil: “No es realmente un problema de 'unas pocas manzanas podridas'. Necesitamos crear un sistema que permita dar mejores manzanas.”

RECOMENDACIONES INADECUADAS PARA MAXIMIZAR LOS BENEFICIOS (*Cash interests taint drug advice*)

Taylor R, Giles J

Nature 2005;437:1070-1071

Traducido y editado por Núria Homedes

Rosie Taylor y Jim Giles publicaron un artículo en *Nature* (2005;437:1070-1071) en donde documentan los conflictos de interés entre los que escriben las guías clínicas y la industria farmacéutica. Las guías clínicas son los documentos que orientan a los médicos a establecer el diagnóstico y tratamiento, y en algunos lugares hay mecanismos que obligan a los médicos a prescribir lo que indica la guía. Desde esta perspectiva, el que ciertos productos se incluyan en una guía clínica es de gran importancia para la industria.

La prestigiosa revista *Nature* estudió más de 200 guías clínicas de todo el mundo que en el 2004 se depositaron en el *National Guideline Clearinghouse* de los EE.UU.. De estas sólo 90, menos de la mitad, mencionaban si los autores de las guías tenían algún conflicto de interés. De estas 90, casi dos terceras partes (59) las habían escrito personas que declaraban tener un conflicto de interés con la industria, y al menos uno de los autores del 10% de las guías tenía acciones en industrias cuyos medicamentos podían incluirse en la guía. Este último conflicto de interés es muy serio porque significa que los autores de estas guías recibirían una compensación económica por incluir ciertos medicamentos en las mismas.

La realidad podría ser todavía peor. El *Center for Science in the Public Interest*, que está ubicado en Washington DC, estudió los conflictos de interés de los autores de una muestra de las guías para la hipertensión que se publicaron

en el 2004. En su estudio, solo un autor declaró tener conflictos de interés con la industria pero cuando se hizo una investigación más detallada se documentó que cuatro autores más tenían conflictos de interés que no habían revelado. Esto nos hace pensar que la situación puede ser mucho peor en el caso de las guías que no declaran si los autores tienen conflictos de interés, que representan más de la mitad en el estudio de *Nature*.

Esta es la misma situación de las revistas científicas. Según Merrill Goozer, son precisamente las revistas que dependen mucho de la industria las que tienen menos interés en que los autores declaren sus conflictos de interés.

Obviamente los productores de guías se defienden diciendo que las metodologías que utilizan evitan la posibilidad de que estos conflictos de interés influyan sobre las guías. Según Taylor y Giles, el problema es que, como ya documentó A. Wazana (*JAMA* 2000;283:373-380), el dinero de la industria tiene un impacto importante en las decisiones de los médicos pero suele actuar a través del inconsciente.

ESTRATEGIAS PARA MANEJAR LOS CONFLICTOS DE INTERÉS: LA COLABORACIÓN COCHRANE (*Management of conflict of interest: the example of the Cochrane Collaboration*)

Revue Prescrire 2005;25(262):467-468

Traducido por Núria Homedes

La Colaboración Cochrane ha establecido normas estrictas para evitar que los conflictos de interés de los revisores interfieran con las revisiones sistemáticas.

La Colaboración Cochrane se creó en 1993 y está bien establecida en 90 países. Esta organización no gubernamental es reconocida internacionalmente por su base de datos de revisiones sistemáticas (*Cochrane Database of Systematic Reviews*), que es una colección de revisiones actualizadas de la efectividad del creciente número de pautas terapéuticas y de estrategias de prevención. Las metodologías que se utilizan son muy estrictas y explícitas [1-3].

El producto más importante de este grupo es la *Cochrane Database of Systematic Reviews* que se publica cuatro veces al año, en CD-ROM y en el internet (a). En los últimos años la Colaboración Cochrane ha obtenido el apoyo de las autoridades de salud de muchos países y regiones (América Central, América del Sur, Australia España, Irlanda, Islandia, Finlandia, Noruega y el Reino Unido). Los profesionales de la salud y los ciudadanos de esos países han podido acceder gratuitamente (financiado por el sector público) a la biblioteca Cochrane a través del internet.

Métodos estrictos y explícitos

Miles de contribuyentes (editores, autores y revisores) participan de forma voluntaria en la producción de revisiones sistemáticas para la Biblioteca Cochrane.

En general, equipos de voluntarios proponen los temas (títulos) de los artículos de revisión a uno de los 50 equipos de editores, los equipos están organizados por temas y entre todos cubren prácticamente todos los campos de la medicina.

Antes de empezar el trabajo, el grupo de voluntarios tiene que decidir con el equipo de editores que les corresponda las intervenciones, los grupos poblacionales y las medidas de efectividad que se van a utilizar. Una vez que se ha definido y aceptado el título, los autores escriben un protocolo explicando como van a analizar los datos. El protocolo debe publicarse en la librería Cochrane antes de que se empiece el trabajo analítico.

Los equipos editoriales retienen la responsabilidad y el derecho de aprobar la publicación en la biblioteca Cochrane de los protocolos y de los artículos de revisión sistemática (y las actualizaciones) de los temas que le corresponden a su equipo.

Las fuentes de financiamiento y los conflictos de interés están claramente identificados para cada revisión

El trabajo del grupo directivo y de la oficina de la Colaboración Cochrane, se financia con las suscripciones a la biblioteca Cochrane.

Conflictos de Interés. Los autores, que algunas veces trabajan gratis, a veces reciben apoyo financiero de diferentes lugares (universidades y agencias de gobierno). Las fuentes de financiamiento y los conflictos de interés siempre se enumeran al final de cada artículo de revisión para Cochrane.

Una sección de la guía Cochrane para elaborar revisiones sistemáticas de las intervenciones (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*) explica como deben manejarse los conflictos de interés [4]. Especifica que "Las revisiones Cochrane deben estar exentas de sesgos reales o aparentes que puedan surgir por haber recibido compensación en dinero o en especie, por hospitalidad, o por subsidios de alguna entidad o individuo que pueda tener interés en los resultados de la revisión. Es política de la Colaboración Cochrane no aceptar financiamiento directo de una sola fuente, cuando el que financia tiene interés en los resultados de la revisión" [4].

Dos estudios de revisión co-financiados por dos compañías farmacéuticas avivaron el debate entorno al conflicto de interés en la Colaboración Cochrane. En 2001 se publicaron en la biblioteca Cochrane dos revisiones, cada una de ellas estudiando la eficacia de un medicamento contra la migraña, y ambas habían sido parcialmente financiadas por Pfizer [5,6]. Una de las revisiones involucraba a eletriptán, un producto de Pfizer [5].

La sección de conflicto de interés de los dos artículos decía que Pfizer era una de las varias fuentes de financiamiento, y resumía los términos del contrato firmado entre la compañía y los investigadores: "Pfizer se compromete a no intervenir durante la preparación de la revisión ni en la publicación de

los resultados, y a otorgar a los autores todos la información publicada y no publicada, y los datos clínicos de todos los pacientes que participaron en los ensayos clínicos de eletriptán [5,6].”

A pesar de la transparencia de este párrafo, algunos miembros de la Colaboración Cochrane expresaron su descontento y oposición a aceptar incluso el financiamiento parcial de las revisiones sistemáticas por las compañías farmacéuticas, su mayor preocupación era mantener la imagen de la Colaboración Cochrane y la credibilidad de sus revisiones [7,8].

No al financiamiento por organizaciones con intereses en los resultados de la revisión

El debate terminó con una consulta a todos los miembros de la Colaboración Cochrane en diciembre de 2003 y enero de 2004 sobre el financiamiento de sus unidades (grupos de autores, grupos de revisión de la Colaboración, etc.) y productos (artículos de revisiones sistemáticas, etc.).

Las normas nuevas que se publicaron en abril de 2004 prohíben que se financien las revisiones Cochrane, o sus actualizaciones, con fondos de compañías con ánimo de lucro que puedan beneficiarse de las conclusiones de la revisión (c) [9].

Las nuevas normas no permiten que estas compañías financien a los grupos que hacen revisiones para la Colaboración Cochrane, o grupos relacionados con ella como el Consumer Collaboration, que incluye a los pacientes involucrados en la elaboración de revisiones sistemáticas (<http://www.cochrane.org/consumers>), el Cancer Collaboration, el Complementary Medicine Field, o el Vaccines Field.

Reconociendo el impacto financiero que las revisiones Cochrane pueden tener para las instituciones de salud pública, las nuevas normas permiten que las revisiones Cochrane las financien gobiernos y organizaciones no gubernamentales. Las empresas comerciales que no tengan conflictos de interés con una revisión Cochrane también pueden apoyar económicamente. Sin embargo, los que financien las revisiones Cochrane no pueden influir en la preparación de la revisión o en su publicación [9].

Arbitraje en situaciones ambiguas

Para resolver situaciones imprevisibles y los problemas con las fuentes de financiamiento, se nombró a un miembro del equipo directivo para que actúe como árbitro de financiamiento. Cuando se requiera el árbitro puede formar y presidir un jurado de tres personas. Una de las primeras tareas de este nuevo sistema de arbitraje fue revisar todas las revisiones Cochrane cuyo financiamiento no seguía las nuevas normas, y decidir si debían eliminarse o no de la biblioteca Cochrane. El árbitro también confirma si el autor de un artículo de revisión sistemática ha sido empleado de la industria farmacéutica o de un productor de equipos médicos.

La nueva política ahora se aplica a todos los que financian los grupos Cochrane que tienen algo que ver en la producción de revisiones sistemáticas (d). Se otorgaron dos años de gracia para que todos los grupos cuyas fuentes de financiamiento no estén de acuerdo con las nuevas normas puedan buscar otras alternativas.

Son pocos los proveedores de información médica para profesionales de la salud o el público en general, ya sean públicos o privados, que tengan una política tan clara en referencia a recibir financiamiento de agencias comerciales. La Colaboración Cochrane es un buen ejemplo de cómo se pueden resolver los conflictos de interés.

Notas

- a. La colaboración Cochrane también produce un registro de ensayos clínicos controlados (The Cochrane Controlled Trials Register), un registro de publicaciones que informan sobre problemas metodológicos de los ensayos clínicos (Cochrane Methodology Register), y un banco de revisiones sistemáticas de estudios metodológicos (Cochrane Database of Methodology Reviews). La biblioteca Cochrane tiene todos los artículos de la Colaboración Cochrane y los de otros tres bancos de artículos de revisión que produce el Centro de Revisiones y Disseminación del Sistema Nacional de Salud Británico (NHS Centre for Reviews and Dissemination) [1]. John Wiley and Sons es el que se encarga de la distribución comercial de la Biblioteca Cochrane en CD-ROM y por internet (<http://www.thecochranelibrary.com>).
- b. La lista de los Grupos de Revisión Cochrane, sus páginas web, los títulos de los protocolos y los artículos de revisión se encuentran en la web de la Colaboración <http://www.cochrane.org/contact/entities.htm#CRGLIST> (consultado el 2 de marzo de 2005).
- c. La nueva política sobre las fuentes comerciales de financiamiento clarifica varias cosas importantes. Por ejemplo, la sección de conflictos de interés de cada artículo de revisión debe enumerar las actividades de consultoría con empresas comerciales de cada uno de los autores, su participación en ensayos clínicos relacionados con la revisión, y si tienen acciones en alguna empresa. Las personas con intereses financieros en el uso de una intervención terapéutica no pueden participar en la revisión sistemática de la eficacia de la intervención, ni como autor, ni como miembro del comité de revisión, ni como miembro del Grupo de Revisión. Los autores de los Grupos de Revisión no pueden recibir beneficios por la venta de reproducciones de los artículos de revisión a los que hayan contribuido [9].
- d. Se está discutiendo si se puede aceptar el financiamiento por empresas comerciales de las conferencias de la Colaboración Cochrane y de los Grupos Cochrane que estudian los métodos. Una enmienda que se hizo en Abril 2005 a la nueva política Cochrane dice que “ni los Centros Cochrane ni sus subsidiarias deben financiarse con fondos directos de fuentes comerciales.”

Selección de referencias

1. Prescrire Redaction "La Bibliotheque Cochrane (The Cochrane library)" *Rev Prescrire* 2001;21 (219): 545-546.
2. "What is the Cochrane Collaboration?" Website <http://www.cochrane.org> accessed on 17 March 2005.
3. "Cochrane Collaboration newcomers' guide" Web- site <http://www.cochrane.org> accessed on 17 March 2005.
4. "Conflict of interest (Section 2.2.)". In Cochrane reviewers 'Handbook 4.2.3 ed, November 2004:18-19. Website <http://www.cochrane.org/resources/> handbook accessed on 2 March 2005.
5. Smith L et al. "Eletriptan for acute migraine (Cochrane Review)". In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, John Wiley & Sons: 2 pages.
6. Oldman A et al. "Rizatriptan for acute migraine (Cochrane Review)" In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. Chichester, John Wiley & Sons: 2 pages.
7. Moynihan R "Cochrane at crossroads over drug company sponsorship" *BMJ* 2003; 327 (7420): 924-926.
8. Lenzer J" Cochrane proposes further limits on commercial funding" *BMJ* 2003; 328 (7436): 366.
9. "Cochrane Collaboration policy on commercial sponsorship". Website
10. <http://www.cochrane.org/docs/commercialsponsorship.htm> accessed on 18July 2005

INFORMACIÓN OFICIAL DE MEDICAMENTOS:

INCOMPLETA Y DIFERENTE (*Drugs: incomplete and inconsistent "official" information*)

Revue Prescrire 2005;25(263):537-538

Traducido y editado por Núria Homedes

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Advierten apartado Precauciones de esta edición del *Boletín Fármacos*]

Economía

ARGENTINA: LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. SEGUNDO TRIMESTRE 2005

INDEC (Instituto Nacional de Estadísticas y Censo), septiembre 2005

En el segundo trimestre de 2005 la facturación total creció 6% respecto de igual período del año 2004. Las ventas al mercado interno (producción local + importaciones) subieron 8%, mientras que las exportaciones cayeron 11,6%. Respecto del trimestre anterior, la facturación total creció 2,4%, las ventas al mercado interno 0,7%, y las exportaciones subieron aproximadamente 22%. La facturación total del segundo trimestre del año 2005 superó a la de igual período del año 2004 en 6%, a la de 2003 en 9,4%, a la de 2002 en 35,6%, y a la del año 2001 en 73%.

El informe completo está disponible en:

http://www.indec.mecon.ar/nuevaweb/cuadros/13/farm_09_05.pdf

ARGENTINA: LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA REDUCE LOS DESCUENTOS

Editado de: Medicamentos: más gente se beneficia con los descuentos, *Ecos* (Argentina), 14 de septiembre de 2005; Reducen los descuentos a más de 4000 medicamentos, *Notiexpress* (Argentina), 24 de octubre de 2005; Menos descuentos en los medicamentos, *El Ciudadano* (Argentina), 26 de octubre de 2005

La industria farmacéutica tomó la decisión de reducir el beneficio solidario en un 5%, ahora el descuento es del 25%. La resolución fue tomada a causa de los costos que tal sistema le representaba para el sector.

El recetario solidario fue un acuerdo firmado a fines de 2004 entre los laboratorios y Círculos Farmacéuticos, con el objetivo de beneficiar a las personas que no gozan de los servicios de las obras sociales con descuentos del 30%. Una parte de ese descuento del 30% del recetario recaía en el farmacéutico y la otra en la industria. Esta iniciativa se desarrolló a partir de la sanción de la ley de medicamentos genéricos impulsada por el Ministerio de Salud nacional.

Con la implementación de esa ley los productos más caros empezaron a competir fuertemente con la misma monodroga o genérico más baratos que aparecían a la venta. Por eso, desde la industria farmacéutica se intentó dar una respuesta comercial a la existencia del genérico a través de las estrategias de descuento. “Con estos descuentos los laboratorios con marcas líderes han podido mantener la venta de las mismas, que de otra manera hubiera decaído ante la aplicación de las recetas por genéricos”, puntualizó el titular del Colegio de Farmacéuticos de Necochea (Provincia de Buenos Aires), Gabriel Traversini.

La reducción del 5% “no pasa por una resolución que hayan tomado los distintos colegios de farmacéuticos, sino que fue una decisión unilateral de la industria farmacéutica”, aclaró Fabián García, Secretario del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fé. En el mismo sentido se expresó Juan Carlos Rucci, Presidente del Colegio de Farmacéuticos de Rosario (Provincia de Santa Fé), y agregó: “Independientemente de los valores de cobertura, habría que comenzar a pensar cuál es el verdadero valor del medicamento para que permita una mayor accesibilidad a la población”.

El sistema para acceder al descuento no ha sufrido cambios. El vademécum de productos disponibles sigue superando los 4000 medicamentos. Los mismos sólo pueden ser adquiridos con recetas prescriptas por los médicos, con los nombres genéricos del medicamento y datos del paciente, quien debe contar con la tarjeta (allí figuran sus datos personales) que es provista de manera gratuita en las farmacias.

PORTUGAL: LOS PACIENTES PAGARÁN MÁS POR LO GENÉRICOS A PESAR DE QUE LOS MEDICAMENTOS BAJAN DE PRECIO

Editado de: Paula Gonçalves Martins e Inês Jacinto Costa, Fármacos 6% mais baratos a partir de quinta-feira. Governo ataca “lobbies” na Saúde com redução de preço dos medicamentos, *Agencia Financiera* (Portugal), 14 de septiembre de 2005; Jorge Álvarez, Los pacientes lusos pagarán más por las EFG, *El Global* (España), 4 de octubre de 2005; Si la política de ahorro se vuelve incongruente, *El Global* (España), 5 de octubre de 2005

El Gobierno de Portugal continúa cambiando profundamente el panorama legislativo del medicamento. La última medida ha sido anunciada por el Secretario de Estado de Sanidad luso, Francisco Ramos, quien ha adelantado el fin del reembolso del 10% para todos los medicamentos genéricos. Este porcentaje de reembolso que ahora se suprime era adicional al porcentaje de reembolso estatal y estaba destinado únicamente a las EFG.

Según explica Ramos, el impacto que tendrá en el bolsillo del consumidor será del 4%, ya que desde hace dos semanas se está reduciendo el precio de los genéricos un 6% como consecuencia de otra medida estatal de contención del gasto. Este recorte afectará a todos los genéricos desde finales del mes de octubre.

Medicamentos más baratos

La industria farmacéutica absorbe la mitad del 6% de reducción y la otra mitad es a cuenta de distribuidores de medicamentos, mayoristas y minoristas. El resultado es que las farmacias van a ganar 0,85% menos en la venta de los medicamentos, y los distribuidores un 0,55% menos. En el descenso está incluida la reducción de los márgenes de venta

de los distribuidores, del 8% a un 7,45%, y de los farmacéuticos, del 20% a un 19,1%.

La reducción se aplica a todos los medicamentos coparticipados por el Servicio Nacional de Salud (SNS). Se espera generar un ahorro de 90 millones para el Estado y de 60 la 70 millones para las familias portuguesas.

El objetivo del Gobierno es que los precios de los medicamentos no sigan aumentando como en los últimos tiempos. A partir de ahora, se usarán precios de referencia y usar ese valor de referencia en la coparticipación de los medicamentos por el Estado, lo que ayuda también a reducir los costos de coparticipación.

Los pacientes pagarán más por los genéricos

El Presidente de la Asociación Nacional de Farmacéuticos (ANF), Joao Cordeiro, ha hecho también sus cálculos y tiene una visión muy distinta a la de Ramos. “Para los millares de pacientes crónicos que antes no pagaban nada (el Estado financiaba el 100% de este tipo de tratamientos), la rebaja de precio no significa nada porque ahora tienen que pagar por los medicamentos”.

Por ello, señala también Cordeiro, que esta medida supondrá, de media, un incremento del copago del 30%. En otras palabras, costará a los pacientes de su bolsillo más de 4,2 millones de euros por trimestre.

En definitiva, el Presidente de la ANF considera que esta iniciativa va a suponer “un retroceso” en el desarrollo del mercado de genéricos. Si bien estima positivo el hecho de que, por primera vez, sea el Ministerio de Sanidad y no el de Finanzas el que toma este tipo de decisiones relativas a la política económica del medicamento, también pone en duda cuáles van a ser las ventajas de las últimas iniciativas adoptadas en este campo.

Un año de medidas

El Gobierno portugués se ha volcado en el control del gasto en medicamentos como una política prioritaria y para ello ha puesto en marcha varias medidas. Recientemente, el estado había reducido, del 100% al 95% la coparticipación máxima de algunos medicamentos.

En enero el Ministro de Sanidad, António Correia de

Campos, añadió 8 nuevos grupos terapéuticos a los 31 ya existentes con más de 152 presentaciones.

La otra medida versa en que el Ejecutivo permitirá a partir de octubre la venta fuera de farmacia de medicamentos que no requieren receta. La iniciativa sigue recibiendo el rechazo unánime del sector farmacéutico, que desde que se estaba gestando legalmente lo ha calificado como un “retroceso en el sistema sanitario portugués”.

[N.E.: Para más información sobre las últimas medidas llevadas a cabo por el gobierno portugués ver: “Portugal: Un estudio propone la liberación de los precios de los genéricos” en la Sección Economía del *Boletín Fármacos* 8(3); “Portugal: Sólo los mayores de 16 años podrán comprar medicinas fuera de las farmacias”, en la Sección Farmacia y Medicamentos del *Boletín Fármacos* 8(3); y “Portugal: los laboratorios cumplen la medida del gobierno” en la Sección Economía del *Boletín Fármacos* 8(2)]

EL MERCADO MUNDIAL DE MEDICAMENTOS REDUCE SU RITMO DE CRECIMIENTO

Cinco Días (España), 9 de septiembre de 2005

La facturación de la industria farmacéutica en los principales mercados mundiales muestra un ritmo de crecimiento más lento que en los meses precedentes.

Así, los cinco principales mercados europeos -Alemania, Francia, Reino Unido, Italia y España- han aumentado la facturación un 4% de media en el periodo de 12 meses que termina en junio de 2005, según muestran los últimos datos de la consultora IMS Health, lo que los sitúa lejos del 8% de media que registraron un año antes.

La causa de esta situación, de acuerdo con la industria, es el incremento en los países del viejo continente de las medidas administrativas de contención del gasto. No obstante, en este contexto España se sitúa junto con Alemania con la mayor cuota de crecimiento (6%) hasta un total del US\$10.800 millones (8.866 millones de euros). Por su parte, el mercado de EE.UU. también ha reducido a la mitad su ritmo de crecimiento en facturación hasta situarse en el 6% actual. Las ventas en el país ascienden a US\$179.300 millones.

Regulación y Políticas

ARGENTINA: NUEVA REGLAMENTACIÓN PARA PUBLICIDAD SOBRE PRODUCTOS DE VENTA LIBRE

Resumido y editado de: Martín Bidegaray, *El Cronista* (Argentina), 19 de septiembre de 2005

De acuerdo a lo establecido en la Resolución del Ministerio de Salud N° 20/2005, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) aprobó las nuevas normas generales y específicas que deberá cumplir toda publicidad o propaganda dirigida al público, cuyo objeto sea promocionar medicamentos de venta libre; alimentos; cosméticos; productos para diagnósticos in vitro y para la higiene personal; insumos para odontología; suplementos dietéticos; dispositivos de tecnología médica y perfumes.

El texto de la Disposición N° 4980/2005, publicada en el Boletín Oficial el 9 de septiembre de 2005, se puede consultar en:
http://www.anmat.gov.ar/normativa/Normativa/NormasGenerales/Disposicion_ANMAT_4980-2005.pdf

¿Qué dice la resolución?

Como norma general, ningún producto medicinal de venta libre, alimento o cosmético deberá emplear mensajes “que provoquen temor o angustia” al sugerir que la salud de una persona se verá afectada por no usar el producto.

Tampoco deberán atribuir al producto, propiedades terapéuticas, nutricionales, cosméticas, diagnósticas o preventivas que no hayan sido expresamente reconocidas o autorizadas por la autoridad sanitaria. “No deberá sugerirse que un producto medicinal es un alimento o cosmético u otro producto de consumo. De la misma manera, no deberá sugerirse que un alimento o cosmético posee acción terapéutica”, detalla la ANMAT.

Los medicamentos de venta libre y fitoterápicos deben expresar en forma clara el signo y/o síntoma para el cual están autorizados. También están obligados a ajustarse a lo establecido en el prospecto, y los avisos deben realizarse en español y lenguaje comprensible.

También deberán tener cuidado con el uso de frases como “demostrado en ensayos clínicos”, o “aprobado o avalado por expertos y/o instituciones”, a menos que la propia ANMAT haya dado su reconocimiento. Tampoco podrán publicitar que un producto es “natural”, ni está admitido el uso de la frase “devuelve en forma natural el estado funcional”.

A los alimentos se les aplican las mismas vedas que a los medicamentos. Tampoco “pueden promocionarse como garantes de la salud, o atribuirles propiedades terapéuticas o sugerir que el alimento diagnostica, cura, calma, mitiga,

alivia, previene o protege de una determinada enfermedad”, detalla la ANMAT.

La publicidad de suplementos dietéticos deberá llevar la leyenda “Suplementa dietas insuficientes. Consulte a su médico”.

[N.E.: ver “Argentina: nuevas pautas para la publicidad de medicamentos de venta libre” en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 8(2)]

COLOMBIA: ENCUENTRO INTERNACIONAL SOBRE AVANCES CIENTÍFICOS Y REGULATORIOS EN MATERIA DE BIOEQUIVALENCIA, CALIDAD Y POLÍTICAS DE COMPETENCIA EN EL MERCADO DE MEDICAMENTOS

El Encuentro, realizado en Bogotá (Colombia) los días 1 y 2 de septiembre de 2005, fue organizado por el Ministerio de la Protección Social, el Instituto de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) de Colombia, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y el Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia y su Unidad Regional Cundinamarca, con el fin de debatir sobre los aspectos más relevantes que deben incorporar las políticas de medicamentos genéricos en la región.

Los objetivos del Encuentro fueron: a) establecer los componentes críticos y fundamentales de una política de medicamentos genéricos y el papel de la bioequivalencia (BE) en la evaluación de la calidad de los medicamentos; b) conocer las experiencias regulatorias de genéricos y de las pruebas de BE en la región de las Américas; c) establecer los elementos políticos, técnicos y prácticos necesarios para continuar con el proceso de promoción de medicamentos genéricos y la reglamentación de las pruebas de BE en Colombia.

Los temas que se trataron fueron los siguientes:

- Componentes de una Política de Genéricos.
- Conceptos técnicos básicos asociados a la calidad de medicamentos.
- Las políticas de competencia y la industria de genéricos en el mundo.
- Las políticas de competencia y el acceso.
- Evolución de la discusión técnica y científica sobre bioequivalencia y bioexenciones.
- Calidad y medicamentos genéricos: perspectiva de la OPS/OMS.
- Panel experiencias regionales: La comparabilidad en productos biológicos y biotecnológicos.

El Encuentro se desarrolló en tres fases. La primera, conformada por 11 conferencias magistrales presentadas por

especialistas de Brasil, Colombia, España, EE.UU., Francia, Italia y Perú, de expertos provenientes de la academia, la OPS, la OMS, entidades regulatorias y organizaciones no gubernamentales. La segunda, consistente en dos paneles, en los que se presentaron experiencias regulatorias internacionales en materia de bioequivalencia, calidad y políticas de competencia en el mercado de medicamentos, con participantes de Argentina, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba y México. La tercera, se desarrolló en cinco mesas redondas y una plenaria, al final del Encuentro, tomando como referencia la información de las fases anteriores.

Los expositores fueron Gianni Tognoni (Instituto Mario Negri, Italia); Francisco Rossi (PNUD, Brasil); Claudia Vacca (INVIMA, Colombia); Christian Holloway (Grupo Consultor Norteamericano); Jorge Bermúdez (Director Área Medicamentos Esenciales y Evaluación de Tecnologías, OPS); Nelly Marín (consultora Área Medicamentos Esenciales y Evaluación de Tecnologías, OPS, Brasil); Silvia Storpirtis (ANVISA, Brasil); Germán Velásquez (Programa de Medicamentos Esenciales, OMS); Joan Rovira (profesor Universidad de Barcelona); Luisa Fernanda Ponce de León (Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia); Roberto López (AIS, Perú); Ricardo Bolaños (ANMAT, Argentina); Celeste Aurora Sánchez (CECMED, Cuba); Desiré Saenz Campos (CCSS, Costa Rica); y Rafael Mijares (Comisión Federal de Evaluación de Medicamentos, México).

Colombia, siendo el país organizador, destaca como aportes de este encuentro los siguientes aspectos (muchos de los cuales pueden ser de relevancia para otros países de la región):

El uso de DCI: El impacto positivo que en acceso y uso adecuado de medicamentos ha tenido la coherencia normativa que Colombia ha guardado desde la Ley 100 de 1993 en el uso de la Denominación Común Internacional (DCI) en la prescripción en el ámbito institucional. Un paso adicional y reciente en este sentido ha sido la expedición del Decreto 2200 en junio de 2005 por parte del Ministerio de la Protección Social, cuyos términos y alcances deberían divulgarse de manera más amplia. Aunque observa que aún está pendiente la ampliación del uso de DCI en la prescripción en el ámbito privado.

Sobre la percepción de la calidad: Entiende que es necesario generar programas de información y formación independiente dirigidos a la población en general y al gremio médico sobre la calidad de los medicamentos, particularmente sobre la calidad percibida de medicamentos genéricos, detectando y evitando al mismo tiempo, estrategias desinformativas que generen prejuicios y que afecten las decisiones de los prescriptores, de los consumidores y las instituciones.

Sobre la aplicación de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM): Reconoce el esfuerzo de la autoridad sanitaria colombiana en los últimos años por vigilar el

adecuado cumplimiento de las BPM en la industria farmacéutica con sede en el país.

Diálogo intersectorial: No obstante, se necesita favorecer un diálogo técnico más fluido entre la industria y la autoridad sanitaria más allá del ejercicio de las inspecciones, por lo cual cobran importancia encuentros periódicos en los que se hagan presentes estos dos actores y la academia para construir una perspectiva común de los criterios de cumplimiento y su seguimiento.

Normatividad: Se requiere que la autoridad competente expida una regulación clara de los estudios de bioequivalencia que asuma el criterio de riesgo sanitario como el elemento central de sus exigencias y brinde claridad en la gradualidad de plazos de cumplimiento de los términos de la norma, así como en el sistema de clasificación biofarmacéutica. En este sentido, es crucial lograr claridad en el establecimiento de los productos de referencia según criterios técnicos nítidos, así como definir los procesos y procedimientos para la presentación y evaluación de los estudios. En cuanto a los ensayos, es indispensable poner definir el ámbito bioanalítico de evaluación y los criterios estadísticos de aceptación o no de resultados.

Participación en Red Panamericana: Colombia debe establecer el rol y evaluar el carácter estratégico de su participación en la Red Panamericana para la Armonización de la Legislación Farmacéutica, y solicitar la ampliación del Grupo de Bioestudios de la Red. Adicionalmente, es evidente la necesidad de garantizar la participación nacional en otros escenarios técnicos, normativos y políticos relacionados los estudios de bioequivalencia.

Formación de talento humano: La autoridad sanitaria junto con la academia debe emprender esfuerzos coordinados para estimular la formación de talento humano idóneo en el ámbito biofarmacéutico y analítico, para apoyar el cumplimiento de la normatividad a ser expedida, sus mecanismos de revisión y actualización, así como su aplicación, tanto desde la perspectiva de la industria, como en la vigilancia y control.

MÉXICO: OBSERVACIONES SOBRE LA PROPUESTA DE LA NUEVA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS EN MÉXICO

Veronika Wirtz, René Leyva, Anahí Dreser, Angélica Ángeles, Michael Reich

[N.E.: se puede consultar el contenido de este artículo en la Sección Reportes Breves de esta edición del *Boletín Fármacos*]

URUGUAY: POR DECRETO DEL EJECUTIVO, EL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA SE ENCARGARÁ DEL VADEMÉCUM

Resumido de: *El Observador* (Uruguay), 23 de septiembre de 2005

El Poder Ejecutivo delegó en el Ministerio de Salud Pública (MSP) la atribución de resolver las incorporaciones obligatorias o las exclusiones del vademécum, listado de medicamentos, aplicable en las instituciones de asistencia médica privada. [N.E.: el decreto está disponible en: http://www.presidencia.gub.uy/Web/resoluciones/2005/09/CM%20121_09%2009%202005_00001.PDF]

El decreto recuerda que las mutualistas están obligadas a brindar a sus usuarios los medicamentos incorporados al vademécum “como consecuencia de las actualizaciones periódicas que se realicen” desde el Poder Ejecutivo. El decreto señala también que existe una Comisión Técnica con el cometido de revisar y actualizar anualmente el listado de referencia.

URUGUAY: AVANCES EN LA POLÍTICA DE MEDICAMENTOS

Aida Rey, octubre 2005

En diciembre de 2000 en San Pablo (Brasil) se firmó un acuerdo marco sobre Políticas de Medicamentos para el Mercosur, Bolivia y Chile. En él se establecía que:

“El propósito general de esta política es buscar y perfeccionar la acción del Estado, principalmente en relación a cuatro temas identificados como objetivos ejes para los países de la región en el área de medicamentos:

- a) Ampliar el acceso a la población de los medicamentos, considerando las necesidades de los diferentes grupos sociales.
- b) Garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos que circulan en la región.
- c) Promover la cultura del uso racional de los medicamentos.
- d) Crear un ambiente de investigación y desarrollo en el sector que favorezca una mejor inserción de los países en el dominio de la tecnología sectorial.”

A través de este acuerdo los países firmantes reconocían y ratificaban que: (1) la salud es un derecho fundamental, (2) que los ciudadanos que requieran recuperar su salud deben tener acceso a medicamentos eficaces, de calidad y a precios asequibles, (3) que el estado debe velar porque se cumplan los derechos de los ciudadanos garantizando el abastecimiento de los medicamentos calificados como de imprescindibles y estableciendo una política de precios que asegure el acceso.

Los aspectos que los diferentes países deberían incluir dentro de una política de medicamentos son los siguientes: sistemas de registro, políticas de promoción de uso de medicamentos genéricos, políticas de patentes, políticas de control de precios, emisión de guías terapéuticas y formularios para facilitar el uso racional de medicamentos, control de la promoción de medicamentos a los profesionales de la salud y a la población en general,

políticas de dispensación del medicamento, sistemas de farmacovigilancia, políticas de investigación y desarrollo de la industria nacional, sistemas de coordinación entre todos los involucrados en la política de medicamentos (ministerios de salud como entes reguladores, proveedores de servicios públicos y privados, universidades, usuarios y la industria farmacéutica).

Posteriormente, en agosto de 2002, el Pacto Andino obliga a todos los países integrantes a prescribir con nombre genérico o con la denominación común internacional; y posteriormente cada país elaboró la lista de medicamentos que por tener un margen de seguridad estrecho no pueden prescribirse en nombre genérico sino que solo pueden utilizarse los productos originales. En el caso de Uruguay en septiembre de 2002 se emitió la ordenanza 497 del Ministerio de Salud Pública por la que se determina que la carbamazepina, oxcarbamazepina, fenitoina, carbonato de litio, etosiximida, quinidina, ácido valpróico, warfarina, digoxina, teofilina, ciclosporina, tolbutamida, verapamil, insulina y levodopa, no pueden utilizarse en forma genérica.

Características de la política de medicamentos en Uruguay

- Uruguay carece de una política explícita de medicamentos, pero la ley 15.443 del 12 de agosto de 1983 incluye muchos aspectos relacionados con los medicamentos.
- Se obliga a incluir el nombre genérico (DCI) en las recetas (Decreto del poder ejecutivo N° 318/02 del 20 de agosto de 2002), y se abre la posibilidad de que el farmacéutico sustituya el medicamento comercial por un medicamento genérico.
- Desde que se firmó el Pacto Andino, se han realizado tres intentos de establecer un Vademécum único (VAM) para el sector privado, pero ha sido muy difícil unificar los intereses de los diferentes proveedores. En el último VAM, de enero de 2005, se identifica a todos los fármacos por su DCI y se clasifican según los 3 niveles de atención. La prescripción de algunos fármacos (antibióticos, oncológicos y los de alto costo) requieren dos firmas (médico tratante y supervisor).
- Se ha creado una central de abasto de medicamentos e insumos imprescindibles: la UCAMAE (Unidad Centralizada de Adquisiciones de Medicamentos y Afines).
- Desde agosto de 1992 se habían liberado los precios de los medicamentos, pero dentro del sistema de las pre-pagas se controla en porcentaje de aumento de precios que puede tolerar el sistema. Estos porcentajes se calculan en base a: el valor del dólar, el aumento de los co-pagos, y negociaciones de los diferentes compradores (estado, mutuales, droguerías). Estas estrategias, junto a las grandes licitaciones del Estado (UCAMAE), han permitido controlar el costo de los medicamentos, que si bien aumentaron por encima del índice de precios al consumidor y del dólar, seguramente el costo hubiera sido mayor si no se

hubieran adoptado estos mecanismos de compra. Se debe agregar que el gobierno, en negociaciones conjuntas con otros países, ha logrado bajar los precios de los antirretrovirales.

- Se han elaborado guías de diagnóstico y terapéutica pero no se les ha dado difusión por lo cual su utilización es baja.

Cuadro 1. Venta y precios de medicamentos 1998-2004

Año	Unidades (miles)	US\$ (miles)	US\$ Precio promedio	Pesos en moneda corriente
1998	71.917	338.149	4,70	50,87
1999	70.540	335.790	4,76	55,26
2000	71.144	325.000	4,57	57,21
2001	72.886	272.000	3,73	55,05
2002	66.244	152.000	2,29	62,40
2003	74.048	147.000	1,98	58,11
2004	77.127	165.677	3,14	90,12

Retos

- Aumentar la proporción de recetas que se prescriben con nombre genérico.
- Asegurar la calidad en la prescripción y potenciar el buen uso de los medicamentos por parte de los pacientes.
- Adecuar las leyes del país a los nuevos retos de las leyes de comercio internacional y de las patentes.

izquierda debe acceder a Investigación Clínica, luego a Ensayos Clínicos con Medicamentos de Uso Humano, y por último, entrar en Normativa española].

ESPAÑA: LA AEMPS ACTUALIZA LAS ACLARACIONES AL REAL DECRETO DE ENSAYOS

Resumido de: *Correo Farmacéutico* (España), 3 de octubre de 2005

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Aemps) ha actualizado el documento de aclaraciones en la aplicación del Real Decreto (RD) 223/2004 de Ensayos Clínicos y ha dado respuesta a algunos cuestionamientos que habían quedado pendientes en la primera versión. El texto aclara la forma de proceder hasta que se establezca una institución para la realización de ensayos clínicos y/o se emitan las directrices de la Comisión Europea.

La nueva actualización, según informa la Aemps, describe en mayor detalle el contenido de la documentación del ensayo; la actividad actual del Centro Coordinador de Comités Éticos de Investigación Clínica; cuándo debe presentarse la solicitud de modificación relevante de un ensayo; cuál es el procedimiento para la autorización de un nuevo ensayo; quién debe firmar el documento de consentimiento informado cuando participa un menor, y cómo debe realizarse el procedimiento de notificación de sospechas de reacciones adversas graves e inesperadas.

[N.E.: Las "Aclaraciones sobre la aplicación de la normativa de ensayos clínicos a partir del 1 de mayo de 2004 (versión núm.3, de septiembre de 2005)" se puede consultar en: <http://www.aged.es/Inicio.htm>; desde los botones de la

EE.UU.: CONFLICTOS Y RENUNCIAS EN LA FDA
Editado de: Renuncia en Agencia de Medicamentos y Alimentos por postergación de píldora, *La Tercera* (Chile), 2 de septiembre de 2005; Renuncia jefe de oficina que vigila seguridad de medicinas, *La Opinión* (EE.UU.), 25 de septiembre de 2005; ¡Urgente! La FDA necesita atención médica, *La Nación* (Chile), 13 de octubre de 2005

Lester Crawford, Comisionado de la FDA, presentó su renuncia a la entidad dos meses después de lograr la designación permanente en el Senado. Por otro lado, la Directora de la Oficina de Salud de la Mujer de la agencia, Dra. Susan Wood, un mes antes había renunciado a su cargo debido a la decisión de Crawford de postergar la aprobación de la venta sin receta de la píldora del día después, conocida como Plan B.

"A la edad de 67 años, es hora de hacerme a un lado", dijo Lester Crawford, en un mensaje electrónico a sus empleados. Aparte de esa breve comunicación, las autoridades no ofrecieron más detalles sobre la renuncia de Crawford, que entró en vigor de inmediato.

Si bien la breve gestión de Crawford como responsable de la FDA, incluyendo un período como interino, se vio marcada por varias controversias, la peor crisis tuvo lugar a fines de septiembre, cuando postergó la decisión de aprobar la venta sin receta en EE.UU. del anticonceptivo de emergencia [N.E.: ver "FDA retrasa venta de píldora del día después" en la Sección de Noticias de EE.UU y Canadá del *Boletín Fármacos* 7(2)]. Además, mientras permaneció en el cargo, manejó torpemente las labores para monitorear y alertar a los médicos y los pacientes respecto de los potenciales problemas de Vioxx, que fue retirado del mercado.

La influencia de la píldora del día después

Aún cuando dos comisiones distintas de expertos han afirmado que la píldora del día después es lo suficientemente inocua y eficaz como para que se pueda utilizar sin receta, Crawford no hizo caso a los consejos de los expertos y se inclinó por complacer a la Casa Blanca y a los fundamentalistas que por motivos religiosos se oponen al aborto y opinan que el Plan B lo induce. El Dr. Lester Crawford hizo pública una declaración, diciendo que se postergaba indefinidamente una decisión sobre ese medicamento.

Esto es lo que provocó la renuncia de Susan Wood, quien afirmó que la píldora “es una forma de evitar embarazos no deseados y, por lo tanto, es una manera de prevenir abortos. Esto debería ser algo en lo que todos estamos de acuerdo”. “Mientras la ciencia apoya su venta libre y sin receta para las mujeres de 17 años y más, la agencia no sabe cómo hacer esto sin que las menores de esa edad accedan a la píldora”, explicó. Wood envió un correo electrónico a sus colegas diciendo que no podía seguir trabajando en la agencia “cuando la evidencia clínica y científica, cuidadosamente evaluada y recomendada para su aprobación por los profesionales de la FDA ha sido desautorizada”.

Ante la situación, considerada sin precedentes en el proceso de aprobación de un medicamento, *The New England Journal of Medicine* adelantó la publicación de un artículo titulado “Un día triste para la ciencia en la FDA”. Allí, hombres de ciencia destacan que pese a que el comité de esta agencia que debatió el tema respaldó por 23 a 4 la venta libre de la píldora, acción que apoyaron el resto de los profesionales del organismo, la dirección “se burló del proceso de evaluación de la evidencia científica, despilfarró la confianza pública y dañó la imagen de la agencia”.

Nuevo Comisionado

Es de esperar que el nuevo Comisario interino, Andrew von Eschenbach, actual Director del Instituto Nacional del Cáncer, sea capaz de restituir la credibilidad de la agencia. Algunos congresistas del Partido Demócrata consideraron que la renuncia de Crawford es un paso hacia la reforma de la FDA.

[N.E.: ver “EE.UU.: Bush nombra a jefe de la FDA y se crea nuevo comité independiente de seguridad. Críticas desde organizaciones de consumidores” en la Sección de Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 8(2)]

GENÉRICOS: LOS LÍMITES DE LA BIOEQUIVALENCIA (*Generics: the limits of bioequivalence*)

Prescrire Editorial Staff

Rev *Prescrire* 2005;25(257):75-76

Traducido por Victor Arellano (*Angelav traducciones*)

Quedamos un poco perplejos cuando en una sesión de educación continua sobre farmacovigilancia se nos dijo que los genéricos no solo debían cumplir exigencias de

seguridad y eficacia, sino que también tenían que ser biológicamente equivalentes a la droga originaria, dentro del 25% ¿Es esto realmente así?, y si lo es, ¿cuáles son las implicancias prácticas, por ejemplo, para un antiarrítmico o un anticoagulante?

Anne Marie Keuk
Médica general, Francia

En la última revisión realizada en el ámbito legislativo europeo sobre control de productos medicinales se debatieron intensamente los conceptos de genéricos y bioequivalencia, probablemente debido a los enormes riesgos financieros involucrados. La Directiva europea 2004/27, que enmendó la Directiva 2001/83 y fue publicada el 30 de abril de 2004, debe convertirse en ley nacional antes del 30 de octubre de 2005 [1, 2]. Algunos artículos de la Directiva 2004/27 ya se promulgaron en Francia; por ejemplo, la ley francesa de 13 de agosto de 2004, que se refiere a seguro médico, incluye un artículo sobre drogas genéricas en conformidad con la Directiva europea 2004/27.

Una nueva definición de “fármacos genéricos”

Actualmente en los EE.UU. se define como medicamento genérico a “un producto medicinal que posee la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos y la misma forma farmacéutica que el producto de referencia, y cuya bioequivalencia con respecto a éste ha sido demostrada por medio de estudios de biodisponibilidad apropiados. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de una sustancia activa serán considerados como principio activo, a menos que sus propiedades de seguridad y eficacia difieran significativamente. En tal caso, el solicitante deberá proporcionar información adicional que demuestre la seguridad y/o eficacia de diversas sales, ésteres o derivados de una sustancia activa autorizada (nota del editor: para la autorización de comercialización). Las diferentes presentaciones farmacéuticas que se administran por vía oral y son de liberación inmediata se considerarán como una sola y la misma forma farmacéutica. No se exigirán estudios de biodisponibilidad al solicitante que compruebe que el producto medicinal genérico cumple con los criterios relevantes definidos en las directrices específicas detalladas.” [1]

La nueva definición, al incluir las diferentes sales y otros derivados de una determinada sustancia, parece tener un mayor alcance que la anterior. Pero lamentablemente puede dar lugar a litigios si no se especifica quién decide si “las propiedades de seguridad y/o eficacia [de un medicamento] son significativamente diferentes”, y cómo lo hace.

Ningún cambio acerca de bioequivalencia

El Anexo I de la Directiva, que versa sobre los estándares y protocolos que deben seguirse al hacer la evaluación clínica, farmacológica y analítica de una droga antes de que sea aprobada para la comercialización, no tuvo ninguna modificación en 2004 [3]. Los cambios más recientes se realizaron en 2003.

Con respecto a los estudios de bioequivalencia, el Anexo I se refiere a la última revisión de la *Note for Guidance* de la Agencia de Evaluación de Medicinas Europea sobre investigación de biodisponibilidad y bioequivalencia, de julio de 2001, que entró en vigencia en enero de 2002 [4]. De acuerdo con estas directrices, “se requiere realizar estudios de bioequivalencia in vivo cuando existe riesgo de que se presenten diferencias de biodisponibilidad que puedan resultar en una falta de equivalencia terapéutica”. Según la guía, se considera aceptable la biodisponibilidad de una droga si el intervalo de confianza es de 90% para la “concentración plasmática máxima” (C_{max}) y el “área bajo la curva” (AUC) está entre el 0,80-1,25 del correspondiente a la droga original.

Estas cifras equivalen al requisito de bioequivalencia “dentro del 25%”, sobre el cual, Anne-Marie Keuk manifestó su preocupación cuando se aplica a medicamentos como los antiarrítmicos y anticoagulantes. Las directrices de la EMEA se refieren a esto de la siguiente manera: “En los casos específicos de márgenes terapéuticos estrechos, se puede tener que disminuir el intervalo aceptado. En ciertos casos, es posible considerar tolerable un intervalo más amplio. La amplitud del intervalo debe definirse prospectivamente, por ejemplo, 0,75-1,33, y justificarlo haciendo énfasis especial en aspectos de seguridad o eficacia que pueden afectar a pacientes a quienes se les cambia la formulación.”

Las guías no establecen un límite numérico para los medicamentos con márgenes terapéuticos estrechos; son las agencias reguladoras y sus expertos quienes deciden esos límites caso por caso, de acuerdo con la sustancia evaluada y la población objetivo.

Las recomendaciones de otros países industrializados son compatibles con las pautas europeas debido al proceso de armonización internacional de criterios para la evaluación de medicamentos.

Genéricos adecuadamente autorizados y controlados: efectos adversos poco importantes

Los requisitos normativos de bioequivalencia de genéricos y de medicamentos originales no han sufrido modificaciones importantes en más de diez años. En la revisión de la literatura que hemos hecho sobre problemas relacionados con la sustitución de un medicamento original por un genérico debidamente aprobado y controlado, hasta ahora, no hemos encontrado ningún informe que documente la aparición de problemas clínicos importantes. Por lo tanto, los requisitos que se han exigido hasta ahora parecen ser adecuados.

El principal problema que presenta la sustitución por genéricos es el uso de medicamentos falsos o no aprobados en países que no controlan bien el abastecimiento y la distribución de medicamentos. Otro inconveniente importante es el riesgo de sobredosis como consecuencia del consumo simultáneo de medicamentos de diferentes marcas que corresponden al mismo y poco conocido DCI [5].

Referencias

1. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use, *Official Journal of the European Union* 30 April 2004: L136/34 - L136/57.
2. Prescrire Editorial Staff. Medines in Europe: the most important changes in the new legislation see <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierEuropeSynthese2En.php>.
3. Analytical, pharmacotoxicological and clinical standards and protocols in respect of the testing of medicinal products, *Official Journal of the European Union* 27 June 2003: L 159/49 - L 159/94.
4. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products - Committee for proprietary medicinal products. Note for guidance on the investigation of bioavailability and bioequivalence, 26 July 2001:18 pages.
5. Prescrire Redaction. Generique et surdosage. Vingt-trois journées françaises de pharmacovigilance - les faits marquants, *Rev Prescrire* 1999;19(197):519-521.

APROBACIÓN PRECIPITADA, MÁS PRODUCTOS RETIRADOS (*Hasty approval, more withdrawals*)

Rev. Prescrire 2005;25(261):351

Traducido por Víctor Arellano (Angelav Traducciones)

En dos estudios realizados en los años 90 se comprobó que el número de drogas nuevas retiradas del mercado debido a sus efectos adversos aumentaba a medida que disminuía el tiempo que las autoridades reguladoras destinaban para su aprobación.

Autores canadienses examinaron el tiempo que las autoridades de su país (Health Canada) y las de EE.UU. (Food and Drug Administration) destinaban para la aprobación de nuevas drogas y lo relacionaron con el número de productos retirados del mercado como consecuencia de sus efectos adversos; el período analizado fue de enero de 1992 a diciembre de 2001 [1].

El tiempo medio transcurrido entre la presentación de un expediente y la aprobación para la comercialización de una nueva droga fue mayor en Canadá que en los EE.UU. (650 y 458 días, respectivamente, $p < 0,0001$). Dos por ciento de las drogas autorizadas durante ese período fueron posteriormente retiradas del mercado canadiense por razones de seguridad, mientras que ese porcentaje fue de 3,6 en EE.UU.

Un estudio llevado a cabo en este último país por la General Accounting Office mostró que el tiempo medio requerido para obtener la autorización para la comercialización en un procedimiento normal disminuyó de 27 meses en 1993 a 14 meses en 2001 [2]. Paralelamente, se elevó el porcentaje de drogas retiradas del mercado de 3,10% en 1985-1992 a 3,47% en 1993-2000. En los años 1992 y 1997 se adoptaron

nuevas disposiciones en los EE.UU. tendientes a acelerar el lanzamiento de nuevos medicamentos.

Varios ejemplos recientes ilustran claramente los peligros involucrados en la aprobación precipitada de productos farmacéuticos. En EE.UU., por ejemplo, el natalizumab, un inmunosupresor utilizado para el tratamiento de la esclerosis múltiple, fue retirado del mercado a comienzos de marzo de 2005, sólo cuatro meses después de ser aprobado a través de un procedimiento acelerado [3, 4]. Dos pacientes que participaron en un ensayo clínico desarrollaron leucoencefalopatía multifocal, una enfermedad del cerebro rara pero a menudo fatal cuyo desarrollo es favorecido por inmunosupresión. Uno de ellos murió, y un tercer caso se informó en abril de 2005 [5].

En diversos países se aprobó el uso de Rofecoxib a pesar de la falta de evidencia convincente de que proporcione ventajas terapéuticas, y aun cuando ya en la primavera de 2000 (VIGOR trial) había evidencia de que acarrea un elevado riesgo cardiovascular. Ese medicamento fue finalmente retirado del mercado en septiembre de 2004 [6, 7], después de causar alrededor de 30.000 infartos de miocardio y muertes súbitas solamente en los EE.UU. (y ni hablar de los accidentes cerebrovasculares).

Los pacientes se exponen a riesgos innecesarios cuando se aprueban nuevas drogas en forma muy acelerada (es decir, cuando no se realiza una correcta evaluación de los riesgos y beneficios y no se analizan las posibles ventajas terapéuticas respecto de otros tratamientos existentes) [8].

Referencias

1. Rawson NS and Kaitin KI. Canadian and US drug approval times and safety considerations, *Ann Pharmacother* 2003; 37:1403-1408.
2. United States General Accounting Office. Food and Drug Administration - Effect of user fees on drug approval times, withdrawals and other agency activities, September 2002. Website <http://www.gao.gov> searched on 19 December 2003.
3. US Food and Drug Administration. FDA public health advisory. Suspended marketing of Tysabri® (natalizumab®), 3 March 2005. Website <http://www.fda.gov>.
4. US Food and Drug Administration "Questions and answers on natalizumab (marketed as Tysabri)" 3 March 2005. Website <http://www.fda.gov>.
5. Elan and Biogen Idec announce third case of natalizumab (Tysabri) related progressive multifocal leucoencephalopathy, 1 April 2005. Website <http://www.druginfozone.nhs.uk> searched on 1 April 2005.
6. Prescrire Redaction. Rofecoxib: arret de commercialization, *Rev Prescrire* 2004;24(255):748.
7. Prescrire Editorial Staff. How to avoid future Vioxx type scandals, *Prescrire Int* 2005;14(77):115-116.
8. Berlin Declaration on Pharmacovigilance. Website <http://www.isdbweb.org>.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS RETIRADAS DEL MERCADO DE MEDICAMENTOS POR PROBLEMAS DE SEGURIDAD EN EL REINO UNIDO Y EN EE.UU. (1971-1992): SUGERENCIAS PARA LA REGULACIÓN Y LA POLÍTICA (*A comparative analysis of drug safety withdrawals in the UK and the US (1971-1992): Implications for current regulatory thinking and policy*)

Abraham J, Davis C

Social Science and Medicine 2005;61:881-892

Traducido por Núria Homedes

Este trabajo va más allá de los estudios de caso y de los estudios cuantitativos y examina de forma sistemática las razones por las que entre 1971 y 1992, por motivos de seguridad, se retiraron el doble de medicamentos que precisan receta en el Reino Unido que en EE.UU.

A partir de entrevistas con reguladores, científicos de la industria y con otros involucrados en temas de medicamentos, y utilizando información de las agencias reguladoras que hasta ahora solo habían visto los gobiernos y la industria, los autores sugieren y analizan cinco hipótesis que pueden explicar la diferencia en la frecuencia con que, por razones de seguridad, se sacan medicamentos del mercado. Estas son:

1. Simplemente porque el Reino Unido aprobó más medicamentos que los EE.UU.
2. Porque la industria intenta conseguir la aprobación de medicamentos menos seguros primero en el Reino Unido.
3. Porque los reguladores británicos son más hábiles para detectar problemas de post-comercialización que los reguladores estadounidenses.
4. Porque la lentitud de los EE.UU. en aprobar nuevos medicamentos les permite aprovecharse de lo que han aprendido las autoridades europeas o británicas y evitar sus errores.
5. Porque las leyes estadounidenses son más estrictas y hay menos medicamentos que obtienen el permiso de comercialización.

Se concluye que la razón por la que se retiran menos medicamentos del mercado estadounidense por problemas de seguridad es porque la agencia reguladora de los EE.UU. es más estricta y utiliza estándares más altos en la revisión de medicamentos antes de autorizar su comercialización; estas revisiones tardan más en los EE.UU. que en el Reino Unido, pero a la vez previenen que los medicamentos que tienen problemas de seguridad penetren el mercado.

Contrariamente a lo que afirman la industria farmacéutica y las agencias reguladoras de ambos lados del Atlántico, estos resultados sugieren que la aceleración del proceso de revisión en EE.UU. y en el Reino Unido desde principios de los 90s pone en peligro la seguridad de los medicamentos.

Farmacia y Medicamentos

MÉXICO: RECICLAJE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS

Editado de: Angélica Simón, Preparan reciclaje de medicamentos, *El Universal* (México), 23 de septiembre de 2005; Ruth Rodríguez, Urgen farmacéuticos a combatir “mercado negro”, *El Universal* (México), 23 septiembre de 2005

Las 6.900 farmacias existentes en el Distrito Federal contarán a partir de enero con un programa de reciclaje de medicamentos caducos. La finalidad del programa es evitar la comercialización de los mismos o que vayan a dar al drenaje, anunció la Asociación Nacional de Farmacias de México (ANAFAM).

Antonio Pascual Feria, Presidente de la agrupación comercial, indicó que este proyecto es parte de un programa a nivel nacional en el cual cada farmacia contará con un contenedor en el que la población podrá depositar los fármacos vencidos que tengan en sus domicilios.

La propuesta se originó por la creciente problemática de venta de “medicamentos pirata”. La población en su afán de conseguir estas sustancias a un menor costo los adquieren en el mercado informal, lo que representa un grave riesgo para la salud, ya sin un manejo adecuado pueden llegar a ser altamente tóxicos, advirtió Feria.

El titular de ANAFAM, afirmó que el problema se genera en parte porque las medicinas que caducan, en lugar de depositarlas en un contenedor, se tiran a la basura en donde hay quienes las recogen y las venden.

Mencionó que se producen 900 millones de medicamentos al año en México, de los cuales 10% caen en la caducidad, y de esta cifra sólo el 60% tienen un proceso de desecho adecuado. El resto, agregó, se queda en los anaqueles de las farmacias o en los hogares, lo que propicia que en determinado tiempo su destino sea la basura.

Hasta en las mismas farmacias no existe un manejo adecuado de los fármacos caducos, reconoció Antonio Feria. Por ello, adelantó que se lleva a cabo una iniciativa coordinada por las autoridades de salud en donde participan laboratorios farmacéuticos y propietarios de farmacias, y que pretende que estos establecimientos cuenten con contenedores para eliminar las medicinas caducas para enero de 2006.

Beneficio ambiental adicional

Con esto, señaló el titular de ANAFAM, además de evitar riesgos a la salud se contribuirá a la cultura ecológica evitando que las sustancias activas de los medicamentos vayan a dar a los drenajes o a los tiraderos comunes, lo que implica contaminación de suelos y mantos freáticos.

Esta iniciativa se suma a la que ya tiene la Secretaría de Medio Ambiente local para el manejo de aceites y gasolinas,

para evitar que estas sustancias vayan a dar al drenaje. Entre estas dos iniciativas se eliminan dos de las principales causas de contaminación de los suelos en la capital.

ACCESO A MEDICAMENTOS EN EL 65° CONGRESO MUNDIAL DE LA FIP

Editado de: Gema Suárez Mellado, Falsificación de medicamentos: un problema enraizado que se agrava, *Correo Farmacéutico* (España), 19 de septiembre de 2005; La FIP demanda unidades farmacéuticas de urgencia para coordinar donaciones, *El Global* (España), 12 de septiembre de 2005; El acceso a los fármacos es también un derecho humano, *El Global* (España), 5 de septiembre de 2005

El 65° Congreso Mundial de la Federación Internacional de Farmacéuticos (FIP, por sus siglas en inglés), el evento farmacéutico internacional más importante, se ha clausurado este año dejando sobre la mesa un compromiso del profesional de farmacia para mejorar el acceso a los medicamentos. Este es uno de los principales asuntos sobre el que giró el Congreso de la FIP, celebrado del 3 al 8 de septiembre en El Cairo, Egipto, y que ha reunido a más de 2.000 farmacéuticos de 92 países.

Un tercio de la población mundial no tiene acceso a los medicamentos esenciales y, aunque se han hecho grandes esfuerzos por mejorar la situación, todavía queda mucho camino por recorrer, como por ejemplo consolidar las intervenciones de los profesionales de la salud en los países desfavorecidos y más afectados por enfermedades endémicas. El planteamiento de esta federación es que todavía hay muchas barreras de acceso a los medicamentos en la mayor parte del mundo.

De hecho, el Presidente de la FIP, Jean Parrot, ha hecho un llamamiento a todas las organizaciones farmacéuticas que pertenecen a esta federación para que creen lo que ha llamado “centros de expertos en farmacia.” Considera que estos centros pueden tener un papel importante para hacer frente a las catástrofes, y asegura que deben estar controlados por expertos capaces de coordinar las donaciones internacionales de medicamentos.

Parrot mencionó la necesidad de reforzar el papel del farmacéutico en la lucha contra el VIH/sida, una enfermedad para la que menos de la mitad de las personas que necesitan tratamiento lo consiguen. El Presidente de la FIP estima que el ámbito prioritario de trabajo es el de los precios de los medicamentos antirretrovirales, los cuales, señala, todavía son demasiado altos para una buena parte de la población mundial.

Falsificación de fármacos

El problema global de los medicamentos falsos tampoco pasó desapercibido. Parrot considera que este fenómeno ilegal está

en plena fase de eclosión: “ningún país en el mundo puede asegurar al 100% que no tiene medicamentos falsos en su mercado” sentencia.

En este ámbito, Parrot ha destacado la necesidad de extender un sistema de trazabilidad que permita identificar cualquier medicamento a lo largo de su proceso. “Se trata de algo que se puede conseguir si se tiene la voluntad política para ello.”

Sobre este asunto, en una de las sesiones plenarias del congreso se puso de manifiesto que el problema de la falsificación de fármacos afecta a todos los eslabones de la cadena del medicamento, por lo que para erradicarlo son necesarias la colaboración y la transparencia de los agentes implicados, desde el que fabrica hasta el que vende. Internet y la falta de regulación en la venta y distribución de medicamentos constituyen, según los participantes en la sesión, dos circunstancias que agravan la situación y que atentan directamente contra el prestigio de las organizaciones profesionales del sector. Hay que recordar que la FIP ya aprobó en 2003 una declaración al respecto, en la que reclamaba una mayor colaboración de las autoridades competentes y de las organizaciones profesionales.

El Presidente de la FIP considera que el profesional es cada vez más imprescindible para sacar el máximo rendimiento al medicamento y considera que uno de los puntos más importantes en los que pueden colaborar los farmacéuticos, como profesionales que conocen de primera mano los medicamentos, es en la detección de los productos falsos.

SEGUIMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO DE PACIENTES EN FARMACIAS COMUNITARIAS

Armando P et al.

Aten Primaria 2005;36:129-134

Objetivo: Analizar las intervenciones farmacéuticas (IF)

resultantes de la aplicación del Programa Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico (SFT).

Diseño: Estudio descriptivo de los hallazgos del programa de SFT durante el primer año.

Emplazamiento: Farmacias comunitarias en el ámbito del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba (Argentina).

Participantes: Se incluyó a un total de 202 pacientes bajo SFT, cuya selección se basó en las necesidades observadas por cada uno de los farmacéuticos participantes.

Mediciones principales: A partir del informe de las IF resultantes se consignaron el sexo y la edad de los pacientes y se clasificaron los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) de acuerdo con el Segundo Consenso de Granada. Se registraron la modalidad de resolución de los PRM, el número de medicamentos utilizados y la cantidad de visitas a la farmacia necesarias para resolver cada uno de ellos.

Resultados: Participaron 38 farmacéuticos y se registraron IF en 108 pacientes. La cantidad de IF ascendió a 280, con 218 PRM resueltos (efectividad del 77,9%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 70,6-86,2). Un 25% de los PRM se resolvieron entre el farmacéutico y su paciente, y un 75% requirieron la participación del médico, lográndose una aceptación de las IF del 74,6% (IC del 95%, 67,8-82,6).

Conclusiones: Se obtuvo un elevado porcentaje de resolución de PRM, con una aceptación importante de las IF por parte de los médicos, lo que demuestra la factibilidad de insertar a los farmacéuticos comunitarios en el equipo de salud y la posibilidad de que éstos puedan efectuar una aportación significativa a la disminución de la morbilidad y mortalidad relacionadas con medicamentos por medio de la realización de actividades de SFT.

Conexiones electrónicas

Boletín Farmacoepidemiológico de Guatemala

Es una publicación “on line”, producto del esfuerzo de profesionales de la salud que persiguen promover el uso racional de medicamentos en Guatemala. Los editores agradecen aportes, sugerencias y comentarios.

Está disponible en:

<http://www.farmacoepidemiologia.blogspot.com>

Información enviada a e-farmacos por Eduardo Pérez Lima

Recopilación de documentos sobre Gripe Aviar:

- La **Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS)**, ente rector del Sistema de Servicios Bibliotecarios, Documentación e Información de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS), por medio de una colaboración del Dr. Hugo Villegas de Olazábal,

tiene un listado de recursos disponibles en la web sobre Influenza o gripe.

Está organizado según los siguientes ítems: Costa Rica, Canadá, Chile, España, EE.UU., Perú, OMS, Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación (FAO), OPS, Organización Mundial de Sanidad Animal (OIE), Publicaciones, Artículos, Conferencias sobre Influenza o Gripe.

Su actualización al 14 de noviembre está disponible en: <http://www.binasss.sa.cr/influenza.htm>

- La **OPS** también tiene una recopilación de documentos sobre la Influenza Aviar, y los ha organizado en los siguientes temas: Enlaces, Documentos Generales, Recomendaciones, Mapas, Lineamientos para la contención, Cuarentena, Sanidad animal por influenza, Subtipos de virus, Vacunación y antivirales, Vigilancia y Laboratorio. Se los puede consultar en: <http://www.col.ops-oms.org/prevencion/influenza/default.asp>

Nuevos Títulos

Lista N° 14 de Medicamentos Esenciales

OMS

Año: marzo 2005, Idioma: Español. Páginas: 24

Disponible en:

http://www.who.int/medicines/publications/EML14_SP.pdf

Manual de Buenas Prácticas de Prescripción

Ministerio de Salud de Perú

Año: 2004, Idioma: Español, Páginas: 66

Disponible en:

<http://www.minsa.gob.pe/portal/destacados/archivos/55/MBP/P%2005%20NOV%202004%20FINAL.pdf>

Este manual es un documento técnico de orientación a los médicos que recetan medicamentos a pacientes. Presenta los factores que influyen en la prescripción, estrategias de promoción de un buen proceso, receta de medicamentos nuevos, controlados y de fórmulas magistrales. Además incluye el método para una buena práctica.

El método para una buena práctica de prescripción (receta) se basa en la enseñanza de la farmacoterapia racional que la OMS auspicia e impulsa en todo el mundo, la misma que incorpora la medicina basada en la evidencia y el enfoque por problemas.

Este modelo de prescripción plantea el concepto de farmacoterapia racional, entendida como un conjunto de decisiones y acciones sobre la base de un correcto diagnóstico e identificación de los problemas del paciente.

Involucra la consideración de medidas no farmacológicas, la determinación de usar o no medicamentos y, en caso de ser necesario, una correcta selección de estos agentes terapéuticos, así como la elaboración de un apropiado régimen de dosificación, seguido de instrucciones claras y completas para lograr el cumplimiento de la terapia, además de un adecuado seguimiento o monitoreo de la evolución del paciente.

Anexos

Como anexos de este documento técnico se incluye además una recopilación de las normas legales vigentes relacionadas a la prescripción de medicamentos, a la publicidad y promoción, así como información sobre el Sistema Peruano de Farmacovigilancia y el acceso a fuentes de información independientes relacionadas con los medicamentos.

El Manual fue trabajado con el objetivo de promover el uso racional de los fármacos en el país, por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (Digemid), en coordinación con la Dirección General de Salud de las Personas, desde el año 2003. Además ha tenido el aporte de representantes de las universidades, hospitales, institutos

especializados, colegios profesionales, sociedades científicas, entre otros.

Competitive challenges in the drug approval process: Generics, Hybrids and Follow-on Biologics (*Desafíos competitivos en el proceso de aprobación de medicamentos: Genéricos, híbridos y biológicos comparables*)

Geoff Levitt / FDA

Año: 2005, Idioma: Inglés, Páginas: 115, Editorial: FDA,

ISBN: 1-932074-36-8, Precio: US\$245

Este libro -escrito por un abogado de la farmacéutica Wyeth especializado en temas legales y de regulación de la FDA- explica las normas de la FDA que rigen las luchas entre los medicamentos genéricos y los de marca. Detalla las tácticas que pueden utilizar los productores de los dos tipos de medicamentos para ganar y proteger su cuota de mercado.

El libro puede ayudar a identificar:

- Las herramientas, tácticas, vacíos legales que pueden ayudar a obtener, mantener y desafiar la exclusividad del mercado.
- Cómo usar las complejas reglas ANDA (solicitud abreviada de nuevos medicamentos) de la FDA para obtener o impedir la aprobación de medicamentos genéricos.
- Cómo las enmiendas Hatch Waxman han modificado la competición.
- Estrategias exitosas que han utilizado los innovadores para proteger sus productos.
- Cómo funciona la regla de los 180 días de exclusividad.
- Cómo utilizar el parágrafo IV de las solicitudes de ANDA para desafiar a las patentes innovadoras.
- Formas de probar o desaprobar la bioequivalencia de productos.
- Qué es la enmienda Bolar y por qué es importante en el debate sobre cómo usar la seguridad de un producto y la eficacia de los datos.
- Mecanismos para cambiar la clasificación de medicamentos de venta exclusiva por receta a venta libre.
- Cómo los genéricos usan datos obtenidos por los innovadores para ganar la aprobación de variaciones de medicamento.
- Las normas actuales de la FDA para los biológicos comparables (follow-on biologics) y cómo pueden ir cambiando estas normas.
- Futura legislación que pudiera facilitar el incremento de genéricos.

Este libro está escrito para que tanto la industria innovadora como la de genéricos aumenten sus ganancias, pero puede ser muy útil para aquellos críticos que deseen conocer el funcionamiento del mundo empresarial de las farmacéuticas

y cómo la industria se aprovecha de la legislación para conseguir sus objetivos.

El autor ha sido miembro de la junta editorial de *Food and Drug Law Journal* y actualmente es miembro de la junta editorial de *FDA Advertising and Promotion Manual*.

British National Formulary: V. 50

Año: 2005, Idioma: Inglés, Páginas: 912, Editorial: The pharmaceutical Press, I.S.B.N. 0853696357
Disponible en: <http://bnf.org>

Argentina: Formulario Terapéutico Nacional

COMRA (Confederación Médica de la República Argentina)
10ª edición, Año: 2005, Idioma: Español

La Comisión de Medicamentos de la COMRA (Confederación Médica de la República Argentina), presentó una nueva edición del Formulario Terapéutico Nacional (FTN). Con el fin de colaborar con la formación de los profesionales, en esta nueva edición del FTN, se incorporó un capítulo dedicado a la interacción de los medicamentos. También se agregaron dos capítulos, uno dedicado a la medicación de gerontes, por su fisiología particular y otro relativo a la administración de medicación durante la gestación.

El listado del FTN COMRA 2005, está disponible en:
http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/ftn_comra_2005.pdf

También se puede acceder al listado por
http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/pdf_revisiones/listadofn2003.pdf
<http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/indicarg04.pdf>
Clasificación ATC en:
http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/ftn_atc_2005.pdf

Real Farmacopea Española

3ª edición, Idioma: Español, Páginas: 3398, ISBN: 8434015854, Precio: 250 €

El Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, ha publicado la tercera edición de la Real Farmacopea Española. Esta obra sienta las bases de las exigencias de calidad de los medicamentos y su contenido es de obligado cumplimiento para oficinas de farmacia, servicios de farmacia hospitalaria, entidades de distribución y laboratorios farmacéuticos, informó hoy el propio Ministerio.

Esta tercera edición integra, como novedad, la quinta edición de la Farmacopea Europea, permitiendo la accesibilidad en español al compendio legal internacional en materia de calidad de medicamentos. Contiene además nuevas

monografías y un gran número de monografías actualizadas conforme a los avances tecnológicos y científicos. Todo ello se presenta en papel y CD-rom, aunque está prevista su versión on-line.

El texto sustituye a la hasta ahora vigente segunda edición de la Real Farmacopea Española de 2002 y sus dos suplementos de 2003 y de 2004. Se trata de un volumen de 3.400 páginas en las que se establecen en forma de monografías las normas de calidad de más de 1.800 sustancias farmacéuticas y se describen más de 250 métodos generales necesarios para llevar a cabo las comprobaciones analíticas prescritas en las monografías.

Pharmaceuticals: restrictions in use and availability
(*Medicamentos: Restricciones en su uso y disponibilidad*)
WHO

Año: agosto 2005, Idioma: Inglés, Páginas: 33
Disponible en:
www.who.int/medicines/publications/restrictedpharm2005.pdf

Este documento está preparado para acompañar la publicación de las Naciones Unidas "Consolidated list of products whose consumption and/or sale has been banned, withdrawn, severely restricted, or not approved by governments (*Lista consolidada de productos cuyo consumo, o venta han sido prohibidos, severamente restringidos, o no han sido aprobados por los gobiernos*).

Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento

Castellano AL et al.
1ª edición, Año: 2005, Idioma: Español, Páginas: 400,
Editorial: Elsevier, ISBN: 84-8174-854-4, Precio: 33,65 €

Libro de farmacología hecho por y para los farmacéuticos. El manual revisa y actualiza la farmacoterapia de cada una de las patologías de mayor prevalencia en la sociedad y aporta como novedad la actuación del farmacéutico en cada una de estas enfermedades al final de cada capítulo. Los capítulos están escritos por farmacólogos, médicos especialistas y farmacéuticos comunitarios expertos en Atención Farmacéutica.

Farmacología clínica y terapéutica médica

Velasco MA et al.
1ª edición, Año: 2004, Idioma: Español, Páginas: 800,
Editorial: McGraw-Hill/Interamericana, ISBN: 84-4860-427-X, Precio: 64.52 €

Obra con dos partes bien diferenciadas, una primera de farmacología clínica y una segunda de terapéutica.

Incluye un apéndice de nombres genéricos y su correspondencia con el nombre registrado, una relación de interacciones medicamentosas y unas 200 fichas terapéuticas.

Side effects in dermatology: guide to adverse drug reactions (*Efectos secundarios en dermatología: Guía para las reacciones adversas medicamentosas*)

Mulder WMC et al.

8ª edición, Año: 2004, Idioma: Inglés, Páginas: 126, Editorial: Intermed Medical Publishers, ISBN: 90-8523-034-9, Precio: €50,00

The Blue Guide. Advertising and Promotion of medicines in the UK (*La guía azul: Publicidad y promoción de medicamentos en el Reino Unido*)

Agencia Reguladora de Productos para la Salud y Medicamentos (MHRA)

Año: febrero 2005, Idioma: Inglés, Páginas: 83
Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-a/documents/websiteresources/con007552.pdf>

Contenidos: Capítulo 1: Introducción; Capítulo 2: Cómo quejarse; Capítulo 3: El marco legislativo; Capítulo 4: Reglas generales; Capítulo 5: Publicidad dirigida al público; Capítulo 6: Publicidad dirigida a los prescriptores y distribuidores; Capítulo 7: El rol de Agencia Reguladora de Productos para la Salud y Medicamentos (MHRA); Capítulo 8: La actividad estatutaria; Capítulo 9: Auto-regulación; Anexos y glosario.

Aunque el contexto de la guía es la legislación del Reino Unido, puede ser de utilidad al experto para aprender cómo se reglamenta la publicidad de los medicamentos en este país.

La posición del Boletín Fármacos es que los medicamentos no deben ser publicitados y que la función de dar a conocer el valor de nuevos medicamentos al personal de salud es una tarea responsabilidad del sector público a través de expertos que no tengan ningún conflicto de intereses con la industria farmacéutica.

Guía N° 1. Establishing bioethics comités (*¿Cómo organizar comités de bioética?*)

UNESCO

Año: abril 2005, Idioma: Inglés, Páginas: 72

Disponible en:

http://portal.unesco.org/shs/en/ev.php-URL_ID=7771&URL_DO=DO_TOPIC&URL_SECTION=201.html

Contenido:

Introducción

Parte I - Los desafíos y las tareas de los comités de bioética:

1. La dignidad humana y la doctrina del consentimiento informado; 2. La nueva bioética aplicada de los profesionales de la salud; 3. Qué son los comités de bioética?; 4. Las razones para crear comités de bioética; 5. Posibles malentendidos de los objetivos y funciones de los comités de bioética.

Parte II - La creación de los comités de bioética en los diferentes niveles del gobierno: 1. Nivel nacional; 2. Nivel regional; 3. Nivel local.

Parte III - Diferentes modelos de comités de bioética en los diferentes niveles del gobierno: 1. Toma de decisiones y/o comités/comisiones/consejos asesores de bioética (PMAs) en el nivel nacional; 2. Comités de bioética de Asociaciones de Profesionales de la Salud (HPAs); 3. Comités de ética de hospitales/atención de salud HECs; 4. Comités de ética de investigación (RECs).

Parte IV: Procedimientos y operaciones.

Parte V: Evaluación de comités de bioética.

Parte VI: Lecturas recomendadas.

Apéndices: 1. Comités de bioética en el nivel de gobierno; 2. Ejemplos de estatutos de comités de bioética en el nivel nacional.

Untangling the web. Una guía para la compra de ARVs en los países en vías de desarrollo

MSF

8ª edición, Año: 2005, Idioma: Español, Páginas: 21

Disponible en: <http://www.accessmed-msf.org/documents/untangling%20spanish.pdf>

Esta publicación presenta sencillas tablas con información sobre precios y proveedores de antirretrovirales en países vías de desarrollo.

Revista de revistas

Temas administrativos y sociales

Aspectos éticos de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia de productos farmacéuticos contenidos en las legislaciones de América Latina

Moreno Exebio L

Acta Bioethica 2004;X(2):247-259

El objetivo de este artículo es identificar los criterios éticos establecidos en algunos países con normatividad vigente en biodisponibilidad/bioequivalencia y determinar si tales criterios protegen adecuadamente a los sujetos que participan en estos estudios. Para recabar la información se realizó una encuesta vía e-mail a los responsables en materia de biodisponibilidad/bioequivalencia de las agencias reguladoras de medicamentos de Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, México, Paraguay, Perú, Uruguay y Venezuela.

Las conclusiones apuntan a que las normativas vigentes recogen de manera desigual los aspectos éticos necesarios para proteger a los participantes en estos estudios; uniformar las exigencias éticas permitirá desarrollar de manera más rápida la legislación en aquellos países que aún no la tienen y consolidar los esfuerzos de armonización regulatoria de los productos farmacéuticos en la región.

Uso inadecuado de medicamentos en adultos mayores

Oscanoa TJ

An Fac Med Lima 2005;66(1):43-52

Disponible en:

<http://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/anales/Vol66n1/pdf/a07.pdf>

Objetivo: Determinar la prevalencia de la prescripción potencialmente inadecuada y las interacciones fármaco-enfermedad (definido por los criterios de Beers) en pacientes hospitalizados y los factores asociados a su uso.

Material y métodos: Ingresó al estudio una muestra de 500 pacientes (media edad: 75 años) hospitalizados entre junio 2002 y junio 2003. Se consideró la medicación prescrita antes (medicación habitual), durante y al alta del hospital.

Resultados: La prevalencia de prescripción de al menos un medicamento inapropiado al ingreso, durante la hospitalización y al alta fue de 12,4%, 3,4% y 2,1%, respectivamente. Los medicamentos más frecuentemente implicados al ingreso hospitalario fueron diazepam, digoxina (dosis > 0,125 mg/día), hierro (dosis superiores a 325 mg/día), clorfeniramina y amitriptilina. La interacción droga-enfermedad potencialmente adversa al ingreso, durante la internación y al alta fue de 13,4%, 5,4% y 4,2%, respectivamente. Las variables número de fármacos al ingreso y el número de enfermedades y el ítem dolor del

puntaje COOP/WONCA fueron estadísticamente significativas.

Conclusiones: El estudio revela la existencia de prescripción de medicación potencialmente inadecuada o de interacción droga-enfermedad potencialmente adversa en pacientes hospitalizados en nuestro medio. La polifarmacia, polipatología y la presencia de dolor crónico se asociaron significativamente con la prescripción potencialmente inadecuada.

Estudio de utilización de psicofármacos en atención primaria

Vedia Urgella C et al.

Aten Primaria 2005;36:239-245

Objetivo: Conocer el perfil de utilización de antidepresivos (AD) y ansiolíticos/hipnóticos (A/H) en atención primaria (AP) en Cataluña.

Diseño: Estudio epidemiológico, observacional, transversal de prescripción-indicación.

Emplazamiento: Centros de salud de Cataluña.

Participantes: Se incluyó, mediante muestreo consecutivo, a pacientes en tratamiento con AD y/o A/H.

Mediciones: Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, tipo y número de fármacos, pautas de tratamiento, motivo de la prescripción y profesional que la inició.

Resultados: Se evaluaron 1.613 fármacos: el 43% fue AD y el 57% A/H. Los subgrupos más prescritos fueron: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (31,6%), y benzodiacepinas (BZD) de vida media corta (32,9%) y larga (19,8%). Se incluyeron 998 pacientes. El 76% de los participantes eran mujeres. La edad media era de 52,24 años (rango, 16-96). El 19,9% (n = 199) de los pacientes recibía sólo tratamiento con AD; el 34,3% (n = 342), sólo con A/H, y el 45,8% (n = 457), tratamiento combinado. La media de fármacos por paciente fue de $1,6 \pm 0,91$. Los motivos principales de prescripción fueron: depresión mayor o distimia (60,2%; n = 417) para los AD y ansiedad generalizada (33,3%; n = 306) e insomnio (23,9%; n = 220) para los A/H. El 39,8% (n = 268) de los AD y el 51,0% (n = 441) de los A/H se habían prescrito hacía más de 1 año.

Conclusión: El perfil de utilización de psicofármacos descrito nos plantea la necesidad de reconducir la hiperprescripción de BZD y mejorar la coordinación entre psiquiatras y médicos de AP.

Eficacia de las sesiones educativas para modificar la prescripción de fármacos nuevos

Molina López T et al.

Aten Primaria 2005;36:367-372

Objetivo: Evaluar la eficacia de una intervención educativa para minimizar la prescripción de medicamentos nuevos cuya aportación terapéutica es poco relevante.

Diseño: Estudio experimental, controlado y aleatorizado.

Emplazamiento: El estudio se realizó en 27 centros de salud de la provincia de Sevilla.

Participantes: Participaron 376 médicos de familia generalistas. Se aleatorizó a los 264 que trabajaron en una misma plaza los 6 meses preintervención; 10 de ellos no completaron el período postintervención.

Intervenciones: Se realizaron 4 sesiones formativas de 45 minutos en un intervalo de 2 meses, impartidas por médicos de equipos de salud, sobre lectura crítica de los estudios disponibles de medicamentos de reciente comercialización, además de retroinformación personalizada de la prescripción y los boletines sobre novedades terapéuticas. El grupo control recibió sólo la retroinformación y los boletines.

Mediciones principales: Prescripción de medicamentos nuevos poco relevantes, medida como la proporción de envases respecto al total de medicamentos. Secundariamente, se midió la proporción de coxib y eprosartán medida como dosis diarias definidas.

Resultados: En los 6 meses posteriores a las sesiones educativas, los médicos del grupo intervención prescribieron proporcionalmente menos novedades terapéuticas no relevantes que los asignados al grupo control (el 1,34 frente al 1,62%, respectivamente; $p < 0,001$). La proporción de coxib y eprosartán sólo muestra una tendencia no significativa hacia una menor prescripción por el grupo intervención.

Conclusiones: Las sesiones educativas grupales, mediadas por médicos formados en elementos de medicina basada en la evidencia y preparadas de manera conjunta con la unidad de farmacia, disminuyen de manera discreta la prescripción de medicamentos nuevos escasamente innovadores.

Farmacodermias en niños

Aldama Caballero AB et al.

Pediatría Py 2004;31(2)

Introducción: Las Farmacodermias son reacciones adversas a medicamentos que se expresan clínicamente en la piel, anexos y mucosas en forma aislada o combinada con otros órganos o sistemas. Puede afectar todos los grupos etarios.

Objetivos: Determinar la frecuencia, formas clínicas y el porcentaje de presentaciones graves y fatales de las

Farmacodermias en niños. Identificar las drogas más frecuentemente implicadas.

Material y método: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en pacientes de 0 a 15 años atendidos en consultorio externo del Servicio de Dermatología o en interconsultas a pacientes internados en el Servicio de Pediatría, ambos del Hospital Nacional [N.E.: de Paraguay] en un periodo de 10 años (mayo 1993 – febrero 2003).

Resultados: Se observaron 337 casos de Farmacodermias en todas las edades, 47 de ellos en la franja etaria estudiada (20,2%). La urticaria y el exantema fueron las formas clínicas más frecuentes. El 32% de estos casos fue grave y se registró una mortalidad del 6,3%. Los anticonvulsivantes y analgésicos fueron los principales grupos de drogas involucrados.

Conclusiones: Las Farmacodermias en la edad pediátrica se caracterizan por una importante morbimortalidad (38,3%).

Prescripción potencialmente inadecuada para los adultos mayores en el sistema de veteranos: ¿Estamos usando el medicamento inapropiado, la dosis inapropiada o la duración inadecuada? (Potentially inappropriate prescribing in elderly veterans: are we using the wrong drug, wrong dose, or wrong duration?)

Pugh MJV et al.

J Am Geriatr. Soc 2005;53(8):1282-1289

Traducido por Núria Homedes

Objetivos: Identificar la magnitud de la prescripción inadecuada utilizando los criterios de buena prescripción elaborados por la Agencia de Investigación en Sistemas de Salud y Calidad (AHRQ) y los límites de dosis elaborados por Beers; así como describir la duración del tratamiento y las características del paciente que se asocian con la prescripción inadecuada en la población mayor.

Diseño: Nacional retrospectivo de la base de datos del sistema de salud de los veteranos (VA) en EE.UU.

Lugar: Consultorios ambulatorios durante el año 2000.

Participantes: Los pacientes veteranos de 65 años y más que hicieron una consulta externa al VA en el año 2000 ($n=1,265.434$).

Medidas: Se operacionalizaron las definiciones de uso adecuado en base a las opiniones de un panel de expertos identificado por AHRQ (criterios Zhan). El uso inapropiado se identificó en base a estos criterios y los criterios de Beers de uso inapropiado en lo que respecta a los límites en las dosis para la población adulta mayor. Es más, se describió la duración del tratamiento y las características de los pacientes que se asociaban con el uso inadecuado.

Resultados: Después de ajustar el diagnóstico, la dosis, y la duración, la prescripción inadecuada bajo de 33% a 23%. La

exposición a medicamentos inapropiados fue prolongada. El 61% de los casos de prescripción inadecuada involucraba a analgésicos, benzodiacepinas, antidepresivos y medicamentos para el sistema músculo-esquelético. Los pacientes blancos con problemas psiquiátricos y los que recibían más medicamentos eran los que tenían más riesgos de recibir los medicamentos inapropiados. Era más probable que los medicamentos recetados a las mujeres cumplieran con los criterios Zhan; los criterios de límites de dosis se aplicaban más en los hombres.

Conclusión: En la mayoría de casos los criterios Zhan no explicaban la prescripción inadecuada, que incluía problemas de dosis y duración de la prescripción. Intervenciones para mejorar la prescripción de analgésicos, benzodiacepinas, antidepresivos y medicamentos para el sistema músculo-esquelético pueden disminuir mucho la prevalencia de prescripción inadecuada y mejorar el impacto sobre la salud de los pacientes.

Sistemas de apoyo para la toma de decisiones clínicas pueden mejorar los sistemas de manejo de los antimicrobianos (*Expert clinical decision support systems to enhance antimicrobial stewardship programs*)
Pestotnik SL
Pharmacotherapy 2005;25(8):1116-1125
Traducido por Núria Homedes

Las infecciones asociadas a los cuidados de la salud (HAIs) son una causa importante de mortalidad hospitalaria y de efectos adversos como la resistencia antimicrobiana. Estas infecciones representan una carga importante para el sistema de salud y crean situaciones para la mala utilización de antimicrobianos. El reconocimiento de estos problemas ha llevado a que las asociaciones profesionales, los clínicos y los hospitales desarrollen sistemas para mejorar el manejo de las HAIs y la utilización de los antimicrobianos. La literatura clínica está repleta de descripciones de este tipo de programas, frecuentemente conocidos como de manejo de antimicrobianos o *antimicrobial stewardship*. Tradicionalmente, el manejo de los antimicrobianos ha dependido de métodos manuales, vigilancia clínica e intervención. El crecimiento de la tecnología de la información sobre los cuidados de la salud ofrece la oportunidad de ampliar el rango y la profundidad de estos programas. Los sistemas para apoyar al experto clínico en la toma de decisiones son uno de los avances más importantes en la tecnología de la información.

Efectividad y eficiencia de los métodos de búsqueda en revisiones sistemáticas de evidencias complejas: evaluación de las fuentes primarias (*Effectiveness and efficiency of search methods in systematic reviews of complex evidence: audit of primary sources*)
Greenhalgh T, Peacock R
BMJ 2005;331:1064-1065
Traducido por Martín Cañás

Objetivo: Describir el origen de los trabajos en revisiones sistemáticas de evidencia compleja.

Métodos: Se realizó un análisis de cómo se identificaron las 495 fuentes primarias para la revisión.

Resultados: Sólo el 30% de las fuentes se obtuvieron mediante el protocolo definido en el diseño del estudio (esto es, las bases de datos y las búsquedas manuales). El 51% se identificaron a través del método "bola de nieve (show ball)", y un 24% por conocimiento o contactos personales.

Conclusión: Las revisiones sistemáticas no pueden depender sólo de las estrategias de búsqueda definidas en el protocolo de estudio original.

Evolución de la utilización de antiinflamatorios no esteroideos en España desde 1990 hasta 2003
de Abajo FJ et al.

Aten Primaria 2005;36:424-433

Objetivo: Conocer la evolución de la oferta, el consumo y el patrón de utilización de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en España entre 1990 y 2003, así como sus repercusiones económicas.

Diseño: Estudio de utilización de medicamentos.

Emplazamiento: Sistema Nacional de Salud, ámbito extrahospitalario.

Mediciones principales: La información sobre el consumo de AINEs en España se obtuvo de la base ALHAQUEM del Ministerio de Sanidad y Consumo, que contiene el número de envases que las oficinas de farmacia facturaron con cargo al Sistema Nacional de Salud. Los resultados se han expresado en dosis diarias definidas (DDD) por 1.000 habitantes y día (DHD).

Resultados: El consumo de AINEs en España se incrementó desde 23,67 DHD en 1990 a 45,82 DHD en 2003 (+ 93,6%). El ibuprofeno fue el AINE que experimentó el mayor incremento (15,33 DHD en 2003). El consumo de coxibs alcanzó un máximo de 7,74 DHD in 2001, pero descendió a 3,59 DHD en 2003 tras la introducción del visado (requisito de aprobación de la receta). Durante el período de estudio, el porcentaje de uso de los AINEs de bajo riesgo gastrointestinal aumentó del 29 al 59%. Para el conjunto de los AINEs, los costes pasaron de 117 millones de euros en 1990 a 329 millones de euros en 2003.

Conclusiones: El consumo de AINEs en España se ha duplicado en el período de estudio, en tanto que el coste se ha triplicado. El patrón de uso ha cambiado considerablemente y se ha observado un uso creciente de los AINEs con mejor perfil gastrointestinal. El impacto de los inhibidores selectivos de la COX-2 ha sido moderado.

Temas clínicos relacionados con Enfermedades Infecciosas

Resultados de la vacunación universal a niños de un año con vacuna de varicela en Montevideo, Uruguay

Quian J et al.

Rev chil pediatr 2005;76(2):209-217

Introducción: En Uruguay, a partir del 1 de octubre de 1999, se inició la vacunación universal, obligatoria y gratuita a niños de un año con vacuna de varicela. Esta inmunización alcanzó altos índices de cobertura.

Objetivo: Describir lo sucedido en Montevideo, ciudad capital del país, que alberga prácticamente la mitad de la población, luego de la introducción de esta vacuna.

Sujetos y Método: Es un estudio descriptivo, multicéntrico, en el que se incluyeron niños menores de 15 años, con diagnóstico de varicela que consultaron al médico en el período comprendido entre el 1 de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2002 en la ciudad de Montevideo. Se analizaron las consultas y las hospitalizaciones registradas en el hospital público pediátrico, en una institución privada, y en dos sistemas de emergencia médica móvil en el período prevacunación (1997-1999) y en el período posvacunación (2000-2002).

Resultados: En el hospital público las hospitalizaciones disminuyeron de un 0,82% (IC95% 0,72-0,93) en el período prevacunación a 0,33% (IC95% 0,28-0,40) en el período posvacunación. Las hospitalizaciones en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y las consultas en el Departamento de Emergencia también disminuyeron significativamente. En los servicios de emergencia médica móvil las consultas disminuyeron de un 1,62% (IC95% 1,58-1,66) en el período prevacunación a 0,64% (IC95% 0,61-0,66) en el período posvacunación.

Conclusiones: La aplicación sistemática de la vacuna de varicela a los niños al año de edad con altas tasas de vacunación ha sido efectiva, observándose una disminución significativa del número de consultas externas y de hospitalizaciones que alcanza a los propios niños vacunados y a los niños de los otros grupos de edades.

¿DOTS puede funcionar en poblaciones que tienen tuberculosis resistente a los medicamentos? (Does DOTS work in populations with drug-resistant tuberculosis?)

DeRiemer K et al.

The Lancet 2005;365:1239

Traducido por Núria Homedes

DOTS es la estrategia principal para la prevención y el control de la tuberculosis en todo el mundo. Sin embargo, su efecto en la transmisión de la tuberculosis en poblaciones con tasas moderadas de resistencia a los medicamentos es desconocido.

Método: Este estudio prospectivo a nivel de la comunidad se realizó al sur de México entre marzo de 1995 y febrero de 2000, y se basó en la detección pasiva de casos y en la identificación de bacilos acidorresistentes en las muestras de esputo para diagnosticar tuberculosis. También utilizamos cultivos, pruebas de susceptibilidad a los medicamentos, estudios de genotipo de los bacilos, y monitoreo del impacto del tratamiento.

Resultados: Inscribimos a 436 pacientes, de ellos el 2% eran VIH positivos. Utilizamos tres indicadores para monitorear la transmisión de la tuberculosis: la tasa de incidencia de tuberculosis pulmonar, que disminuyó en un 54,4% entre 1995 y 2000, de 42,1 a 19,2 por 100.000 ($p=0,00048$); el porcentaje de casos de tuberculosis pulmonar en grupos de población también disminuyó en un 62,6%, de 22% a 8%. ($p=0,02$); y la tasa de resistencia a los medicamentos bajó en un 84% de 9,4 a 1,5 por 100.000 personas ($p=0,004$). Las tasas de multidroga resistencia también bajaron ($p<0,0001$). La tasa de fatalidad para la tuberculosis multidroga resistente fue del 12% (5 de 41), 7% para cepas resistentes a un medicamento, después de descartar multidroga resistencia (4 de 55), y 3% de cepas pansusceptibles (9 de 272). En 1995 hubo 13 casos en que falló el tratamiento y un caso (2%) en el 2000 ($p=0,012$).

Interpretación: Incluso en lugares con tasas moderadas de multidroga resistencia, DOTS puede reducir la transmisión y la incidencia, tanto de la tuberculosis susceptible al tratamiento como de la multidroga resistente. Sin embargo, para reducir la mortalidad por tuberculosis multidroga resistente hay que complementar el plan de acción con pruebas de susceptibilidad al tratamiento y hay que individualizar el tratamiento.

Eficacia y efectividad de las vacunas antigripales en ancianos: una revisión sistemática (Efficacy and effectiveness of influenza vaccines in elderly people: a systematic review)

Jefferson T et al.

Lancet 2005;366:1165-74

Traducido por Martín Cañás

Antecedentes: La vacunación de la gripe en ancianos está recomendada en todo el mundo. El objetivo de este artículo es revisar la evidencia de la eficacia y efectividad de las vacunas de la gripe en individuos de 65 años o más.

Métodos: Se realizó una búsqueda en cinco bases de datos electrónicas que tenían información hasta diciembre de 2004, sin importar el idioma. Se identificaron 5 estudios aleatorizados, 49 de cohortes y 10 de casos-control. Todos ellos evaluaban la eficacia de la vacuna frente a la infección por influenza (reducción de los casos confirmados por el laboratorio) o la efectividad (reducción de los casos sintomáticos gripe o cuadros pseudogripales diagnosticados clínicamente). Se expresó la eficacia o la efectividad

utilizando la fórmula $VE = 1 - \text{riesgo relativo (RR)}$ o $VE^* = 1 - \text{odds ratio (OR)}$. Se analizaron las siguientes variables de resultado: gripe, cuadros pseudogripales, admisiones hospitalarias, complicaciones y muertes.

Hallazgos: En las residencias para ancianos (donde existe una buena cobertura de vacunas y elevada circulación viral) la efectividad de las vacunas frente a enfermedades pseudogripales fue del 23% (IC 95% 6-36), pero no protegió contra la gripe (RR 1,04; 0,43-2,51). Cuando se seleccionaba bien el virus de la gripe, se previnieron casos de neumonía y se redujeron las hospitalizaciones (VE 45%, 16-64) y todas las causas de mortalidad (VE 60%, 23-79). En el caso de las personas mayores que residen en su casa, las vacunas no fueron efectivas frente a la gripe (RR 0,19; 0,02-2,01), las enfermedades pseudogripales (RR 1,05; 0,58-1,89) o la

neumonía (RR 0,88; 0,64-1,20). Cuando las vacunas estaban bien seleccionadas previnieron la internación hospitalaria debida a gripe o neumonía (VE 26%, 12-38) y la mortalidad por todas las causas (VE 42%, 24-55). Al ajustar por los factores de confusión, el rendimiento de la vacuna mejoró para los ingresos hospitalarios debidos a gripe o neumonía (VE* 27%, 21-33), para enfermedades respiratorias (VE* 22%, 15-28), enfermedad cardíaca (VE* 24%, 18-30) y para todas las causas de mortalidad (VE* 47%, 39-54).

Interpretación: En residencias de ancianos, donde la vacunación es más efectiva contra las complicaciones de la gripe, se cumplieron los objetivos de la campaña de vacunación, al menos en parte. Sin embargo, de acuerdo con la evidencia disponible, la utilidad de las vacunas entre la población mayor que reside en su casa es modesta.

Temas clínicos relacionados con Enfermedades Crónicas

Tratamiento de la hipertensión ocular y el glaucoma de ángulo abierto. Metanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados (*Treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: meta-analysis of randomised controlled trials*)

Maier PC et al.

BMJ 2005;331:134

Traducido por Martín Cañás

Objetivo: El glaucoma de ángulo abierto es una de las causas más comunes de ceguera en los países industrializados. Los tratamientos para disminuir la presión ocular se utilizan ampliamente en la prevención y tratamiento del glaucoma, a pesar de que la evidencia disponible es conflictiva.

Diseño: Se realizó un metanálisis para reevaluar la efectividad de la disminución de la presión ocular en el retraso del desarrollo de glaucoma en la prevención de la hipertensión ocular, así como en la progresión del glaucoma de ángulo abierto establecido.

Fuentes de datos: Medline, Embase y Cochrane Library.

Selección de los estudios: Se incluyeron en el estudio los ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria que incluyeran información puntual de los cambios glaucomatosos en el campo visual y en el disco óptico. Los informes fueron analizados por dos revisores de forma independiente con un método estandarizado no ciego.

Resultados: El metanálisis de ensayos clínicos en la hipertensión ocular mostró que la reducción de la presión intraocular tuvo efecto preventivo significativo sobre la progresión del glaucoma (tasa de riesgo 0,56 IC 95% 0,39 a 0,81; $p = 0,01$; Número necesario de tratar (NNT) = 12). Los datos combinados de los estudios con glaucoma establecido mostraron un retraso significativo en el deterioro del campo visual (tasa de riesgo 0,65 IC 95% 0,49 a 0,87; $p = 0,003$; NNT = 7) y un análisis de subgrupo, no significativo, mostró un mayor efecto en pacientes con glaucoma con presión

elevada y un efecto reducido en pacientes con presión normal.

Conclusiones: La disminución de la presión ocular en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma establecido es beneficiosa para reducir el riesgo de pérdida del campo visual a largo plazo.

Metformina para la diabetes mellitus tipo 2. Revisión sistemática y metanálisis

Sáenz Calvo A et al.

Aten Primaria 2005;36:183-191

Objetivo: Evaluar la eficacia de la metformina frente a placebo, dieta, antidiabéticos orales o insulina en la diabetes mellitus tipo 2.

Diseño: Revisión sistemática.

Fuentes de datos: MEDLINE (1966-2003), EMBASE (1974-2003), LILACS (1986-2003), Cochrane library (Issue 3, 2003).

Selección de estudios: Se seleccionaron 29 ensayos clínicos aleatorizados de metformina en monoterapia, con resultados sobre mortalidad, morbilidad y bioquímica.

Extracción de datos: Programa informático RevMan 4. Dos revisores extrajeron los datos y evaluaron la calidad. Variables principales: Cualquier acontecimiento clínico relacionado con la diabetes (mortalidad, coronariopatía, ictus, nefropatía, arteriopatía y retinopatía). Variables secundarias: peso y bioquímica.

Resultados: Se analizaron 29 ensayos clínicos con 37 comparaciones de metformina (13 con sulfonilureas, 12 con placebo, 3 con dieta, 3 con tiazolidindionas, 2 con inhibidores de la α -glucosidasa, 2 con insulina y 2 con meglitinidas). La metformina mostró mayor beneficio que las

sulfonilureas o la insulina para cualquier acontecimiento clínico relacionado con la diabetes (riesgo relativo = 0,78; intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,65 a 0,94) y que la dieta (riesgo relativo = 0,74; IC del 95%, 0,60 a 0,90). La metformina disminuyó la hemoglobina A1 glucosilada (diferencia media ponderada: 1,21%; IC del 95%, 1,48 a -0,94), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (diferencia media ponderada: 0,24; IC del 95%, 0,40 a 0,09) y peso (diferencia media estandarizada: 0,11; IC del 95%, -0,18 a 0,04). La metformina presentó mayor beneficio que el placebo, la dieta o las tiazolidindionas en la hemoglobina A1 glucosilada, y que las sulfonilureas o la insulina en el peso.

Conclusiones: A largo plazo la metformina disminuye el riesgo de acontecimientos clínicos relacionados con la diabetes. No existen ensayos clínicos a largo plazo que comparen con metformina los inhibidores de la α -glucosidasa, meglitinidas y tiazolidindionas, en resultados primarios. Las diferentes intervenciones comparadas con metformina no obtuvieron más beneficio para los resultados secundarios evaluados.

Darbepoetina alfa: no presenta ventajas para tratar la anemia inducida por la quimioterapia (*Darbepoetin alfa in chemotherapy-induced anaemia: No proven advantage*)
Rev Prescrire 2005;25(262):412-416
Traducido por Núria Homedes

Los tratamientos disponibles para la anemia en pacientes tratados con quimioterapia incluyen: transfusión de sangre y epoetina alfa y beta. Estas epoetinas corrigen la anemia en un 40 a 65% de los pacientes y reducen el número de pacientes que requieren transfusión durante el segundo y tercer mes de tratamiento en un 12-35%, en términos absolutos.

La darbepoetina alfa es más glicosilada que la epoetina alfa y beta. En casos de fallo renal no es más efectiva que los otros dos medicamentos. La darbepoetina alfa está aprobada para el tratamiento de la anemia en pacientes que están recibiendo quimioterapia para cánceres no mieloides.

Dos estudios controlados con placebo que pretendían determinar la dosis y dos ensayos controlados con placebo que involucraron a un total de 1.000 pacientes han demostrado que la darbepoetina alfa disminuye el número de pacientes que precisan transfusión en un 17-25% en términos absolutos, y esto probablemente reduce la fatiga. Sin embargo, una cuarta parte de los pacientes que reciben darbepoetina recibieron transfusión.

Mientras no haya comparaciones fiables, no hay evidencia clara de que la darbepoetina alfa sea más efectiva que las otras epoetinas.

Según los informes relativamente imprecisos de la compañía, la darbepoetina alfa incrementó el riesgo de que ocurriese un problema tromboembólico durante los ensayos clínicos (6% versus 3%), incluyendo embolismo pulmonar (1,3% versus 0%); la compañía también dice que la darbepoetina alfa no

incrementa el riesgo de hipertensión arterial, un efecto clásico de la epoetina que se menciona en el resumen de las características del producto (SPC). Los ensayos clínicos controlados con placebo y los estudios para determinar la dosis no demostraron que tuviera ningún efecto sobre la progresión del cáncer, pero el período de seguimiento fue corto y no se puede descartar que tenga un efecto negativo. La compañía dice que no ha habido casos de eritroblastopenia entre los 70.000 pacientes que han recibido tratamiento.

Según el SPC, se puede dar darbepoetina alfa una vez cada tres semanas, mientras que la epoetina alfa y beta tienen que administrarse semanalmente. Sin embargo se desconoce el esquema ideal de administración de epoetina. La terapia con epoetina tarda varias semanas en corregir la anemia, mientras que la transfusión tiene un efecto inmediato.

En la práctica, la darbepoetina alfa es más fácil de administrar que la epoetina alfa y beta, pero las ventajas de estos productos con respecto a la transfusión no están claras.

Antagonistas de los receptores de la angiotensina II y fallo cardíaco (*Angiotensin II receptor antagonists and heart failure*)
Rev Prescrire 2005;25(261):367-374
Traducido por Núria Homedes

Los inhibidores del enzima conversora de angiotensina siguen siendo el tratamiento de primera línea.

Algunos inhibidores de la enzima conversora de angiotensina (inhibidores IECA) reducen la mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca (captopril, enalapril, ramipril y trandolapril), y en pacientes con un infarto de miocardio reciente y fallo cardíaco o fallo ventricular izquierdo importante (captopril, ramipril y trandolapril).

Los antagonistas del receptor de angiotensina II, también conocidos como bloqueadores del receptor de angiotensina, tienen efectos hemodinámicos parecidos a los de los inhibidores IECA, pero difieren en su mecanismo de acción y en ciertos efectos adversos.

Cinco ensayos clínicos han evaluado a los antagonistas del receptor de angiotensina II (candesartán, losartán y valsartán) en términos de su efecto en la mortalidad y en el riesgo de deterioro clínico en pacientes con insuficiencia cardíaca sintomática, pero sin fallo renal severo, hiperpotasemia o hipotensión. En estos ensayos, el candesartán y el valsartán, se utilizaron en dosis mucho más altas que las recomendadas para la hipertensión.

En pacientes con insuficiencia cardíaca que en el momento de inscribirse en el estudio no estaban tomando antagonistas del receptor de angiotensina II o inhibidores IECA, no se detectaron diferencias significativas entre el losartán y el captopril en términos de mortalidad o riesgo de deterioro clínico.

En pacientes con insuficiencia cardíaca que habían dejado de tomar inhibidores IECA por sus efectos adversos, el candesartán no tuvo ningún efecto en la mortalidad cuando se comparó con placebo, pero redujo el riesgo de deterioro clínico (3 hospitalizaciones anuales menos por 100 pacientes). Sin embargo, el candesartán estaba asociado con efectos adversos como el fallo renal y la hiperpotasemia, especialmente en pacientes que habían experimentado estos efectos adversos mientras tomaban inhibidores IECA.

En pacientes con insuficiencia cardíaca que estaban recibiendo tratamiento con inhibidores IECA, el complementar el tratamiento con candesartán o valsartán no tuvo un impacto en la mortalidad al compararse con placebo. El añadir el candesartán o valsartán redujo el riesgo de hospitalización (de una a tres hospitalizaciones menos por año por 100 pacientes) pero aumentó el riesgo de fallo renal e hiperpotasemia.

No hay estudios que comparen lo que ocurre al añadir espirolactona o antagonistas del receptor de la angiotensina II al tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca y disnea incapacitante a pesar de estar recibiendo tratamiento con inhibidores IECA y diuréticos. Cuando se añade espirolactona en este tipo de pacientes se previenen entre 5-6 muertes por año por 100 pacientes.

En pacientes con insuficiencia cardíaca que no tienen muy alterada la contractibilidad cardíaca, el candesartán no parece tener ventajas sobre el placebo.

En algunos de estos ensayos, entre los pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes, la mortalidad fue superior en el grupo tratado con antagonistas del receptor de angiotensina II que en el grupo placebo.

Dos ensayos clínicos compararon los antagonistas del receptor de angiotensina II con los inhibidores IECA en pacientes con infarto de miocardio reciente que han tenido insuficiencia cardíaca y alteración de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, pero que no han tenido hipotensión o fallo renal severo. Sin embargo, no hay ensayos clínicos comparados con placebo que hayan estudiado el efecto de los antagonistas del receptor de angiotensina II en la mortalidad.

En pacientes con infarto de miocardio reciente, estos ensayos demostraron que no había diferencia en la mortalidad entre el tratamiento con antagonista del receptor de la angiotensina II (losartán o vasartán) y captopril. No descartaron la posibilidad de que esos antagonistas del receptor de la

angiotensina II sean moderadamente menos efectivos que el captopril. Añadir valsartán a los que ya están recibiendo tratamiento con captopril no reduce la mortalidad ni la morbilidad cuando se compara con los que reciben placebo, pero sí aumenta el riesgo de efectos adversos.

En general, estos ensayos confirman las ventajas de los antagonistas del receptor de angiotensina II por encima de los inhibidores IECA en lo que respecta a los efectos adversos (tos, erupciones cutáneas, etc.). Sin embargo las dos clases de medicamentos tienen efectos adversos severos como hiperpotasemia, fallo renal e hipotensión. En un ensayo, el angioedema fue menos frecuente en los tratados con inhibidores del receptor de angiotensina II (un caso menos por 500 pacientes).

Aspectos específicos de la mujeres en la farmacoterapia de las enfermedades cardiovasculares (*Female-specific aspects in the pharmacotherapy of chronic cardiovascular diseases*)

Jochmann N et al.

European Heart Journal 2005;26:1585-1595

Traducido por Martín Cañás

Las diferencias en la farmacocinética, farmacodinamia, y en la fisiología contribuyen al fenómeno de que las mujeres y los hombres frecuentemente respondan en forma diferente a los fármacos cardiovasculares.

Además las influencias hormonales pueden desempeñar un papel importante: por ejemplo, el ciclo menstrual, la menopausia, y el embarazo (como resultado de fluctuaciones en concentraciones de los esteroides sexuales, y de cambios en el agua corporal total). Estos cambios pueden afectar los niveles plasmáticos de los medicamentos cardiovasculares, es decir que estos medicamentos pueden actuar de forma diferente según el sexo del paciente. Son de especial importancia los medicamentos con un margen terapéutico estrecho.

Esta revisión trata las diferencias farmacodinámicas más relevantes según el género, y examina las pruebas disponibles sobre los beneficios del tratamiento de las enfermedades cardiovasculares crónicas en mujeres. En conjunto, la situación es menos favorable para las mujeres que para los hombres: debido al hecho de que las mujeres están sub-representadas en la mayoría de los estudios, y que se han llevado a cabo pocos análisis género-específicos.

Temas relacionados con Terapias Alternativas

¿Las mejorías clínicas de la homeopatía se deben a un efecto placebo? Estudio comparativo de estudios controlados con placebo de medicina homeopática y alopática (*Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy*)
Shang A et al.

Lancet 2005;366:726-32

Traducido por Martín Cañás

Introducción: La homeopatía es un tratamiento alternativo o complementario ampliamente usado pero de eficacia controvertida. Una explicación posible de los hallazgos positivos tanto de la homeopatía como de la medicina

convencional son los sesgos en la realización y comunicación de los ensayos clínicos. Se analizaron ensayos clínicos de medicina homeopática y convencional, y se estimó el efecto del tratamiento entre los ensayos que parecían tener menos sesgos.

Métodos: A través de una búsqueda amplia de la literatura en 19 bases de datos electrónicas, listas de referencia de trabajos relevantes y contactos con expertos, se identificaron ensayos clínicos controlados frente a placebo sobre intervenciones homeopáticas. A partir de la base de datos Cochrane Controlled Trials Register (número 1, 2003), se seleccionaron en forma aleatoria ensayos de medicina convencional que estudiaban las mismas patologías y utilizaban las mismas medidas de impacto que los estudios de medicina homeopática. Los datos se extrajeron por duplicado y se sacaron los Odds Ratio (OR, razón de riesgo), donde los OR por debajo de 1 indicaban beneficio. Se asumió que los ensayos descritos como de doble-ciego y con aleatorización adecuada, eran de mayor calidad metodológica. Los efectos de los sesgos se examinaron en modelos de meta-regresión y de funnel plots.

Hallazgos: Se analizaron 110 ensayos de medicina

homeopática y 110 ensayos de medicina tradicional emparejados. El tamaño medio de los estudios fue de 65 participantes (rango: 10-1573). Veintiún ensayos de homeopatía (19%) y 9 de medicina convencional (8%) se consideraron de buena calidad. En ambos grupos los ensayos más pequeños y aquellos de menor calidad, mostraron más efectos beneficiosos para los tratamientos que los ensayos con mayor número de pacientes y de alta calidad. Cuando el análisis se restringió únicamente a los ensayos grandes de mayor calidad, el OR fue de 0,88 (IC 95% 0,65-1,19) para la homeopatía (ocho ensayos) y 0,58 (IC 95% 0,39-0,85) para la medicina convencional (seis ensayos).

Interpretación: Se observó la presencia de sesgos en los ensayos clínicos controlados frente a placebo tanto en la medicina homeopática como en la convencional. Cuando se hizo el análisis teniendo en cuenta los sesgos, hubo poca evidencia de que los medicamentos homeopáticos tuvieran efectos específicos, en cambio en la medicina convencional si se detectaron fuertes evidencias de efectos específicos. Estos resultados son compatibles con la idea de que los efectos clínicos de la homeopatía son efecto placebo.

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.