

# *Fármacos*

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

<http://www.boletinfarmacos.org>

Editado por  
*Salud y Fármacos*



**Volumen 10, número 4, septiembre de 2007**



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



#### **Co-editores**

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

#### **Productor Técnico**

Stephen Brown, EE.UU.

#### **Directora de Producción**

Jimena Orchuela, Argentina

#### **Asistente de Producción**

Virginia H. Sampietro, Argentina

#### **Asesor en Farmacología**

Martín Cañas, Argentina  
Adriana C. Petinelli, Argentina

#### **Asesora en Farmacia**

Verónica Wirtz, México

#### **Equipo de Traductores**

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

#### **Editores Asociados**

Héctor Buschiazso, Argentina  
Juan Antonio Camacho, España  
Martín Cañas, Argentina  
Albin Chaves, Costa Rica  
José Ruben de Alcantara Bonfim, Brasil  
Francisco Debesa García, Cuba  
Albert Figueras, España  
Héctor Guiscafré, México  
Marcelo Lalama, Ecuador  
Óscar Lanza, Bolivia  
Joan Ramón Laporte, España  
Fernando Lolas, Chile  
René Leyva, México  
Roberto López-Linares, Perú  
Perla Mordujovich, Argentina  
Enery Navarrete, Puerto Rico  
Susana Olave, Perú  
Ronald Ramírez, Nicaragua  
Aída Rey Álvarez, Uruguay  
Germán Rojas, Perú  
Rodolfo Salazar, Costa Rica  
Mario Salinas, Argentina  
Bernardo Santos, España  
Claudia Vacca, Colombia  
Mabel Valsecia, Argentina  
Germán Velázquez, Suiza

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

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

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

Fax: (915) 747-8512

# Índice

Volumen 10, número 4, septiembre de 2007

<b>VENTANA ABIERTA</b>	<b>13</b>
- Propuesta para facilitar el acceso a los tratamientos contra el cáncer: Pools de patentes para tecnologías médicas Judit Rius Sanjuan Abogada , Knowledge Ecology International (KEI)	13
<b>ADVIERTEN</b>	<b>15</b>
<b>Retiros del mercado</b>	
- Clobutinol: Retiro voluntario mundial	15
- Desmopresina para el tratamiento de la enuresis: Retirada del mercado británico pero aún aprobada en EE.UU.	15
- Lumiracoxib: Retiro en Australia, y restricciones en Nueva Zelanda, Argentina y Gran Bretaña	16
- Veraliprida: La EMEA recomienda la suspensión de productos medicinales que la contengan	17
<b>Denegación de comercialización</b>	
- Rimonabant: Comité de expertos no recomienda su comercialización en EE.UU. y refuerzan contraindicaciones en la EMEA	18
<b>Cambios en el etiquetado</b>	
- Omalizumab: Cambio en el etiquetado por riesgo de anafilaxia. EE.UU.	19
- Rosiglitazona y pioglitazona: Advertencia de caja negra en EE.UU. y modificaciones en el prospecto en Argentina	19
- Vacuna contra rotavirus (Rotateq): FDA informa de casos de enfermedad de Kawasaki asociados a su uso. EE.UU.	21
<b>Reacciones Adversas e Interacciones</b>	
- Agonistas beta2 de acción prolongada: Agudización del asma que puede ocasionar la muerte si no se administran esteroides	21
- Interferón alfa-2b y ribavirina: En niños más riesgos que en adultos	23
- Propofol (Diprivan): FDA informa sobre nuevos datos de seguridad. EE.UU.	23
- Rivastigmina: Demencia y Parkinson: ¡No gracias!	24
- Sertindol: Otro neuroléptico atípico y prolongación del espacio QT	24
- Simvastatina con ezetimibe: Una combinación que no ofrece ventajas	25
- Toxina botulínica (Botox, Dysport, Neurobloc, Vistabel): Riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina	25
<b>Precauciones</b>	
- Nuevos medicamentos antiepilépticos: Investigadores advierten sobre posibles riesgos en niños	26
- Bicalutamida, para cáncer de próstata no metastático: Poca evidencia y efectos adversos frecuentes	27
- Flurbiprofeno en pastillas para chupar. Los AINES no deben tomarse como caramelos	27
- Hormona humana de crecimiento: no se recomienda su uso como tratamiento contra el envejecimiento	28
- Ivabradina: Mejor evitarlo en la angina estable	29
- Minociclina: No la utilice como el primer antibiótico oral para el tratamiento del acné	29
- Olanzapina y fluoxetina (Symbyax): FDA pide advertencias más específicas sobre riesgo de diabetes	30
- Paroxetina: ¿Es segura usada durante el embarazo?	30
- Exelon (rivastigmina): Acusan a Novartis por afirmaciones falsas sobre su eficacia (ver el contenido de esta noticia en la Sección Ética y Derecho, pág. 67)	
- Sitagliptin (Januvia) para la diabetes tipo 2: No lo utilice durante siete años (hasta 2014)	31
- Vacunas contra el rotavirus	33
- Vitamina C: El falso mito de su uso en el resfriado	37
- Voriconazol: Efectos adversos. Análisis de la base de datos francesa de farmacovigilancia	37
<b>Reintroducción en el mercado</b>	

- Nelfinavir (Viracept): Se levanta la suspensión de comercialización en Europa	38
- Tegaserod: La FDA autoriza su uso restringido como medicamento en investigación	38
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	<b>39</b>
<b>Revista de Revistas</b>	
- Eventos adversos en trabajadores de la salud que utilizan antirretrovirales para prevenir contraer el VIH a través de un accidente ocupacional Traducido por Boletín Fármacos de: Medeiros E et al., Adverse events relating to antiretroviral prophylaxis for occupational accidents, <i>Rev Saúde Pública</i> 2007;41(2):294-296.	40
- Eventos adversos a medicamentos en hospitales del Estado de Río de Janeiro, Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Rozenfeld S, Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil, <i>Rev Saúde Pública</i> 2007;41(1):108-115.	40
- Eventos toxicológicos relacionados con medicamentos en el Estado de San Pablo Traducido por Boletín Fármacos de: Gandolfi E, Andrade M, Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo, <i>Rev Saúde Pública</i> 2006;40(6):1056-1064.	40
- Hospitalizaciones relacionadas a medicamentos en un servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de Canadá: Un estudio prospectivo Editado por Boletín Fármacos de: Samoy LJ et al., Drug-Related Hospitalizations in a Tertiary Care Internal Medicine Service of a Canadian Hospital: A Prospective Study, <i>Pharmacotherapy</i> 2006;26(11):1578-1586.	41
- Impacto de la publicidad sobre los suicidios en pediatría en la práctica médica de EE.UU. Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Nemeroff CB et al., Impact of Publicity Concerning Pediatric Suicidability Data on Physician Practice Patterns in the United States, <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2007;64(4):466-472.	41
- Uso de multivitamínicos y riesgo de cáncer de próstata en el estudio del Instituto Nacional de Salud: Dieta AARP y salud Traducido por Boletín Fármacos de: Lawson K et al., Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study, <i>J Natl Cancer Inst</i> 2007;99(10):754-64.	42
- Carisoprodol: Uso y abuso en Noruega. Un estudio farmacoepidemiológico Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Bramness JG et al, Carisoprodol use and abuse in Norway: a pharmacoepidemiological study, <i>J Clin Pharmacol</i> 2007;64(2):210-8.	42
- Riesgo de hepatitis aguda asociada al uso de fármacos: Un estudio multicéntrico Editado por Boletín Fármacos de: Un total de 38 fármacos muy consumidos por la población ya disponen de una estimación de su riesgo hepatotóxico, <i>Jano On Line</i> (España), 19 de julio de 2007, que comenta el artículo de Sabaté M et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey, <i>Alimentary Pharmacology &amp; Therapeutics</i> 2007;25:1401-9.	43
- RADAR: Un nuevo sistema detecta efectos adversos graves antes que la FDA Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Bennett CL et al., Evaluation of Serious Adverse Drug Reactions: A Proactive Pharmacovigilance Program (RADAR) vs Safety Activities Conducted by the Food and Drug Administration and Pharmaceutical Manufacturers, <i>Archives of Internal Medicine</i> 2007;167(10):1041-1049; De Lera López R, Un nuevo sistema detecta efectos adversos graves antes que la FDA, <i>El Global</i> Nº 342, 3 de Junio de 2007.	43
- Evidencia, riesgo y el paciente Traducido por Jorge Aguirre de: Neeskens P, Evidence, risk and the patient, <i>Australian Prescriber</i> 2007;30(2):47-50. (ver en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización, pág. 111)	
<b>ÉTICA Y DERECHO</b>	<b>45</b>
<b>Nota de rectificación</b>	<b>45</b>
<b>Entrevista</b>	
- Entrevista con Enrique Costas Lombardía, donde desenmascara las mentiras de la industria farmacéutica	45

<b>Investigaciones</b>		
- La información de Gran Pharma: Un peligro creciente Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Big Pharma's health information: a growing danger, <i>Rev Prescrire</i> 2006;26(278):863-865; y Declaración: Información al paciente elaborada por la industria farmacéutica. Una amenaza a la salud pública, <i>ISDB</i> , 4 de mayo de 2007.		50
<b>América Latina</b>		
- Argentina: Pruebas controvertidas con medicamentos en PAMI y proyectos de ley que intentan cubrir vacíos legales		54
- Argentina: Si es con fin terapéutico el uso de marihuana, no es delito		56
- Argentina: Acusan a Bayer por los graves efectos de un medicamento para bajar el colesterol		57
- Honduras: La Justicia investiga el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) por medicamentos vencidos		58
<b>Europa</b>		
- España: Un juez desestima la tercera demanda de 127 mujeres que tomaron Agreal (veraliprida)		59
<b>Estados Unidos</b>		
- El fabricante de OxyContin reconoce haber difundido información falsa		60
- Los fabricantes farmacéuticos cortejan a los estudiantes de medicina		61
- Nuevos estudios sugieren la presencia de sesgo en los ensayos clínicos		63
- La industria lucha contra la sustitución por genéricos en el tratamiento de la epilepsia		64
- Exelon (rivastigmina): Acusan a Novartis por afirmaciones falsas sobre su eficacia		67
- Abelcet (anfotericina B): Advertencia a Enzon por propaganda engañosa		67
- En Nevada una ley exige que las compañías adopten un código de conducta para la promoción (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 102)		
- La Asamblea de Nueva York aprueba la propuesta de ley sobre la transparencia de los gestores de programas de beneficios farmacéuticos (PBMs) (ver el contenido en la Sección Regulación y Políticas, pág. 102)		
<b>Asia</b>		
- China: Condenan a muerte a otra autoridad de la agencia de medicamentos		67
<b>Generales</b>		
- La publicidad de fármacos cambia para ganarse al médico y al paciente		68
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>		70
<b>Revista de revistas</b>		
- El Código de Ética Médica de Brasil comparado con el de once países Traducido por Boletín Fármacos de: Vianna J, Rocha L, Comparison of the code of medical ethics of Brazil with those of eleven countries, <i>Rev Assoc Med Bras</i> 2006;52(6):435-440.		71
- Distorsiones en la Política Nacional de Medicamentos provocadas por las acciones judiciales Traducido por Boletín Fármacos de: Vieira F, Zucchi P, Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil / Distortions to national drug policy caused by lawsuits in Brazil, <i>Rev Saúde Pública</i> 2007;41(2):214-222		72
- La FDA y el caso de Ketek Traducido y resumido por el Boletín Fármacos de: Ross DB, The FDA and the case of Ketek, <i>NEJM</i> 2007;356(16):1601-1603.		72
- Factores asociados con los resultados de ensayos clínicos publicados que comparan dos medicamentos: Razones por las que unas estatinas aparentan ser más efectivas que otras Traducido por Boletín Fármacos de: Bero L et al., Factors associated with findings of Publisher trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others, <i>PLoS Med</i> 2007;4(6).		73
- EE.UU: Un video de la BBC revela los secretos de los ensayos clínicos con paroxetina Comentario editado y traducido de: Collier J, Inside Big pharma's box of tricks, <i>BMJ</i> 2007;334:209.		74

- Los litigios y la definición de los riesgos de los medicamentos Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Kesselheim AS and Avorn J, The role of litigation in defining drug risks, <i>JAMA</i> 2007;297(3):308-311.	74
- Conflictos de interés y guías de diagnóstico y tratamiento independientes Editado y traducido por el Boletín Fármacos de: Steinbrock R. Guidance for Guidelines, <i>NEJM</i> 2007;356:4; Tanne JH, US guidelines often influenced by industry, <i>BMJ</i> 2007;334:171.	76
- Las características y el impacto de los visitadores médicos en la gabapentina Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Steinman MA et al., Characteristics and impact of drug detailing for gabapentin, <i>PLoS Medicine</i> 2007;4(4):e134.	76
- La estructura y el funcionamiento de los comités de ética de investigación en África: Un estudio de caso Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Kass NE et al., The structure and function of research ethics committees in Africa: A Case Study, <i>PLoS Medicine</i> 2007;4(1).	77
- Impacto de la publicidad sobre los suicidios en pediatría en la práctica médica de EE.UU. Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Nemeroff CB et al., Impact of Publicity Concerning Pediatric Suicidability Data on Physician Practice Patterns in the United States, <i>Arch Gen Psychiatry</i> 2007;64(4):466-472. (ver en la Sección Advierten, pág. 41)	
<b>ECONOMÍA Y ACCESO</b>	<b>78</b>
<i>Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes</i>	
<b>América Latina</b>	
- América Latina: Advierten en foro amenazas que enfrenta industria farmacéutica nacional	78
- América Latina: Declaración Conjunta de la Sociedad Civil Latinoamericana sobre el Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, innovación y Propiedad Intelectual (IGWG)	79
- Mercosur: Acuerdo de Ministros de Salud de los países miembros sobre propiedad intelectual y medicamentos accesibles	79
<b>Revista de revistas</b>	
- Evolución del sistema internacional de derecho de protección de la propiedad intelectual: Protección de patentes para la industria farmacéutica y acceso a medicamento Traducido por Boletín Fármacos de: Chaves GC et al., A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos), <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(2):257-267.	80
- Acceso a antirretrovirales genéricos: Inequidad, ley de propiedad intelectual y tratados de comercio internacionales Traducido por Boletín Fármacos de: Castro A, Westerhaus M, Access to generic antiretrovirals: inequality, intellectual property law, and international trade agreements, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(supl.1):S85-S96.	80
- ADPIC, la declaración de DOHA y la decisión sobre el párrafo 6, ¿Qué pasos quedan por dar para proteger el acceso a los medicamentos? Traducido por Boletín Fármacos de: Kerry VB and Lee K, TRIPS, the Doha declaration and paragraph 6 decision: what are the remaining steps for protecting access to medicines? <i>Global Health</i> 2007; 24;3(1):3.	81
- Buscando el equilibrio entre el privilegio del monopolio intelectual y la necesidad de medicamentos esenciales Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Martin G et al., Balancing intellectual monopoly privileges and the need for essential medicines, <i>Globalization and Health</i> 2007;3(4).	81
- Linkage y extensión de patentes de medicamentos en Canadá y Australia Traducido por Boletín Fármacos de: Faunce TA, Lexchin J, "Linkage" pharmaceutical evergreening in Canada and Australia, <i>Australia and New Zealand Health Policy</i> 2007;4(8).	81
<b>Otros temas de Economía y Acceso</b>	

<b>Reportes Breves</b>	
- Nuevos aumentos de precios en los medicamentos en Nicaragua	82
- Problemas con el abastecimiento de medicamentos y el Programa Farmacias Solidarias en Venezuela	84
<b>América Latina</b>	
- República Dominicana: El PROMESE baja sus precios y acuerda entrega gratuita a afiliados del Régimen Subsidiado del Seguro Nacional de Salud	85
<b>Europa</b>	
- Alemania y Francia: Las cooperativas de distribución Sanacorp y Cerp Rouen se fusionan	85
- España: Informe actualizado sobre medicamentos genéricos	86
- Reino Unido y EE.UU.: Acuerdos de riesgo compartido	86
<b>Estados Unidos y Canadá</b>	
- Reino Unido y EE.UU.: Acuerdos de riesgo compartido (ver el contenido en la Sección Economía y Acceso, apartado Europa, pág. 86)	
- Canadá: El gasto en medicamentos que necesitan receta superará los US\$21.000 millones en el 2006	89
<b>Asia</b>	
- Corea del Norte: El gobierno solicita a Corea del Sur los medicamentos vencidos	89
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	
<b>Revista de revistas</b>	
- Gastos de bolsillo en medicamentos por parte de jubilados y pensionados de 60 años y más en Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Lima MG et al., Composição dos gastos privados com medicamentos utilizados por aposentados e pensionistas com idade igual ou superior a 60 anos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(6):1423-1430.	92
- Oportunidades de la industria farmacéutica y la lógica del desarrollo local, basado en los biomas brasileños: Bases para una discusión de una política nacional Traducido por Boletín Fármacos de: Villas Boas G, Gadelha C, Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(6):1463-1471.	92
- Relación costo-efectividad de la vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b en niños menores de dos años de edad en Colombia Guzman N et al., <i>Rev Panam Salud Pública</i> 2006; 20(4):248-255	92
- Vacunas contra el dengue: Una revisión de las vacunas candidatas en etapas avanzadas de desarrollo Hombach J, <i>Rev Panam Salud Pública</i> 2007;21(4):254-260	93
- Una política de precios para conseguir medicamentos más baratos en Chipre Traducido por Boletín Fármacos de: Merkur S and Mossialos E, A pricing policy towards the sourcing of cheaper drugs in Cyprus, <i>Health Policy</i> 2007;81(2-3):368-75.	93
- Evaluando los precios de los medicamentos, su disponibilidad, la capacidad de compra y la composición de los precios: Impacto en el acceso a los medicamentos en Malasia Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Babar Zud et al., Evaluating Drug Prices, Availability, Affordability, and Price Components: Implications for Access to Drugs in Malaysia, <i>PLoS Med</i> 2007;4(3):e82.	93
- Los genéricos ¿significan un ahorro importante para el sistema nacional de salud del Reino Unido? Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Kanavos P, Do generics offer significant savings to the UK National Health Service?, <i>Curr Med Res Opin</i> 2007;23(1):105-16. (ver en la Sección Regulación y Políticas, pág. 104)	
<b>REGULACIÓN Y POLÍTICAS</b>	
	<b>95</b>

<b>Reportes Breves</b>	
- Propaganda dirigida al consumidor: ¿Educación o propaganda?	95
<b>América Latina</b>	
- Argentina: Nueva normativa sobre promoción de medicamentos de venta bajo receta	97
- Brasil: Mayor control a las farmacias por la venta de medicamentos de vigilancia especial y consulta pública sobre resoluciones relativas al servicio farmacéutico	99
- Colombia: Ministerio de Protección Social emite Resolución n° 1403/07 sobre el servicio farmacéutico	99
- Colombia: Reducción en la falsificación de medicamentos	100
- Nicaragua: Programa de Venta Social y de Aseguramiento de la calidad de los medicamentos	100
- Paraguay: Cifarma denuncia trato injusto de Argentina sobre medicamentos	101
<b>Estados Unidos</b>	
- En Nevada una ley exige que las compañías adopten un código de conducta para la promoción	102
- La Asamblea de Nueva York aprueba la propuesta de ley sobre la transparencia de los gestores de programas de beneficios farmacéuticos (PBMs)	102
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	103
<b>Revista de revistas</b>	
- Genéricos, cuestión de bioequivalencia Palma Morgado D y Domínguez Camacho JC, <i>Farm Hosp</i> 2007;31(2):73-74.	104
- Los genéricos ¿significan un ahorro importante para el sistema nacional de salud del Reino Unido? Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Kanavos P, Do generics offer significant savings to the UK National Health Service?, <i>Curr Med Res Opin</i> 2007;23(1):105-16.	104
- Provisión de servicios de salud a los pacientes en las farmacias comunitarias del Reino Unido: Política, práctica, e investigación Traducido por Juan del Arco de: Noyce PR, Providing Patient Care Through Community Pharmacies in the UK: Policy, Practice, and Research, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:861-868.	105
- Reformulando el sistema de precios de los medicamentos de Australia: Los dilemas de la política de medicamentos genéricos Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Lofgren H, Reshaping Australian drug policy: the dilemmas of generic medicines policy, <i>Australia and New Zealand Health Policy</i> 2007;4(11).	105
- La industria biofarmacéutica global y el aumento de multinacionales de la India: Lo que esto significa para la política de genéricos de Australia Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Lofgren H, The global biopharma industry and the rise of Indian drug multinationals: implications for Australian generics policy, <i>Australia and New Zealand Health Policy</i> 2007;4(10).	105
- Políticas de medicamentos genéricos en Australia: Una visión general de su impacto en la economía y en la práctica de la farmacia comunitaria Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Beecroft GJ, Generis drug policy in Australia: an overview of economic and practice implications for Australian Community Pharmacy, <i>Australia and New Zealand Health Policy</i> 2007;4(7).	106
- Retos para las políticas de la industria de bio/nanofarmacéutica australiana: Negocios comerciales, bien público y precios de referencia en un contexto de renovación industrial sustentable Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Faunce TA, Challenges for Australia's bio/nanopharma policies: trade deals, public goods and reference pricing in sustainable industrial renewal), <i>Australia and New Zealand Health Policy</i> 2007;4(9).	106
- Condiciones de implementación y operación de la Farmacovigilancia en la industria farmacéutica en el Estado de San Pablo, Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Freitas M, Romano-Lieber N, Pharmacovigilance implementation and operational conditions in the pharmaceutical industry in São Paulo State, Brazil, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(1):167-175.	107
- El reto de cambiar la política nacional de los medicamentos contra la malaria a un tratamiento combinado	107

con artemisina en Kenia Traducido por Boletín Fármacos de: Amin AA et al, The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya, <i>Malaria Journal</i> 2007;6(72).	
- Los expertos se pronuncian sobre la promoción y prescripción de medicamentos no aprobados para ese uso Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Hampton T, Experts weigh in on promotion, prescription of off-label drugs, <i>JAMA</i> 2007;297(7):683-4.	108
- ¿Qué estrategias podrían estimular la producción de antirretrovirales en combinaciones fijas para los niños de los países en desarrollo? Traducido por Boletín Fármacos de: Dionisio D et al., What strategies to boost production of affordable fixed-dose anti-retroviral drug combinations for children in the developing world? <i>Curr HIV Res</i> 2007;5(2):155-87.	109
- Desarrollo transparente y rápido de las guías de la OMS Traducido por Boletín Fármacos de: Schünemann HJ et al., Transparent development of the WHO rapid advice guidelines, <i>PloS Medicine</i> 2007;4(5).	109
<b>PRESCRIPCIÓN, FARMACIA Y UTILIZACIÓN</b>	<b>110</b>
<b>Comunicaciones</b>	
- La participación del farmacéutico: Nuevos desafíos para la profesión - <i>Fefara</i>	110
<b>Investigaciones</b>	
- Evidencia, riesgo y el paciente Traducido por Jorge Aguirre de: Neeskens P, Evidence, risk and the patient, <i>Australian Prescriber</i> 2007;30(2):47-50.	111
- Síndrome de abstinencia de alcohol: Anticiparlo, prevenirlo, diagnosticarlo y tratarlo Traducido por Boletín Fármacos de: Alcohol withdrawal syndrome: predict, prevent, diagnose and treat it, <i>Rev Prescrire</i> 2006; 26 (275):592-601.	114
- Metformina: Útil para algunos niños con diabetes tipo 2 Traducido por Boletín Fármacos de: <i>Rev Prescrire</i> 2006; 26(278):805-1/805-3	121
<b>Reportes Breves</b>	
- Enfermeros y farmacéuticos españoles siguen reclamando por una mayor intervención en la atención de los pacientes	123
<b>América Latina</b>	
- Perú: Callao promueve el uso adecuado de antibióticos	126
<b>Europa</b>	
- Alemania y Francia: Las cooperativas de distribución Sanacorp y Cerp Rouen se fusionan (ver el contenido en la Sección Economía y Acceso, pág. 85)	
- España: Cuatro nuevos estudios sobre el uso de antibióticos	126
- España: Diez años dispensando metadona en las farmacias madrileñas	129
<b>Estados Unidos</b>	
- La AMA desea investigar a fondo las clínicas de salud instaladas en farmacias	129
<b>Generales</b>	
- Nuevas vacunas para mejorar la salud de los niños en los países en desarrollo	130
<b>Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos</b>	<b>132</b>
<b>Revista de revistas</b>	
- Proyecto diagnóstico de farmacias hospitalarias en Brasil: Una propuesta de clasificación de los servicios Traducido por Boletín Fármacos de: Messeder A et al., Projeto Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil: uma proposta de hierarquização dos serviços, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(4):835-844.	133

- Evaluación de las farmacias virtuales brasileñas Traducido por Boletín Fármacos de: Gondim A, Falcao C, Evaluation of Brazilian online pharmacies, <i>Rev Saúde Pública</i> 2007;41(2):297-300.	133
- Servicios de farmacia comunitaria en Portugal Traducido por Enrique Muñoz Soler: Costa S et al., Community Pharmacy Services in Portugal, <i>Ann Pharmacother</i> 2006;40:2228-2234.	134
- Cuidados farmacéuticos en farmacias comunitarias: Práctica e investigación en Dinamarca Basado en la traducción de Wilma M Guzmán-Santos de: Herborg H et al., Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Denmark, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:681-689.	134
- Provisión de servicios de salud a los pacientes en las farmacias comunitarias: Práctica e investigación en Finlandia Traducido por Boletín Fármacos de: Bell JS et al., Providing Patient Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Finland, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:1039-1046.	134
- Prescripción suplementaria: Primeras experiencias de farmacéuticos en Gran Bretaña Basado en la traducción de Mirza Martínez de: George J et al., Supplementary Prescribing: Early Experiences of Pharmacists in Great Britain, <i>Ann Pharmacother</i> 2006;40:1843-1850.	135
- Provisión de servicios de salud a los pacientes en las farmacias comunitarias del Reino Unido: Política, práctica, e investigación Traducido por Juan del Arco de: Noyce PR, Providing Patient Care Through Community Pharmacies in the UK: Policy, Practice, and Research, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:861-868. (ver en la Sección Regulación y Políticas, pág. 105)	
- Políticas de medicamentos genéricos en Australia: Una visión general de su impacto en la economía y en la práctica de la farmacia comunitaria Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Beecroft GJ, Generis drug policy in Australia: an overview of economic and practice implications for Australian Community Pharmacy, <i>Australia and New Zealand Health Policy</i> 2007;4(7). (ver en la Sección Regulación y Políticas, pág. 105)	
- ¿Qué intervenciones pueden emplear los farmacéuticos para impactar en las prácticas prescriptivas de los profesionales de la salud? Grindrod KA et al., What Interventions Should Pharmacists Employ to Impact Health Practitioners' Prescribing Practices? <i>Ann Pharmacother</i> 2006;40:1546-1557.	136
- Recomendaciones escritas versus orales realizadas por estudiantes de farmacia durante sus rotaciones de medicina interna Basado en la traducción de Homero A Monsanto: Pound MW and Millar SM, Written Versus Oral Recommendations Made by Pharmacy Students During Internal Medicine Rotations, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:772-776.	136
- Conocimiento e información sobre los medicamentos genéricos que tiene una población ambulatoria en Recife, Pernambuco, Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Rocha C et al., Levantamento de dados sobre o conhecimento e informação acerca dos medicamentos genéricos em uma população de pacientes do serviço de saúde ambulatorial do Recife, Pernambuco, Brasil, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(5):1141-1150.	137
- Aspectos de los procesos de prescripción y dispensación de medicamentos desde la perspectiva del paciente: Estudio de base poblacional en Fortaleza, Ceará, Brasil Traducido por Boletín Fármacos de: Arrais P et al., Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(4):927-937.	137
- Intercambiabilidad de medicamentos: Abordaje clínico y punto de vista del consumidor Traducido por Boletín Fármacos de: Rumel D et al., Intercambialidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor, <i>Rev Saúde Pública</i> 2006;40(5):921-927.	137
- Impacto del Programa de Educación Continua en intervenciones de Farmacéuticos Comunitarios y el uso de medicación para el asma: Un estudio piloto	137

Basado en la traducción de Annette Pérez de: Rouleau R et al., Impact of a Continuing Education Program on Community Pharmacists' Interventions and Asthma Medication Use: A Pilot Study, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:574-580.	
- Tromboprofilaxis venosa inadecuada en pacientes hospitalizados Traducido por Boletín Fármacos de: Rocha A et al., Inadequação de tromboprofilaxia venosa em pacientes clínicos hospitalizado, <i>Rev Assoc Med Bras</i> 2006;52(6):441-446.	138
- Factores de riesgo gastrointestinal y uso de protectores gastrointestinales en pacientes que utilizan AINEs Traducido por Juan del Arco de: Harris CL et al., GI Risk Factors and Use of GI Protective Agents Among Patients Receiving Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, <i>Ann Pharmacother</i> 2006;40:1924-1931.	138
- El efecto de la fortificación con ácido fólico en la reducción de defectos del tubo neural Traducido por Boletín Fármacos de: Santos L, Pereira M, The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(1):17-24.	139
- Revisión sistemática de la profilaxis con antibióticos en cesáreas Traducido por Boletín Fármacos de: Martins A, Krauss-Silva L, Systematic review of antibiotic prophylaxis in cesareans, <i>Cad Saúde Pública</i> 2006;22(12):2513-2526.	139
- Utilización de medicamentos en ancianos residentes en el área metropolitana de Belo Horizonte, un estudio de base poblacional Traducido por Boletín Fármacos de: Loyola Filho A et al., A population-based study on use of medication by the elderly in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, <i>Cad Saúde Pública</i> 2006;22(12):2657-2667	140
- Uso de medicamentos en niños de entre 11 y 13 años: Concordancia entre lo que dicen los padres y los niños Traducido por Juan F Feliú de: Andersen et al., Medicine Use Among 11- and 13-Year-Olds: Agreement Between Parents' Reports and Children's Self-Reports, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:581-586.	140
- Comparando el uso de antibióticos en pediatría en Canadá y Dinamarca Traducido por Enrique Muñoz Soler de: Marra F et al., A Comparison of Antibiotic Use in Children Between Canada and Denmark, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:659-666.	140
- Estudio prospectivo: Respuesta al tratamiento de los niños sudafricanos con neumonía severa según la edad, la existencia de enfermedad polimicrobiana y el estado VIH de la madre Traducido por Boletín Fármacos de: McNally LM et al., Effect of age, polymicrobial disease, and maternal HIV status on treatment response and cause of severe pneumonia in South African children: a prospective descriptive study, <i>The Lancet</i> 2007;369:1440-1451.	141
- Prevalencia de anticuerpos contra sarampión, paperas y rubéola en niños en edad escolar antes y después de la vacunación con tres vacunas triples antivirales combinadas diferentes, Rio Grande do Sul, Brasil, 1996 Traducido por Boletín Fármacos de: Santos B et al., A population-based study on use of medication by the elderly in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, <i>Rev Panam Salud Pública</i> 2006;20(5):299-306.	141
- Interrupción temporal del tratamiento inmunosupresor y rechazo del trasplante renal: Experiencia de un centro en Venezuela Herrera J et al., <i>Rev Panam Salud Pública</i> 2006;20(5):338-340	142
- Ninguna diferencia en la evolución de la lepra entre los esquemas terapéuticos de 12 y 24 dosis: Un estudio preliminar Traducido por Boletín Fármacos de: Sales AM et al., Nenhuma diferença na evolução da hanseníase entre os esquemas terapêuticos de 12 versus 24 doses: um estudo preliminar, <i>Cad Saúde Pública</i> 2007;23(4):815-822.	142
- Efectos de la eritropoyetina humana recombinante en recién nacidos pretérmino con enfermedades infecciosas Traducido por Boletín Fármacos de: Aguiar I et al., Efeitos da eritropoetina recombinante humana em recém-nascidos pré-termo com doenças infecciosas, <i>Rev Assoc Med Bras</i> 2007;53(1):90-94.	142
- Retratamiento de la lepra: Un estudio caso-control	142

Traducido por Boletín Fármacos de: Ximenes R et al., Retratamiento de hanseníase: estudio de caso-control, <i>Rev Saúde Pública</i> 2007;41(4):632-637.	
- El reto de cambiar la política nacional de los medicamentos contra la malaria a un tratamiento combinado con artemisina en Kenia Traducido por Boletín Fármacos de: Amin AA et al, The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya, <i>Malaria Journal</i> 2007;6(72). (ver en la Sección Regulación y Políticas, pág. 107)	
- Control de la hipertensión arterial en una unidad básica de salud familiar Traducido por Boletín Fármacos de: Araujo J, Guimaraes A, Controle da hipertensão arterial em uma unidade de saúde da família, <i>Rev Saúde Pública</i> 2007;41(3):368-374.	143
- Alendronato: Marca comercial versus genérico. Efectos gastrointestinales y utilización de recursos. Traducido por Homero A Monsanto de: Halkin H et al., Brand Versus Generic Alendronate: Gastrointestinal Effects Measured by Resource Utilization, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:29-34.	143
- Fenilefrina oral: Eficacia y seguridad. Revisión sistemática y metaanálisis Traducido por Jorge R Miranda-Massari de: Hatton RC et al., Efficacy and Safety of Oral Phenylephrine: Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Ann Pharmacother</i> 2007;41:381-390.	144
- Hierro 0,5 mg: Una formulación útil para neonatos Traducido por Boletín Fármacos de: <i>Rev. Prescrire</i> 2007;27(279):11.	144
- Pre-hipertensión arterial: Un concepto útil para la industria pero inútil para el paciente Traducido por Boletín Fármacos de: <i>Rev Prescrire</i> 2006;26(278):842-844	144
- Antiguos fármacos disfrazados de novedad <i>Butleti Groc</i> 2007;20(1)	146
<b>INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES</b>	<b>147</b>

# Ventana Abierta

## Propuesta para facilitar el acceso a los tratamientos contra el cáncer: Pools de patentes para tecnologías médicas

Judit Rius Sanjuan

Abogada

Knowledge Ecology International (KEI - [www.keionline.org](http://www.keionline.org))

La Organización Mundial de la Salud estima que actualmente mueren casi siete millones de personas al año de cáncer y que esta cifra aumentará a 10 millones en el año 2020 [1]. Alrededor del 60% de los casos de cáncer acontecen en los países en vías de desarrollo, pero al afectar también a países desarrollados, el cáncer es considerado una enfermedad del tipo I [2]. Por consiguiente, se invierten recursos en investigación y desarrollo y existen importantes innovaciones que pueden salvar vidas. Por ejemplo, en 2006 la administración norteamericana aprobó la primera vacuna contra el virus del papiloma humano (HPV) comercializada por Merck como Gardasil®. GlaxoSmithKline está en trámites de conseguir la aprobación para otra vacuna similar (Cervarix®).

El problema es que estas y otras importantes innovaciones médicas para la prevención y el tratamiento del cáncer tienen un precio elevado que las convierten en inasequibles para la mayoría de pacientes y gobiernos en los países en desarrollo, y a veces incluso para los países desarrollados. Por ejemplo, Merck ha anunciado que Gardasil® tendrá un precio de US\$360. Otros ejemplos de productos con precios elevados son trastuzumab (Herceptin®) comercializado por Genentech/Roche para el tratamiento del cáncer de pecho o imatinib mysylate (Glivec/Gleevec®) comercializado por Novartis para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica y otros tumores.

¿Por qué son los precios de estos productos tan altos? Por diversas razones, pero una de ellas es que estas tecnologías han recibido patentes que permiten a sus titulares no sólo imponer el precio más alto que el sistema puede pagar, sino también eliminar la mejor estrategia de reducción de precios: la competencia, impidiendo que otros usen el mismo componente para producir versiones genéricas.

El incentivo/financiación de innovaciones médicas con el otorgamiento de patentes ha sido objeto de diversos análisis críticos [3] y propuestas alternativas [4]; pero esta editorial tiene un alcance más limitado. Sólo pretende esbozar una propuesta más eficiente para promover el acceso a las tecnologías médicas patentadas en los países en desarrollo: la creación de pools de patentes (también llamados patentes mancomunadas).

Cuando los gobiernos detectan una tecnología médica inaccesible a su población a causa de un precio elevado y concluyen que el monopolio creado por la protección de patente es la principal causa de esta falta de accesibilidad, la estrategia más efectiva y sostenible es la promoción de la competencia genérica con la obtención de licencias

voluntarias o la autorización de licencias obligatorias sobre las patentes afectadas. El problema radica en que las licencias que benefician a países en vías de desarrollo son escasas y a menudo incluyen condiciones anticompetitivas. Son estrategias individuales para intentar solucionar un problema global, con elevados costes de transacción e importantes dificultades, como es la búsqueda de patentes, la negociación de licencias y las presiones políticas para los gobiernos que deciden utilizarlas.

La propuesta es sustituir estas estrategias individuales (licencia a licencia, producto a producto) por la creación de pools de patentes para tecnologías médicas con el objetivo de facilitar la competencia genérica y gestionar las licencias de manera más eficiente. Los pools de patentes son un mecanismo jurídico de gestión colectiva de derechos que puede tener diversos objetivos y estructuras. No son una idea nueva, han sido y son utilizados en diferentes sectores para solucionar problemas de acceso, innovación o estandarización [5].

Según las conclusiones de un informe sobre pools de patentes y biotecnología, preparado en 2000 por la Oficina de Patentes y Marcas de los EE.UU., el uso de patentes mancomunadas en el ámbito de la biotecnología podría ser de interés tanto para el sector público como para el sector industrial privado [6]. El informe de 2006 de la Comisión en Derechos de la Propiedad Intelectual, Innovación, y Salud Pública (informe CIPIH) también analiza estos mecanismos y el borrador de Proyecto de Estrategia Mundial y Plan de Acción del Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (IGWG) propone promoverlos y celebrar una reunión para examinar diferentes modelos de implementación [7].

En la actualidad se están considerando diferentes modelos y estrategias para la creación de pools de patentes para tecnologías médicas. El primero del que tenemos conocimiento es la propuesta para un pool para tecnologías médicas esenciales presentado por Invenções Esenciais a la OMS, UNAIDS y el Fondo Mundial el 17 de Enero de 2005 [8]. También en 2005 un grupo de trabajo de la OMS concluyó que la investigación y el desarrollo de nuevas tecnologías para la prevención / tratamiento del SRAS serían retrasadas y limitadas por la multiplicidad de patentes existentes, y sugirió el establecimiento de un pool de patentes para promover el desarrollo de un tratamiento o vacuna [9]. Más reciente es la propuesta de MSF/Invenções Esenciais de crear un pool de patentes para tecnologías relacionadas con el VIH-SIDA que actualmente está siendo discutido por UNITAID. Otro

ejemplo, es la propuesta para la creación de una agencia de licencias de invenciones médicas esenciales (EMILA, *Essential Medical Inventions Licensing Agency*), que ya cuenta con unos términos contractuales modelo [10].

Un pool de patentes para el cáncer, agruparían los derechos relevantes para el acceso a las tecnologías médicas necesarias para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer. El mecanismo permitiría una negociación más eficaz de licencias voluntarias con los titulares de patentes, o si las negociaciones fracasan el otorgamiento de licencias obligatorias. Una vez que las patentes relevantes son agregadas, se prevé el otorgamiento de licencias abiertas y no-discriminatorias a los fabricantes genéricos a través de un mecanismo centralizado que tendría como objetivo promover la salud pública, en lugar de meros intereses comerciales. El pool de patentes podría facilitar no sólo el acceso a las patentes, sino también la transferencia de tecnología y de know how, el control de calidad, y la aceleración de registros sanitarios. El pool también podría tener efectos beneficiosos en la investigación y desarrollo de nuevos productos, al facilitar el acceso a diversas tecnologías patentadas y reducir el problema de las patentes de bloqueo.

En Knowledge Ecology International creemos que la creación de pools de patentes para tecnologías médicas esenciales, como las necesarias para la prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer, son una interesante alternativa a los actuales sistemas de promoción de competencia genérica y estamos trabajando para que los gobiernos, la sociedad civil y las organizaciones internacionales, como la OMS, conviertan esta propuesta teórica en una realidad.

#### Referencias:

1. Para más información visiten la página web de la OMS sobre el cáncer:  
<http://www.who.int/topics/cancer/es/index.html>
2. Las enfermedades de Tipo I son definidas en el informe de la Comisión en Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (informe CIPIH) de la OMS, como las enfermedades “que afectan tanto a los países ricos como a los países pobres, y en unos y otros existe una amplia población vulnerable”. El informe CIPIH de abril de 2006 está disponible en:  
<http://www.who.int/intellectualproperty/esp/>
3. Por ejemplo, el informe CIPIH contiene la siguiente conclusión: “En los países en desarrollo, la posibilidad de obtener una patente contribuye poco o nada a la innovación si el mercado es demasiado pequeño o la capacidad científica o tecnológica es inadecuada” (informe CIPIH, página 22)
4. Por ejemplo, Resolución WHA60.30 y James Love - Tim Hubbard: *The Big Idea: Prizes to Stimulate R&D for New Medicines* (KEI Research Paper. Marzo 2007), disponible en:  
[http://www.keionline.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=38](http://www.keionline.org/index.php?option=com_content&task=view&id=38)
5. Para una recopilación de pools de patentes: David Serafino: *Survey of Patent Pools Demonstrates Variety of Purposes and Management Structures* (KEI Research Note. Junio 2007), disponible en:  
[http://www.keionline.org/index.php?option=com\\_content&task=view&id=69](http://www.keionline.org/index.php?option=com_content&task=view&id=69)
6. “Patent Pools: A Solution to the Problem of Access in Biotechnology Patents?” *USPTO*, 5 December 2000.
7. Proyecto de Estrategia Mundial y Plan de Acción sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual (A/PHI/IGWG/2/2), disponible en:  
[http://www.who.int/gb/phi/pdf/igwg2/PHI\\_IGWG2\\_2-sp.pdf](http://www.who.int/gb/phi/pdf/igwg2/PHI_IGWG2_2-sp.pdf)
8. Para más información, visiten la página web de Essential Inventions:  
<http://www.essentialinventions.org/docs/eppa/>
9. James HM Simon et al. “*Managing severe acute respiratory syndrome (SARS) intellectual property rights: the possible role of patent pooling.*” *WHO Bulletin*, Volumen 83, Numero 9, Septiembre 2005, 641-720. Disponible en:  
<http://www.who.int/bulletin/volumes/83/9/707.pdf>
10. El plan de trabajo y los términos contractuales propuestos para EMILA están disponibles en:  
<http://www.keionline.org/misc-docs/emila.pdf>

# Advierten

## Retiros del mercado

### **Clobutinol: Retiro voluntario mundial**

Resumido por Boletín Fármacos de: Disposición 5136/07 ANMAT: Suspensión preventiva de Clobutinol, 31 de agosto 2007; ANMAT retira del mercado la droga clobutinol, *Nota de prensa de ANMAT*, 31 de agosto de 2007

El clobutinol es un antitusígeno no narcótico de acción central que se utiliza en el tratamiento sintomático de la tos no productiva, en niños y adultos, que se encuentra comercializado a nivel mundial desde 1961.

En el marco de un programa de investigación realizado por la empresa Boehringer Ingelheim en Alemania, se ha identificado información de seguridad proveniente de estudios no clínicos y de los resultados preliminares de un estudio clínico, que indican la posibilidad de encontrar una prolongación del intervalo QT entre los individuos tratados con clobutinol, aunque se trate de individuos sanos.

La prolongación del intervalo QT refleja la repolarización ventricular, y se considera un factor de riesgo y un marcador indirecto de un tipo de arritmia cardíaca denominada torsión de puntas.

Con anterioridad se había publicado el caso de un joven con síndrome congénito de QT prolongado que experimentó una arritmia mientras era tratado con clobutinol, hecho que puso en evidencia su capacidad para inducir la arritmia, y que llevo a clasificar a este principio activo como “un fármaco que debe evitarse en pacientes con QT prolongado congénito” (*Mol Pharmacol*, 2004 Nov; 66 (5) 1093-102).

El laboratorio Boehringer Ingelheim, en acuerdo con la Autoridad Sanitaria de Alemania, ha solicitado el retiro voluntario del mercado de los productos que contienen clobutinol, los cuales eran de venta libre, por considerar que hay alternativas terapéuticas y que no se justifica su permanencia en el mercado farmacéutico.

En Argentina existen especialidades medicinales autorizadas con clobutinol como monodroga o en asociación, alguna de las cuales se sigue comercializando pero bajo la condición de venta con receta.

Los productos que deberán retirarse del mercado argentino son: Silomat de Boehringer Ingelheim (clobutinol), Bronquisedan de Gramón (clobutinol + teofilina+ asociados), Bronquisedan Mucolítico de Gramón (clobutinol + ambroxol), Proking (CETUS).

### **Desmopresina para el tratamiento de la enuresis: Retirada del mercado británico pero aún aprobada en EE.UU.**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Worst Pills Best Pills Newsletter*, julio de 2007.

El inhalador nasal de desmopresina (Ddavn, Minirin, Stimite y múltiples versiones genéricas), que se emplea para el tratamiento de la enuresis en niños, ha sido desestimado para su empleo en el Reino Unido, según el anuncio del 18 de abril de 2007 del equivalente británico de la FDA.

La decisión de las autoridades británicas se basó en informes de efectos adversos graves, entre los que se encontraron intoxicación hídrica, niveles bajos de sodio (hiponatremia) y convulsiones.

Por desgracia, el fármaco sigue aprobado en los EE.UU. para el tratamiento de la enuresis. Sin embargo, el prospecto profesional actual del inhalador nasal de desmopresina en EE.UU. advierte de la posibilidad de un descenso del nivel de sodio y de intoxicación hídrica.

Un nivel bajo de sodio puede ser peligroso. Las concentraciones de sodio son iguales en sangre y en el fluido entre las células (niveles de sodio extracelulares) y mucho menor en el interior de las células. Pero si el nivel de sodio extracelular desciende, el agua se filtrará en las células para aumentar el nivel de sodio extracelular, lo que provoca que las células se hinchen. La mayoría de las células del organismo pueden adaptarse a esta modificación de volumen, sin embargo esto no sucede con las células cerebrales puesto que se encuentran confinadas en el cráneo. Por eso, la mayoría de los síntomas relacionados con un nivel bajo de sodio se producen a consecuencia del edema cerebral.

Entre los síntomas de un nivel bajo de sodio se encuentran:

- Pérdida de apetito
- Náuseas
- Vómitos
- Cefalea
- Inquietud
- Fatiga
- Irritabilidad
- Alteraciones mentales
- Coma
- Alucinaciones
- Disminución del nivel de conciencia
- Confusión
- Convulsiones
- Debilidad muscular
- Espasmos musculares o calambres

*Lo que puede hacer*

No utilice desmopresina para el tratamiento de la enuresis.

Un nivel bajo de sodio es una emergencia que puede provocar la muerte. Busque asistencia médica de forma inmediata si aparecen los síntomas mencionados anteriormente durante el tratamiento con el inhalador nasal de desmopresina.

**Lumiracoxib: Retiro en Australia, y restricciones en Nueva Zelanda, Argentina y Gran Bretaña**

Editado por Boletín Fármacos

El 11 de agosto 2007, la agencia reguladora australiana, Therapeutic Goods Administration, anunció la decisión de suspender la comercialización de lumiracoxib (Prexige), un AINE inhibidor selectivo de la COX2, tras haberse notificado ocho casos de afectación hepática grave, dos mortales y dos que requirieron trasplante, en pacientes que lo estaban utilizando [1].

Todas estas notificaciones se recibieron a partir de marzo de 2007, y seis de ellas en el término de los 90 días antes de anunciar esta decisión [2].

El lumiracoxib es el inhibidor más selectivo de la ciclooxidasas COX 2. En el ensayo TARGET, entre 18.325 pacientes con artrosis, se observó una mayor proporción de pacientes (2,57%) en los que se elevaron las transaminasas, alcanzando niveles superiores al triple de lo normal, en el grupo tratado con 400 mg al día de lumiracoxib, que en los tratados con otros AINE (ibuprofeno o naproxeno) (0,63%); y la incidencia de insuficiencia hepática grave fue de 0,07% (seis casos) con lumiracoxib y de 0,03% (tres) con los otros AINEs [3].

El lumiracoxib se aprobó en Australia en julio de 2004, pero solo comenzó a utilizarse ampliamente tras su incorporación al Programa de prestaciones farmacéuticas (PBS, por sus siglas en inglés) en el 2006.

De acuerdo al Dr. Hammett, consejero médico principal del TGA, hasta el pasado 10 de agosto esta agencia había recibido ocho informes sobre reacciones adversas hepáticas, incluyendo dos muertes y dos pacientes que requirieron trasplante. "La TGA y su comité consultivo de expertos, ADRAC, analizaron los informes y dada la gravedad de los efectos adversos asociados al lumiracoxib recomendaron la cancelación de su registro", dijo Hammett. Cuanto mayor sea el tiempo de consumo, existe mayor riesgo de padecer lesiones hepáticas. El TGA recomendó a los pacientes que suspendieran de inmediato el consumo de lumiracoxib, se realizaran pruebas de función hepática y discutieran tratamientos alternativos con sus médicos [1,2].

Aunque la información sobre la historia natural de los efectos hepáticos del lumiracoxib es limitada, los datos provenientes de ensayos clínicos prerregistro sugirieron que los niveles de transaminasas se normalizan al suspender el lumiracoxib. Sin embargo, en los ocho casos graves que se notificaron, debido a la gravedad de la lesión hepática,

algunos pacientes no mejoraron al suspender el medicamento [2].

Se estima que cerca de 60.000 personas estaban tomando lumiracoxib en Australia, cuyas indicaciones incluían tratamiento sintomático de la artrosis, alivio del dolor agudo incluyendo dolor postoperatorio y de procedimientos dentales, y dismenorrea primaria [1].

*Nueva Zelanda*

Por su parte, MEDSAFE, la agencia reguladora de medicamentos de Nueva Zelanda, anunció el retiro las presentaciones de 200 y 400 mg, pero mantiene la comercialización de las presentaciones de 100 mg [3].

Según la agencia, la evaluación de los datos existentes, tanto nacionales como internacionales, señala que el riesgo de hepatotoxicidad grave es mayor cuando se utilizan dosis iguales o superiores a 200 mg. MEDSAFE, antes de tomar la decisión consultó con las agencias de Australia, Singapur y del Reino Unido. MEDSAFE y el Comité de Reacciones Adversas a Medicamentos (MARC, por sus siglas en inglés) consideran que los datos disponibles indican que lumiracoxib tiene más probabilidades de producir daño hepático que el de los demás AINEs.

*Gran Bretaña*

Se estima que en el Reino Unido aproximadamente 5.400 pacientes recibieron una o más prescripciones de lumiracoxib en el último año.

Desde marzo de 2006 en el Reino Unido se han recibido, a través del programa de la tarjeta amarilla, 16 notificaciones de reacciones adversas sospechosas de estar asociadas al uso de lumiracoxib. Una de ellas fue una reacción hepática que se recuperó después de suspender el tratamiento [5].

En el Reino Unido las nuevas restricciones incluyen evitar la prescripción de lumiracoxib a pacientes (a) con problemas hepáticos, (b) que hayan tenido problemas hepáticos con otros medicamentos, o (c) que estén tomando medicamentos que pueden potencialmente causar problemas hepáticos [6]. Asimismo se recomienda realizar pruebas de función hepática antes y durante el tratamiento; y por último se recomienda utilizar el medicamento en las dosis más bajas (sin superar los 100 mg por día) y por el tiempo mínimo necesario para controlar los síntomas [6].

*Argentina*

Sin lugar a dudas la decisión más llamativa fue la tomada por ANMAT, agencia reguladora de medicamentos de Argentina. El lumiracoxib obtuvo el registro en Argentina en el 2004, comenzando su comercialización en el año 2006. ANMAT señala que la comercialización de lumiracoxib fue autorizada con criterios acotados de prescripción y con dosificaciones diferenciadas. A la fecha, lumiracoxib se encuentra autorizada en las concentraciones de 100 mg, 200 mg y 400 mg, pero sólo se comercializa en las concentraciones de 100 mg y 400 mg. La concentración de 100 mg está indicada para el tratamiento sintomático de la artrosis (osteoartritis); y la concentración de 400 mg en condición de venta bajo receta y por corto tiempo está indicada para el tratamiento del dolor agudo moderado y

severo asociado a dismenorrea primaria, cirugía odontológica, cirugía ortopédica [8].

Según señala la agencia, hasta el momento no ha recibido información de seguridad a nivel local, pero consideró necesario tomar en cuenta las presunciones de las autoridades australianas y emitió un comunicado de prensa anunciando la revisión de la información disponible sobre lumiracoxib [7].

Casi dos semanas más tarde, ANMAT emitió una disposición según la cual la Dirección de Evaluación de Medicamentos proponía suspender preventivamente la concentración de 200 mg, como así también instar al laboratorio titular del producto a que expenda el medicamento en las concentraciones de 100 mg y 400 mg con prospectos separados, identificando en cada caso las condiciones de uso y advertencias particulares. También aconseja limitar las presentaciones autorizadas de tal manera que se adecuen la indicación y la posología, recomendando que la presentación de venta de 100 mg sólo se venda en 20 ó 30 comprimidos, y la concentración de 400 mg sólo se venda en 5 comprimidos, pudiendo ser las presentaciones hospitalarias, para ambas concentraciones, de 100 comprimidos [8].

En relación a las notificaciones australianas, señala que los resultados se encuentran ligados a condiciones de dosis, tiempo o patologías no evaluadas durante el desarrollo clínico, pero cuestionan la seguridad de este producto cuando se utiliza durante periodos largos de tiempo. Así la Dirección de Evaluación de Medicamentos y el Departamento de Farmacovigilancia, han decidido modificar la información de los prospectos sobre indicaciones, posología, contraindicaciones y advertencias, para reflejar el eventual daño hepático y a la necesidad de implementar un monitoreo hepático previo y controles periódicos (cada 120 días en el caso de uso prolongado) de la función hepática, e incluir información para el paciente [8].

#### Otros países

En todo el mundo se han recibido 11 notificaciones de reacciones hepáticas graves posiblemente relacionados con lumiracoxib, incluyendo 9 casos de insuficiencia hepática, 2 muertes y 3 trasplantes de hígado.

El lumiracoxib está comercializado en algunos países europeos, como el Reino Unido y Alemania, en dosis de 100 mg por el procedimiento de reconocimiento mutuo. En la República Checa, Suecia y España se está negociando el precio de venta.

#### Reflexiones

Como siempre es interesante observar como una misma información lleva a tomar diferentes decisiones reguladoras. El caso más llamativo es el de Argentina, que aunque impone condiciones de uso, decide mantener la comercialización de una formulación con una dosis superior a la que mostró problemas de seguridad.

#### Referencias:

1. Therapeutic Goods Administration. Medicines Regulator cancels registration of anti inflammatory drug, Lumiracoxib. Media statement. 11 August 2007. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/media/2007/070811-lumiracoxib.htm>
2. Therapeutic Goods Administration Urgent advice regarding management of patients taking lumiracoxib (Prexige) Safety alert. 13 August 2007. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/alerts/prexige.htm>
3. Anon. La decepción de los coxibs. *Butll Groc* 2005;18:2. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg181.05e.pdf>
4. MedSafe. Prexige 200mg and 400mg tablets to be withdrawn in New Zealand. Media Releases. 21 August 2007. Disponible en: <http://www.medsafe.govt.nz/hot/media/2007/Prexige.asp>
5. MHRA. W (interim) restrictions on prescription of lumiracoxib, following concerns over liver safety. 22 Aug 2007. Disponible en: [http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032098&ssTargetNodeId=221](http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2032098&ssTargetNodeId=221)
6. New contraindications and monitoring advice for lumiracoxib (Prexige) following notification of serious hepatotoxicity. 22 Aug 2007. Disponible en: [http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET\\_FILE&dDocName=CON2032099&RevisionSelectionMethod=LatestReleased](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=GET_FILE&dDocName=CON2032099&RevisionSelectionMethod=LatestReleased)
7. ANMAT estudia posibles efectos adversos de lumiracoxib. Nota de Prensa – ANMAT, 14 de agosto de 2007.
8. ANMAT Disposición 5034/2007 - Suspéndese precautoriamente, la comercialización bajo cualquier modalidad de la concentración de 200 mg de las especialidades medicinales que contengan como principio activo Lumiracoxib. B.O., 30 de agosto de 2007. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion\\_ANMAT\\_5034-2007.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_5034-2007.pdf)

#### **Veraliprida: La EMEA recomienda la suspensión de productos medicinales que la contengan**

Traducido por Boletín Fármacos de: European Medicines Agency recommends withdrawal of medicinal products containing veralipride, *European Medicines Agency* - Press office, London, 23 July 2007, Doc. Ref. EMEA/299873/2007.

La EMEA ha recomendado el retiro del permiso de comercialización de los medicamentos que contengan veraliprida [1]. El Comité de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP, por sus siglas en inglés) de la EMEA, concluyó que los riesgos del uso de veraliprida en el tratamiento de los sofocos en mujeres menopáusicas son mayores que sus ventajas, y por lo tanto se recomienda que se retire del mercado [2,3].

Las pacientes que están tomando veraliprida para el tratamiento de los sofocos deben consultar a su médico para discutir otras opciones de tratamiento, en el caso de que fuera necesario. El tratamiento no se debe suspender bruscamente, las dosis de veraliprida deben reducirse en forma gradual.

Tras la evaluación de toda la información disponible sobre seguridad y eficacia de veraliprida, el CHMP concluyó que la veraliprida es eficaz limitada y se asocia a efectos adversos, incluyendo depresión, ansiedad y discinesia tardía (desorden del movimiento que puede ser duradero o irreversible), tanto durante como después del tratamiento.

Esta evaluación fue realizada a través del procedimiento del “Artículo 31” [3], y por una petición que hizo la Comisión de la Comunidad Europea en septiembre de 2006. La misma fue desencadenada por el retiro de veraliprida del mercado español, debido a informes de efectos adversos graves que afectaban al sistema nervioso, y por varias acciones reguladoras en otros estados miembros de la Comunidad Europea donde estaba autorizada la veraliprida.

La opinión del CHMP será remitida a la Comisión Europea para la toma de decisiones.

*Notas:*

1. Veraliprida está autorizada en Europa bajo los nombres comerciales Agreal o Agradil en Bélgica, Francia, Italia, Luxemburgo y Portugal.
2. Para más información, ver el documento preguntas y respuestas de la recomendación del retiro de veraliprida (<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/29946807en.pdf>).
3. Esta nota de prensa, junto a más información sobre el trabajo de la EMEA, puede encontrarse en la página Web de la EMEA: [www.emea.europa.eu](http://www.emea.europa.eu).
4. El procedimiento fue realizado de acuerdo al “Artículo 31” del Código de medicamentos humanos de la Comunidad (Directive 2001/83/EC as amended).

*Nota de los editores:*

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

## Denegación de comercialización

### **Rimonabant: Comité de expertos no recomienda su comercialización en EE.UU. y refuerzan contraindicaciones en la EMEA**

Editado por Boletín Fármacos

El 13 de junio un panel de asesores federales de salud rechazó por unanimidad (14-0) la comercialización de rimonabant (Acomplia), un fármaco para el tratamiento de la obesidad. La votación sugiere que es improbable que la FDA apruebe el medicamento. Aunque la decisión no tiene carácter vinculante, la FDA usualmente sigue el consejo de su panel de expertos [1].

La decisión del comité se basa en la revisión de 59 ensayos clínicos con más de 15.000 participantes que ya se han finalizado y los datos preliminares de estudios que están aún en marcha. Según el informe de los expertos, los participantes que tomaron este fármaco presentaron el doble de problemas psiquiátricos [2]. Entre ellos, se registró un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, incluso en pacientes sin un historial de depresión [1].

Según el comité, Sanofi-Aventis no logró demostrar que rimonabant sea seguro. Uno de sus miembros señaló que “existe una sospecha razonable de que es mejor que averigüemos más y examinemos este asunto más de cerca antes de iniciar el uso en masa de este medicamento”. La Dra. Amy Egan, funcionaria de la FDA, dijo a los asesores que los pacientes a los que se había administrado una tableta diaria reportaron el doble de efectos psiquiátricos

(incluyendo depresión, ansiedad y problemas del sueño) que aquéllos que recibieron un placebo [1].

Ya en febrero de 2006 la FDA retrasó la autorización de la comercialización de este medicamento alegando problemas de seguridad, y rechazó su uso como terapia contra el tabaquismo, otra de las indicaciones para las que se estaba considerado el producto [3].

*La decisión del Laboratorio*

El medicamento se comercializa en otros 37 países, pero la decisión afecta a Sanofi-Aventis, pues la compañía esperaba que las principales ventas de este producto fueran en EE.UU., llegando a un total de ventas de US\$3.000 millones [4]. Si bien la compañía, cuyas acciones en Wall Street bajaron un 2,95%, expresó en un primer momento su intención de seguir trabajando con la FDA para resolver sus dudas [4], apenas dos semanas después decidió retirar la solicitud de comercialización [3]. Así la empresa se adelantó a un casi seguro rechazo de la FDA, cuyo veredicto estaba previsto para finales del mes de julio [3].

El fabricante de rimonabant tiene previsto volver a solicitar la aprobación de su comercialización más adelante, después de revisar algunos datos del dossier que se presenta para dicho trámite. Es probable, auguran algunos analistas del sector farmacéutico, que la compañía solicite su autorización como tratamiento para la diabetes y no como terapia adelgazante.

*EMEA: Contraindicaciones en depresión*

Rimonabant fue autorizado en junio de 2006 por la EMEA, bajo el nombre comercial de Acomplia. Esta Agencia, en base a lo sucedido en EE.UU., llevó a cabo una revisión de los datos de seguridad del fármaco y afirmó que no debería ser utilizado por pacientes que sufren de depresión grave o por aquellos que están recibiendo medicación antidepresiva, debido a un riesgo potencial de efectos psiquiátricos secundarios [5].

La EMEA dijo que el etiquetado del fármaco, que ha estado disponible desde el verano pasado como un complemento a la dieta y el ejercicio en el tratamiento de obesidad, ha incluido desde su lanzamiento advertencias de posibles trastornos psiquiátricos secundarios; y añadió que tras la revisión de toda la información provista por Sanofi-Aventis se concluyó que los beneficios del fármaco son superiores a los riesgos para la mayoría de los usuarios, excepto para los pacientes que sufren de depresión [5].

La Agencia recomienda que cualquier paciente que experimente depresión como resultado de tomar Acomplia interrumpa el tratamiento. A su vez, añadió que a su debido tiempo se emitirá una carta para los médicos detallando información de seguridad adicional [5].

A pesar del anuncio, el precio de las acciones de la firma subió un 1%, llegando a 62,26 euros en la Bolsa de París el día 20 de julio.

*Referencias:*

1. Rechazan fármaco para perder peso, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 14 de junio de 2007.
2. EE.UU.: Freno a otra pildora de la obesidad, *El Mundo* (España), 16 de junio de 2007.
3. EE.UU.: Sanofi retira en el país la solicitud de aprobación de su pildora contra la obesidad. *El Mundo* (España), 2 de julio de 2007.
4. Saul S, FDA Panel Rejects Drug for Obesity, *New York Times*, June 14, 2007.
5. Europa: La EMEA recomienda contraindicaciones más severas para Acomplia, *PM FARMA* (España), 25 de julio de 2007.

*Nota de los editores:*

- Se recomienda ver “Rimonabant” y “Rimonabant: Falta de información en el prospecto. Argentina” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(2).

## Cambios en el etiquetado

**Omalizumab: Cambio en el etiquetado por riesgo de anafilaxia. EE.UU.**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: FDA Alert, Information for Healthcare Professionals Omalizumab (marketed as Xolair), Alert [updated 7/2007]. Disponible en: [http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumab\\_HCP.htm](http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/omalizumab_HCP.htm)

La FDA a través de Safety Information and Adverse Event Reporting Program en conjunto con Genetech informan a los profesionales de la salud y a pacientes asmáticos que se ha agregado una advertencia con recuadro para omalizumab (Xolair) en donde se informa sobre el riesgo de anafilaxis.

La anafilaxia puede ocurrir después de cualquier dosis de Xolair (incluso tras la primera dosis), y aunque el paciente no haya presentado ningún tipo de reacción a la primera dosis. La anafilaxia puede presentarse hasta 24 horas después de haber recibido el tratamiento.

La FDA recomienda a los médicos que administran omalizumab que estén preparados para manejar episodios graves de anafilaxia que puedan poner en riesgo la vida, y que deben observar a los pacientes tratados por lo menos durante dos horas después de su administración. Los pacientes tratados con Xolair también deben saber cómo identificar la anafilaxia e iniciar su auto-tratamiento.

*Nota de los editores:*

- Ver: “Omalizumab: Advierten por riesgo de anafilaxia. EE.UU.” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(2).

**Rosiglitazona y pioglitazona: Advertencia de caja negra en EE.UU. y modificaciones en el prospecto en Argentina**  
Editado por Boletín Fármacos

Desde que se hicieron públicos los datos de un metaanálisis sobre los riesgos cardiovasculares asociados a rosiglitazona en el *New England Journal of Medicine*, como ya comentamos en el último número del Boletín Fármacos [1], ha habido un aumento de las notificaciones de efectos adversos y se han dado a conocer los resultados de otros estudios. Asimismo, y a pesar de que no hay acuerdo sobre la seguridad del medicamento, las agencias reguladoras están tomando medidas.

Associated Press solicitó a la FDA que divulgara el número de notificaciones recibidas sobre trastornos cardiovasculares antes y después de la publicación de este estudio. Así, durante los 35 días anteriores a dicha publicación la FDA sólo había registrado cinco infartos en diabéticos tratados con Avandia, frente a los 90 que se detectaron en los 35 días siguientes [2].

En total, según la FDA, los informes sobre efectos adversos relacionados con Avandia se triplicaron: en el período previo a la publicación del metaanálisis se produjeron 121 (entre ellos 11 muertes), frente a 357 casos (38 muertes) registrados después de la publicación del estudio. Estos casos engloban todo tipo de efectos secundarios; desde pequeñas ampollas hasta infartos de miocardio.

También se han recibido varias críticas en relación al sistema de seguridad postcomercialización que existe en

EE.UU., ya que no es obligatorio que los médicos informen a la FDA.

El director de la sección de diabetes del Hospital General de Massachusetts, David Nathan, considera que es “inconcebible” que en los 35 días previos a la publicación del estudio sólo se produjeran cinco ataques cardíacos entre un millón de individuos tratados con Avandia. Asimismo, un experto en seguridad de medicamentos, el Dr. David Graham, ha explicado que el incremento de estos informes médicos podría deberse más bien al efecto publicitario que ha tenido la investigación.

Por su parte, GlaxoSmithKline afirma que Avandia es un medicamento seguro y eficaz. Su portavoz, Mary Anne Rhyme, manifestó que siempre que surge un estudio de este tipo aumenta el número de notificaciones, y califica los datos publicados de “inoportunos” [2].

#### *Más estudios*

Una revisión sistemática de la Colaboración Cochrane volvió a poner en duda la relación riesgo-beneficio de la rosiglitazona. El análisis incluyó 18 ensayos clínicos, en los que participaron 8.432 personas, y pone de manifiesto que no aporta más beneficios que otras terapias. Pero va más lejos y asegura que además “del conocido riesgo de edema y del incremento del peso corporal en cinco kilos”, aumenta el riesgo cardiovascular y, en mujeres, de fracturas [3].

Otro estudio publicado en la revista Diabetes Care señala que tanto Avandia como Actos (pioglitazona) duplican el riesgo de sufrir una insuficiencia cardíaca, confirmando los temores que suscitó el artículo publicado en New England Journal of Medicine. Los investigadores calculan que por cada 50 diabéticos tipo 2 que utilicen el fármaco durante un mínimo de dos años, uno sufrirá insuficiencia cardíaca. El otro antidiabético de esta familia (troglitazona-Rezulín) fue retirado del mercado en el 2000 por causar problemas hepáticos [4].

#### *La FDA revisa las pruebas disponibles*

Según información reciente de la FDA, GSK les entregó los datos que llevaron a la EMEA a endurecer el etiquetado. El laboratorio incluso sugirió que se añadiese una nota sobre los posibles riesgos cardíacos. La agencia rechazó la propuesta, argumentando que cualquier información sobre el riesgo de infarto debería aparecer en una advertencia de “caja negra”, el tipo de aviso más grave que se incluye en las etiquetas en EE.UU. En la documentación, la agencia señala que no le convencían los análisis presentados y prefirió hacer su propia evaluación, que finalizó hace unos meses.

El pasado mes de febrero, expertos en seguridad de la FDA recomendaron que el etiquetado, tanto para Avandia como para Actos, incluyese severas advertencias sobre el riesgo de edema e insuficiencia renal. En cuanto a los problemas isquémicos, pese a su “considerable preocupación”, la agencia consideró que era mejor que un comité asesor abordase el tema “a finales de verano o comienzos de otoño”. La FDA reconoce que tras la revisión del New England decidió acelerar el estudio [3].

Según las consideraciones de la FDA “la información disponible es un tanto inconsistente, lo que complica su interpretación respecto al efecto de la rosiglitazona [Avandia] sobre los episodios isquémicos cardíacos. De todas formas, la FDA ve estas señales con considerable preocupación” [4].

*Se agrega una advertencia de caja negra en EE.UU.* Finalmente la FDA decidió que tanto el etiquetado de Avandia como el de Actos alerten fuertemente sobre sus posibles riesgos [5].

Según han explicado los especialistas, si bien existe una asociación entre el medicamento y el riesgo coronario, no hay datos que avalen una retirada drástica del medicamento y no está claro que sus efectos sean peores a los de otros antidiabéticos. En definitiva, los beneficios superan a los riesgos para la mayoría del panel de especialistas que aprobó, con 22 votos a favor y uno en contra, la permanencia de Avandia en las farmacias. Los mismos expertos votaron, 20 a tres, que tomar estas pastillas incrementa las posibilidades de sufrir un infarto [6].

En la etiqueta se hará hincapié en que su administración puede causar o empeorar una insuficiencia cardíaca. Además, se recordará a los pacientes que los tomen que deben someterse a un seguimiento médico. Sin embargo, el prospecto de estos fármacos no incluirá ninguna referencia a un posible incremento del riesgo de infarto [7].

#### *Las repercusiones*

La reunión del comité de expertos ha puesto de manifiesto que dentro de la Agencia siguen existiendo diferentes puntos de vista sobre la seguridad del fármaco.

Así, David Graham, encargado de seguridad de medicamentos de la FDA, solicitó la retirada del medicamento y estimó que sus efectos habían causado más de 200.000 problemas isquémicos entre 1999 y 2006, según recoge The New York Times. Por el contrario, otros especialistas, como el propio Robert Meyer, director de la FDA, no estuvieron de acuerdo con esta perspectiva. Esta división de opiniones no es habitual dentro de la FDA.

Por su parte, GSK ha vuelto a defender la seguridad de Avandia y ha recibido con alegría el apoyo del comité de expertos de permitir que se siga comercializando su segundo fármaco más vendido durante el 2006. Esta buena noticia para Glaxo ya se ha hecho notar en sus cotizaciones bursátiles, que habían caído en picada en los últimos meses [6].

Clifford J. Rosen, miembro del comité consultivo de la FDA sobre rosiglitazona, afirma que “urge cambiar la regulación para la aprobación de los medicamentos para el tratamiento de diabetes tipo 2, y asegurar que las evaluaciones se hacen en base a los resultados clínicos y no según su efecto sobre variables intermedias.”

Para Rosen la agencia estatal ha estado sujeta a la presión de la industria, y ha aprobado el medicamento prematuramente, por razones incorrectas, y con valoraciones poco

fundamentadas. Esto ha causado un daño innecesario a los pacientes.”

Rosen recomienda que el FDA cambie su posición, y que las variables subrogadas -tales como hemoglobina glicosilada- se sustituyan por variables de mayor importancia clínica, como eventos cardiovasculares. Recordó que la agencia tomó anteriormente una medida similar, cuando en el caso de la osteoporosis en lugar de considerar variables subrogadas, como la densidad mineral ósea, utilizó variables clínicas como las fracturas [7].

#### En Argentina

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), informó que ha ordenado a los laboratorios que comercializan medicamentos basados en rosiglitazona y pioglitazona, actualizar los respectivos prospectos. Los equipos técnicos de este organismo analizaron la información y decidieron incluir nuevas advertencias sobre las posibles complicaciones cardíacas que podrían causar en determinados grupos de pacientes. La ANMAT recomienda a los pacientes que estén utilizando estos medicamentos que, ante cualquier duda, consulten con su médico [8].

#### Nota de los editores:

- Se pueden ver algunos antecedentes sobre rosiglitazona y pioglitazona en el Boletín Fármacos (BF): “Rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos): Riesgo de fracturas en mujeres. EE.UU. y España” y “Rosiglitazona (Avandia): Su controvertido uso en la “pre-diabetes” en la Sección Advierten del BF 2007;10(2); y en Rosiglitazona (Avandia, Avaglim, Avandamet, Avandaryl), BF 2007;10(3):17-21.

#### Referencias:

1. Núria Homedes, Rosiglitazona (Avandia, Avaglim, Avandamet, Avandaryl), Boletín Fármacos 2007;10(3):17-21.
2. EE.UU.: El registro de efectos adversos asociados al antidiabético Avandia se ha triplicado, *El Mundo* (España), 16 de julio de 2007.
3. Otro estudio advierte de riesgos de la rosiglitazona, *Correo Farmacéutico* (España), 23 de julio de 2007.
4. Isabel Espiño, EE.UU.: La FDA decide qué hacer con Arandia, *El Mundo* (España), 30 de julio de 2007.
5. EE.UU.: Avandia llevará un distintivo especial en el país para alertar de sus riesgos, *El Mundo* (España), 16 de agosto de 2007.

6. Avandia puede seguir a la venta, aunque con más advertencias sobre sus riesgos, *El Mundo* (España), 31 de julio de 2007.
7. Rosen CJ. The rosiglitazone story--lessons from an FDA Advisory Committee meeting. *N Engl J Med* 2007;357(9):844-6.
8. Argentina: ANMAT obliga a los laboratorios a actualizar prospectos. *Prensa ANMAT*, 16 de agosto de 2007.

#### Vacuna contra rotavirus (Rotateq): FDA informa de casos de enfermedad de Kawasaki asociados a su uso. EE.UU

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: FDA. Information Pertaining to Labeling Revision for Rotateq. June 15, 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cber/label/rotateqL.Binfo.htm>

La FDA informó a los profesionales de la salud sobre los cambios en algunas secciones de información para la prescripción de la vacuna del rotavirus Rotateq. La sección Reacciones Adversas fue actualizada para incluir 6 casos de enfermedad de Kawasaki que se observaron en un ensayo clínico fase III. Se produjeron cinco casos entre los 36.150 niños que recibieron la vacuna y uno entre los 35.536 niños que recibieron placebo. En la sección Postcomercialización se incluyeron tres notificaciones de enfermedad de Kawasaki que se reportaron al Sistema de Notificaciones de Eventos Adversos a Vacunas (VAERS, por sus siglas en inglés) desde que se aprobó su comercialización el 3 de febrero de 2006. No se ha podido establecer una relación de causa y efecto entre la administración de Rotateq, y la ocurrencia de enfermedad de Kawasaki.

La enfermedad de Kawasaki es una enfermedad grave pero infrecuente que se produce en niños, aunque su causa no ha podido ser determinada. Se caracteriza por fiebre elevada, inflamación de los vasos sanguíneos y afecciones en los ganglios linfáticos, piel, boca y corazón. Los casos notificados hasta la fecha no son más frecuentes que lo que podría esperarse en la población general. La FDA y los Centros de Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) continuarán vigilando la seguridad de la vacuna Rotateq y de todas las vacunas, y solicitan a los profesionales que notifiquen al VAERS cualquier efecto adverso grave -incluyendo la enfermedad de Kawasaki- que pueda surgir tras la administración de la vacuna Rotateq o de cualquier otra vacuna.

## Reacciones adversas e interacciones

#### Agonistas beta2 de acción prolongada: Agudización del asma que puede ocasionar la muerte si no se administran esteroides

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;27(279):23-24

En Francia se comercializan dos agonistas beta2 de acción prolongada y administración por inhalación (salmeterol y

formoterol), y para el tratamiento sintomático de largo plazo del asma se deben utilizar en combinación con un agente anti-inflamatorio como los esteroides [1]. Hay varios informes que muestran que esos dos medicamentos pueden ser peligrosos si no se administran con esteroides.

*Exceso de mortalidad relacionada con asma.* En enero 2003, la FDA anunció la interrupción prematura de un

ensayo clínico controlado con placebo que involucraba a salmeterol para el tratamiento del asma, debido a un exceso de ataques de asma [2].

Este ensayo de doble ciego, el estudio SMART, se había programado para incluir a 60.000 pacientes asmáticos que serían aleatorizados para recibir o bien 84 µg diarios de salmeterol divididos en dos dosis, o placebo, además de su tratamiento habitual para el asma. El ensayo debía durar 28 semanas, y los pacientes tenían que ser monitoreados durante los siguientes seis meses [3,4]. Se realizó un análisis preliminar cuando se habían inscrito 25.858 pacientes y se paró el estudio porque el salmeterol estaba dando peores resultados que el placebo.

Subsecuentemente, la FDA dio a conocer más detalles, tal como había prometido en el 2003 [2,3]. A las 28 semanas el número de muertes relacionadas con asma fue de 13 en el grupo tratado con salmeterol y 3 en el grupo placebo, es decir un riesgo relativo de 4 con un intervalo de confianza (IC) del 95% de 1,2 a 15,3. El riesgo relativo fue de 1,7 (IC de 95%: 1,01-2,9) para muertes por asma y problemas respiratorios que requirieron intubación y/o ventilación mecánica; y 2,2 (IC 95%:1,06-4,5) para muertes por problemas respiratorios. En total hubo 42 muertes el grupo tratado con salmeterol y 32 en el grupo placebo (no es una diferencia estadísticamente significativa).

*Exceso de muertes relacionadas con asma con salmeterol sin tratamiento concomitante con esteroides.* En este ensayo, el 53% de los pacientes no utilizaron esteroides [2]. Entre estos pacientes el riesgo relativo de muerte por asma y problemas respiratorios que requirieron intubación o ventilación mecánica fue de alrededor de 2,3 para el salmeterol comparado con placebo (IC 95%:1,06-5,1); mientras que en los pacientes que también utilizaban un esteroide inhalado el riesgo relativo fue de alrededor de 1,2 (IC 95% 0,6-2,6; sin diferencias estadísticamente significativas).

Entre los pacientes que no estaban utilizando esteroides inhalados, hubo nueve muertes en el grupo tratado con salmeterol y ninguna en el grupo placebo ( $p=0,004$ , calculo de Prescrire). En el grupo que también utilizaba esteroides inhalados, hubo cuatro muertes en el grupo tratado con salmeterol y 3 en el grupo placebo (no hubo diferencias estadísticamente significativas) [a].

*Exceso de ataques de asma en el grupo tratado con formoterol sin esteroides inhalados.* Dos ensayos más cortos, de 12 semanas, y que involucraron a 1.095 pacientes asmáticos de 12 años y más, compararon el formoterol con salbutamol o con placebo. No se hizo tratamiento concomitante con esteroides. El número de hospitalizaciones por ataques de asma fue superior en el grupo tratado con formoterol, especialmente en dosis altas (48 µg en dos dosis), con 9 casos entre 271 pacientes versus 2 casos entre 277 pacientes en el grupo placebo ( $p=0,06$ , calculo de Prescrire) [5,6]. Una persona murió en el grupo tratado con formoterol, y otros dos pacientes requirieron intubación y ventilación mecánica. Ninguno de los pacientes en el grupo placebo fue intubado o requirió ventilación mecánica.

En otro estudio de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, de 16 semanas de duración que involucró a 1.568 pacientes, el número de hospitalizaciones por asma fue mas elevado en el grupo tratado con formoterol, con dos casos entre 527 pacientes que tomaban 48 µg de formoterol divididos en dos dosis, y uno entre 514 pacientes tratados con placebo. Los pacientes no precisaron tratamiento concomitante con esteroides [5,7]. Nadie murió durante este ensayo.

*Metanálisis confirmatorio.* Un equipo americano hizo un metanálisis de 19 ensayos clínicos controlados con placebo con agonistas beta2 de acción prolongada de duración superior a tres meses. El 53% de los 33.826 pacientes también utilizaron esteroides inhalados [8]. Este metanálisis demostró que los agonistas beta 2 de acción prolongada se asociaron a un exceso de hospitalizaciones por ataque de asma (riesgo relativo estimado 2,6; IC 95%: 1,6-4,3) y hubo exceso de estadísticamente significativo de ataques de asma que pusieron en peligro la vida (riesgo relativo estimado 1,8, IC 95%:1,1-2,9). Los análisis de subgrupo revelaron riesgos parecidos para niños y adultos.

14 ensayos proporcionan datos de muertes relacionadas con asma. En dos ensayos hubo una muerte en el grupo tratado con agonistas beta2 de acción prolongada y ninguna en el grupo placebo. Estos datos son diferentes de los del ensayo con salmeterol que se menciona arriba. El riesgo de muerte por asma fue significativamente superior en el grupo tratado con salmeterol, con un riesgo relativo estimado de 3,5 (IC 95%: 1,3-9,3).

*Algunos informes detallados.* Los agonistas beta 2 de acción prolongada parecen agravar el asma en algunos pacientes, incluso si utilizan esteroides concomitantemente [9].

Por ejemplo, dos adolescentes que tuvieron que ser hospitalizados varias veces por ataques de asma estaban utilizando esteroides inhalados y salmeterol, así como un agonista beta2 de acción corta inhalado. Los dos muchachos informaron que el agonista beta2 de acción corta no era útil ni durante los ataques de asma ni como prevención antes de hacer ejercicio. En los dos casos, al reemplazar el salmeterol con teofilina, ninguno de los dos experimentó ningún ataque de asma severo durante varios meses de seguimiento. Además, los agonistas beta2 de corta duración volvieron a ser efectivos para prevenir los ataques de asma durante el ejercicio y para el tratamiento sintomático de los ataques de asma [9].

*En la práctica: ni el salmeterol ni el formoterol sin esteroides inhalados.* Estos datos proveen evidencia científica clara para hacer una recomendación fuerte [b] [10]: el uso de agonistas beta2 de acción prolongada como el salmeterol o formoterol no deben ocasionar que se dejen de utilizar los esteroides. Es más, si se discontinúa el tratamiento con esteroides, los pacientes pueden sufrir ataques que ponen en peligro la vida.

*Notas:*

- a. Otro ensayo clínico que tuvo lugar en el Reino Unido en los 1990s, que duro 16 semanas e involucró a 25.180 pacientes asmáticos demostró un aumento de muertes

entre el grupo tratado con salmeterol (12 muertes entre 16.787 pacientes) comparado con los tratados con salbutamol (2 muertes entre 8.393 pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas). Los dos medicamentos, se añadieron al tratamiento rutinario de los pacientes.

- b. Los datos de una compañía regional de seguros francesa muestran que en el 2002, el 9,3% de pacientes de 5 a 40 años que pidieron que se les reembolsase una receta de agonistas beta2 de acción prolongada no solicitaron el reembolso de esteroides [12].

*Referencias:*

1. Prescrire Rédaction “Médicaments de l’asthme: faire face à la pagaille” *Rev Prescrire* 2002;22(228):351-355.
2. Prescrire Editorial Staff “Salmeterol: excess mortality as single-agent therapy” *Prescrire Int* 2003;12(66):142.
3. U.S. Food and Drug Administration “Medical Officer Review. Division of pulmonary and allergy drug products (HFD-570)” 20 September 2004. Website <http://www.fda.gov> consultado el 30 de noviembre de 2005:48 páginas.
4. Nelson HS et al. “The salmeterol multicenter asthma research trial; A comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol” *Chest* 2006;129:15-26 + 130: 928- 931.
5. U.S. Food and Drug Administration “FDA alert for health care professionals. Formoterol fumarate inhalation powder” November 2005. Website <http://www.fda.gov> consultado el 30 de noviembre de 2005:2 páginas.
6. Mann M et al. “Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol” *Chest* 2003;124:70-74.
7. Wolfe J et al. “Formoterol, 24 µg bid, and serious asthma exacerbations” *Chest* 2006;129:27-38.
8. Salpeter SR et al. “Meta-analysis: effect of long-acting β-agonists on severe asthma exacerbations and asthma-related deaths” *Ann Intern Med* 2006;144:904-912.
9. Weinberger M and Abu-Hasan M “Life-threatening asthma during treatment with salmeterol” *N Engl J Med* 2006;355(8):852-853.
10. Prescrire Editorial Staff “Salmeterol” *Prescrire Int* 1995;4(19):130-134.
11. U.S. Food and Drug Administration “FDA alert for health care professionals. Salmeterol xinafoate inhalation powder” November 2005. Website <http://www.fda.gov> consultado el 30 de noviembre de 2005:3 páginas.
12. Christophe B et al. “Les beta 2 mimétiques de longue durée d’action inhalés en l’absence d’associations aux corticoïdes” *ELSM Grenoble - Observatoire régional du médicament Rhone-Alpes* June 2003:5 páginas.

**Interferón alfa-2b y ribavirina: En niños más riesgos que en adultos**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(278):807-1/807-4

*Resumen*

La seroprevalencia de infección por virus de la hepatitis C (HCV) es mucho más baja en niños y adolescentes (0,2% a 0,4%) que en adultos. La principal vía de infección en la niñez es la transmisión materno-infantil durante el embarazo, mientras que en la adolescencia la transmisión es principalmente a través de comportamientos de riesgo (piercing, tatuajes, y consumo de drogas inyectables). En los adultos con HCV el tratamiento estándar es peginterferón alfa y ribavirina.

125 niños de entre 3 y 16 años de edad fueron tratados durante 48 semanas en dos ensayos no comparativos. El RNA del HCV se detectó en el plasma del 46% de los niños seis meses después de terminar el tratamiento (36% para la infección por el genotipo 1, 81% para los otros genotipos), una proporción parecida a lo que se ve en adultos. No se sabe si la combinación interferón alfa-2b+ribavirina atrasa la progresión de las lesiones histológicas o previene las complicaciones clínicas de las infecciones por HVC.

Los efectos adversos más importantes asociados al tratamiento son los trastornos psicológicos, principalmente la depresión y las tendencias al suicidio, especialmente en niños. También puede haber un retraso en el crecimiento, principalmente por problemas gastrointestinales ligados al interferón alfa-2b (pérdida de apetito, náusea y vómitos, diarrea). Los niños suelen recuperar su crecimiento durante los seis meses tras haber terminado el tratamiento.

La combinación interferón alfa-2b y ribavirina parece tener una eficacia virológica parecida en los niños y en los adultos. Los efectos adversos, especialmente los de tipo psicológico, siguen siendo frecuentes.

**Propofol (Diprivan): FDA informa sobre nuevos datos de seguridad. EE.UU.**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: FDA. Information for Healthcare Professions Propofol (marketed as Diprivan and as generic products). FDA Alert [6/2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/propofolHCP.htm>

La FDA informó a los profesionales de la salud sobre algunos pacientes que experimentaron escalofríos, fiebre y malestar corporal después de recibir propofol para sedación o anestesia general. Los síntomas comenzaron dentro de las 18 horas después de la anestesia y persistieron hasta 3 días. Varios pacientes debieron ser hospitalizados y uno padeció convulsiones. Todos se recuperaron sin secuelas aparentes.

La FDA analizó múltiples viales y algunos de los lotes de propofol implicados, pero no encontró pruebas de que los viales de propofol o las jeringas prellenadas utilizadas estuvieran contaminadas con bacterias o endotoxinas.

La FDA recomienda a los profesionales que administren propofol para sedación o anestesia general que sigan cuidadosamente las recomendaciones de uso y manipulación que están disponibles en el etiquetado del producto en

EE.UU. Entre otras medidas se recomienda utilizar los viales y jeringas inmediatamente después de abiertos y dejar de utilizarlos pasadas las 6 horas. Por otra parte, las jeringas y viales deberían utilizarse en un solo paciente.

La FDA solicita que cualquier efecto adverso de estas características sea notificado al programa de farmacovigilancia. Aquellos pacientes que al poco tiempo de recibir propofol desarrollen síntomas como con fiebre, escalofríos, dolor corporal u otros síntomas de reacciones febriles agudas, deberían ser evaluados para descartar la sepsis bacteriana.

*Nota de los editores:* Se recomienda consultar con las autoridades reguladoras de cada país.

### **Rivastigmina: Demencia y Parkinson - ¡No gracias!**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(278):809.

Un ensayo clínico controlado con placebo ha confirmado que en pacientes con Parkinson y demencia los efectos adversos de la rivastigmina son mayores que los beneficios. Es mejor ir ajustando cuidadosamente los antiparkinsonianos que añadir una anti-colinesterasa.

Las anticolinesterasas como la rivastigmina se utilizan en el tratamiento de la demencia que ocasiona el Alzheimer, a pesar de que otorga pocos beneficios. En general solo el 10% de los pacientes experimentan mejoría clínica y solo durante unos cuantos meses [1,2]. Este tipo de medicamentos se asocian con efectos adversos de tipo colinérgico y extra-piramidal [3].

Los atropínicos (anticolinérgicos) han demostrado tener un efecto positivo en los síntomas del paciente con Parkinson pero poco impacto en los trastornos de tipo motor. Por lo tanto no tiene sentido utilizar una anticolinesterasa en este tipo de pacientes porque ocasiona un aumento de la acetilcolina en el cerebro.

*Autorización de comercialización en dos etapas:* A pesar de esto Novartis solicitó permiso para comercializar la rivastigmina para el tratamiento sintomático de la demencia en pacientes con enfermedad de Parkinson. Al principio basándose solo en un ensayo clínico controlado (ensayo EXPRESS), y el comité de comercialización de la agencia europea de medicamentos (EMA) no recomendó su aprobación. El productor apeló la decisión y la EMA organizó una reunión de expertos para estudiar la información sobre el ensayo. Al final se aprobó la rivastigmina para esta indicación [4,5].

#### *Más efectos adversos que beneficios*

Este ensayo aleatorio de doble ciego incluyó a 541 pacientes de Parkinson que presentaban demencia de leve a moderada, de 10 a 24 según la escala de MMSE (Mini-Mental State Examination) [6,7]. Después de distribuirlos de forma aleatoria, los trataron durante 24 semanas con rivastigmina (2 a 12 mg/día) o placebo. Se observó una mejoría cognoscitiva entre importante y moderada en 19,8% de los

pacientes tratados con rivastigmina y en 14,5% de los tratados con placebo. Esta pequeña diferencia (5% en términos absolutos) confirma la eficacia limitada de la rivastigmina en el tratamiento de los síntomas de demencia que se ha observado en otros ensayos.

Este ensayo también confirmó los efectos adversos de la rivastigmina: el 17% del grupo tratado con rivastigmina se retiró del estudio por los efectos adversos, versus el 8% de los pacientes en el grupo placebo. Los siguientes efectos adversos ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con rivastigmina: náusea (29% vs 11,2%), vómito (16,6% versus 1,7%) y el temblor (10,2% versus 3,9%). Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas.

#### *En la práctica: concéntrese en el tratamiento del Parkinson*

El 5% de los pacientes con demencia tratados con rivastigmina mostraron un aumento de la función cognoscitiva, pero el tratamiento también ocasionó náusea y vómito en alrededor de 15% de los pacientes y temblor en 6%.

Es mejor precisar bien el tratamiento del Parkinson a medida que avanza la enfermedad que añadir rivastigmina. Después de todo, ¿para qué exponer a los pacientes al riesgo de efectos secundarios y de interacciones medicamentosas si la posibilidad de mejoría es entre pequeña e inexistente?

#### *Referencias:*

1. Prescrire Editorial Staff “Anticholinesterases in Alzheimer’s disease” *Prescrire Int* 2003;12(68): 230-231.
2. Prescrire Editorial Staff “Rivastigmine” *Prescrire Int* 1999; 8(40): 47-48.
3. Prescrire Rédaction “Maladie d’ Alzheimer: gare aux interactions avec les anticholinestérasiques” *Rev Prescrire* 2006;26(269): 111-115.
4. “Novartis overturns CHMP negative opinion for Exelon” *Scrip* 2006; (3128): 19.
5. European Medicines Agency - CHMP “European Public Assessment Report (first published) Exelon - Scientific discussion: 25 pages: published on the EMA website on 28 February 2006.
6. Novartis “A 24-week prospective, randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, tolerability, and safety of 3-12 mg/day of Exelon (rivastigmine) capsules in patients with Parkinson’s disease dementia” 10 November 2004: 65 pages.
7. Emre M et al. “Rivastigmine for dementia associated with Parkinson’s disease” *N Eng J Med* 2004; 351(24): 2509-2518 + 352(13):1387.

### **Sertindol: Otro neuroléptico atípico y prolongación del espacio QT**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27;(279):9-1/9-5

#### *Resumen*

El tratamiento de elección para la esquizofrenia es un neuroléptico como el haloperidol. Si el haloperidol ocasiona

reacciones neurológicas inaceptables puede ser preferible utilizar amisulprida. En general, los balances riesgo-beneficio de neurolépticos más recientes, o los atípicos, no son mejores.

Sertindol, un neuroléptico se comercializó por primera vez en 1996 en varios países europeos, antes de ser retirado del mercado dos años más tarde por los múltiples efectos adversos de tipo cardiovascular. Ahora se ha vuelto a aprobar y pronto estará disponible en el mercado francés.

Dos ensayos clínicos comparativos de doble ciego sugieren que una dosis diaria de 24 mg de sertindol es tan efectiva como 10 mg de haloperidol. Sertindol no resultó ser más efectivo que la risperidona en un ensayo que comparó estos dos medicamentos.

Al igual que otros neurolépticos atípicos, en las dosis utilizadas en los ensayos clínicos, el sertindol tiene pocos efectos adversos de corto plazo (síndrome extrapiramidal). Sin embargo, ocasiona un aumento de peso. Sertindol también bloquea los receptores alfa, lo que puede ocasionar hipotensión postural y reducir el volumen de eyacuación; también tiene efectos atropínicos (estreñimiento, boca seca, etc.).

En ensayos comparativos, sertindol provoca un aumento dosis-dependiente del intervalo QT con mayor frecuencia que el haloperidol, y aparentemente con mayor frecuencia que otros neurolépticos atípicos como la risperidona y la olanzapina. Se sospecha que el sertindol aumenta la mortalidad cardiovascular pero esto no se ha probado.

Sertindol se metaboliza a través de las isoenzimas CYP 2D6 y CYP 3A4 del citocromo P450, y consecuentemente tiene un riesgo elevado de interacciones farmacocinéticas. En la práctica, cuanto hay que discontinuar el haloperidol por reacciones adversas, especialmente reacciones de tipo neurológico, es preferible utilizar amisulprida, por ejemplo, monitoreando de cerca los efectos adversos, más que exponer a los pacientes a los peligros potenciales del sertindol.

#### **Simvastatina con ezetimibe: Una combinación que no ofrece ventajas**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(276):651-1/651-3

Todavía no se sabe si añadir ezetimibe a un tratamiento con estatinas aumenta la protección cardiovascular de forma clínicamente significativa, pero se sabe que esta combinación aumenta la tasa de efectos adversos de tipo muscular. Es preferible utilizar medicamentos que están mejor evaluados como el gemfibrozilo y la colestiramina.

La simvastatina es el tratamiento de primera línea para prevenir la enfermedad cardiovascular, y se ha probado su eficacia clínica. Ezetimibe reduce los niveles de colesterol pero no se ha probado que reduzca la morbilidad o la mortalidad.

La combinación ezetimibe con simvastatina (INEGI, Merck Sharp and Dohme –Chibert) se ha evaluado en varios ensayos clínicos, pero ninguno ha estudiado su impacto clínico. La combinación reduce más la fracción LDL del colesterol, pero no hay evidencia de que esto se traduzca en beneficios tangibles. La combinación de los dos medicamentos aumenta el riesgo de problemas musculares.

Cuando se considera que una estatina es inadecuada, es mejor escoger el tratamiento con un solo producto que resulte más apropiado, en términos de tipo de medicamento y dosis. Si se quiere hacer un tratamiento combinado, es preferible utilizar cuidadosamente gemfibrozilo o colinesterasa, ambos ofrecen beneficios clínicos.

#### **Toxina botulínica (Botox, Dysport, Neurobloc, Vistabel): Riesgo de efectos adversos graves por diseminación de la toxina**

Aemps, Comunicación sobre riesgos de medicamentos. Para profesionales sanitarios. Ref: 2007/11. 6 de julio de 2007.

Disponible en:

<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/toxinaBotulinica.htm>

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) desea informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad en relación con los medicamentos que contienen toxina botulínica y la aparición de reacciones adversas graves relacionadas con la diseminación de la toxina botulínica a lugares distantes del lugar de administración.

La toxina botulínica es una neurotoxina, elaborada por la bacteria *Clostridium botulinum*, que actúa impidiendo la liberación de acetilcolina en las uniones neuromusculares o en otras uniones colinérgicas, y produce una denervación parcial reversible de los músculos donde se inyecta o de las glándulas ecrinas.

Existen cuatro medicamentos autorizados en España con toxina botulínica, Botox, Dysport, NeuroBloc y Vistabel. NeuroBloc sólo está indicado para el tratamiento de la distonía cervical (torticolis). Vistabel sólo está indicado para uso en estética (para el tratamiento de las arrugas del entrecejo). Botox y Dysport están indicados en adultos para el tratamiento de blefarospasmo, espasmo hemifacial, torticolis espasmódica, en pacientes que han sufrido un accidente vascular cerebral (ictus) para la espasticidad del brazo y de la pierna (Dysport) o de la muñeca y de la mano (Botox), y para el tratamiento de la espasticidad en niños con parálisis cerebral. Botox además está autorizado en el tratamiento de la hiperhidrosis primaria severa y persistente de la axila.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia (PhVWP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha revisado los datos disponibles sobre el riesgo de aparición de efectos adversos graves debidos a la diseminación de la toxina botulínica. Se han notificado casos graves de debilidad muscular, disfagia o neumonía por aspiración, supuestamente relacionados con la diseminación de la toxina botulínica tras el uso de medicamentos que la contienen.

Algunos casos tuvieron un desenlace mortal. Hasta el momento en el Sistema Español de Farmacovigilancia se han recibido 12 notificaciones de casos graves relacionados con medicamentos que contienen toxina botulínica. Ocho de estos pacientes tuvieron uno o varios de los siguientes síntomas: disfagia (5), debilidad muscular (6) y neumonía (2). Del total de casos graves seis ocurrieron en niños menores de 13 años, uno de ellos tuvo un desenlace mortal [1].

Los pacientes con trastornos neurológicos subyacentes o con dificultades para deglutir presentan un mayor riesgo de reacciones adversas, por lo que en estos pacientes solo debería administrarse toxina botulínica después de hacer una cuidadosa valoración individual del balance beneficio/riesgo, prestando especial atención a la vigilancia de estos pacientes tras la administración del producto. Se extremarán las precauciones en pacientes con antecedentes de disfagia o aspiración, y se desaconseja la administración para indicación estética (Vistabel) en pacientes con estos antecedentes.

Tomando como base las recomendaciones del PhVWP, la AEMPS, de forma coordinada con otras Agencias Reguladoras Europeas, desea recomendar a los profesionales

sanitarios que los medicamentos a base de toxina botulínica sólo se administren por médicos con la experiencia suficiente, y utilizando el equipo necesario.

Debe informarse a los pacientes o a sus cuidadores sobre el riesgo de diseminación de la toxina y advertirles que soliciten asistencia médica de inmediato si aparecen trastornos respiratorios, del habla o de la deglución.

Las unidades de toxina botulínica no son intercambiables entre los distintos medicamentos. Deben seguirse las técnicas de administración recomendadas y las instrucciones posológicas específicas de cada medicamento e indicación (incluida la recomendación de usar la dosis mínima eficaz y ajustándola a las necesidades individuales).

Se puede obtener información más detallada en las fichas técnicas actualizadas de: Botox, Dysport, NeuroBloc y Vistabel. Todas ellas se podrán consultar en la página web de la AEMPS.

#### Referencias:

1. Beseler-Soto B et al. Iatrogenic botulism: a complication to be taken into account in the treatment of child spasticity. *Rev Neurol* 2003;37(5):444-6.

## Precauciones

### Nuevos medicamentos antiepilépticos: Investigadores advierten sobre posibles riesgos en niños

Traducido por Boletín Fármacos de: Researchers warn of possible risks to children from new epilepsy drugs, *BMJ* 2007;334:1243.

Según advierten investigadores del principal centro de farmacia pediátrica de Reino Unido, el uso de los antiepilépticos nuevos en niños está aumentando a pesar de la poca evidencia existente sobre su seguridad a largo plazo.

Ian Wong y colaboradores, del Centro de Farmacia Pediátrica de la Universidad de Londres, revisaron los datos de prescripción de drogas para la epilepsia en menores de 18 años entre 1993 y 2005 (*British Journal of Clinical Pharmacology* 2007;63:689-97). El estudio identificó a 7.721 pacientes menores de 19 años en la base de datos de investigación de medicina general de Reino Unido, y el 70% habían sido tratados con un antiepiléptico.

La prescripción total de los antiepilépticos más nuevos aumentó un 19% en ese período, mientras que las prescripciones de los convencionales descendieron el 17%. La lamotrigina fue la droga más prescrita, y representó un 65% de las prescripciones de los antiepilépticos más nuevos.

Este estudio surge a partir de un informe que la EMEA realizó el pasado mes de septiembre que recomienda que se haga una revisión de los medicamentos utilizados en niños, incluyendo los antiepilépticos ([www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/37717406%20.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/peg/37717406%20.pdf)).

La mayoría de los medicamentos, incluyendo los de la epilepsia, no se estudian en niños, así que su utilización en pediatría se hace frecuentemente “sin que el producto se haya aprobado para esa indicación”, en otras palabras a discreción del médico.

Ruth Ackers, investigadora farmacéutica y co-autora del informe, afirma que “su preocupación principal es la seguridad a largo plazo y la necesidad de que su administración sea monitoreada por los profesionales de la salud. Necesitamos conocer los posibles efectos secundarios.” También dijo que la EMEA hizo un llamado para investigar la eficacia de todos los medicamentos antiepilépticos, y el desarrollo de las formas farmacéuticas que prefirieron los niños, por ejemplo, jarabes en lugar de tabletas. Ackers y sus colegas sostienen que la investigación debe priorizar los medicamentos más utilizados - lamotrigina, topiramato y levetiracetam-.

Uno de los nuevos antiepilépticos, la vigabatrina, que fue introducida en 1989 y ampliamente utilizada entre 1993 y 1997, se dejó de utilizar debido a que produce alteraciones del campo visual.

Los médicos y los padres deben conocer los efectos secundarios descritos para los adultos y deben prestar atención sobre la aparición de los mismos en niños, dijo Ackers.

**Bicalutamida, para cáncer de próstata no metastático: Poca evidencia y efectos adversos frecuentes**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(276):650-1/650-4.

*Bicalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata no metastático: evite hacer interpretaciones de ensayos clínicos con problemas.*

Bicalutamida se ha evaluado para el tratamiento del cáncer de próstata no metastático en tres ensayos clínicos, todos ellos con serios problemas. Bicalutamida no incrementó el periodo de supervivencia y ocasionó muchos efectos adversos, en ocasiones graves. Para los pacientes es mejor escoger entre los tratamientos estándar que hay disponibles.

El cáncer de próstata es un cáncer frecuente en hombres mayores. Suele clasificarse como localizado, localmente avanzado, o metastático; si bien los dos primeros términos no siempre se utilizan de la misma forma.

Los pacientes que presentan tipos de cáncer localizado suelen tener la posibilidad de “esperar y ver” o radioterapia, algunas veces combinada con hormonoterapia. Pocas veces se recomienda una prostatectomía radical.

En Francia, bicalutamida (Casodex de AstraZeneca) se ha aprobado para el tratamiento del cáncer localizado avanzado no metastático, como tratamiento coadyuvante de la prostatectomía o radioterapia. La dosis para esta indicación es de 150 mg.

La evaluación de bicalutamida para el tratamiento del cáncer de próstata localizado avanzado se basa en tres ensayos clínicos controlados de doble ciego que involucraron a un total de 8.113 pacientes. Se hizo un análisis agrupando los resultados de estos tres ensayos, a pesar de que los grupos de pacientes eran muy heterogéneos en términos de estadio de enfermedad y de tratamientos previos.

En el análisis agregado se dio seguimiento durante un periodo medio de 7,4 años, y bicalutamida no alargó la supervivencia, que es el resultado que se espera de un medicamento nuevo para esta indicación. La tasa de supervivencia sin que avanzase el cáncer fue de 72,6% comparado con 69,3% para el grupo placebo. Los análisis de subgrupo indicaron que este efecto débil beneficia solamente a pacientes con tumores localmente avanzados (T3/T4, o T1/T2 con invasión nodular) y no a los pacientes con tumores localizados (T1 o T2 sin invasión nodular).

En estos ensayos, el 75% de los pacientes tratados con bicalutamida tuvieron dolor de mama y dos terceras partes desarrollaron ginecomastia, unas nueve veces más frecuentemente que los tratados con placebo. Los otros reconocieron efectos adversos, incluyendo problemas sexuales, hepáticos y problemas pulmonares, algunos de ellos potencialmente serios.

En la práctica, es mejor no utilizar bicalutamida para tratar a pacientes con cáncer de próstata no metastático: hay poca evidencia de que sea beneficioso y los efectos adversos son frecuentes e incluso a veces severos.

**Flurbiprofeno en pastillas para chupar. Los AINES no deben tomarse como caramelos**

Traducido por el Boletín Fármacos de: Flurbiprofen, Lozenges: NSAIDs are not to be taken like sweets! *Rev Prescrire* 2006;26(276):652.

En la práctica las pastillas para chupar que contienen flurbiprofeno tienen un balance riesgo-beneficio negativo para el tratamiento de la amigdalitis; es preferible chupar caramelos y en caso necesario tomar paracetamol.

El tratamiento de elección para el dolor de garganta es el paracetamol (o acetaminofén) [1]. El ibuprofeno, un AINE, está lo suficientemente bien estudiado como para que se pueda recomendar como una alternativa al paracetamol (en caso de infección se debe utilizar el paracetamol como tratamiento de elección). No hay ningún tratamiento de acción local (anbimicrobianos, antisépticos, o anestésicos locales) que hayan demostrado ser superiores a los caramelos (miel, limón etc.) [1].

Flurbiprofeno (Strefen, Reckitt Benckiser Healthcare) se comercializó en Francia en 1978, en dosis de 50 y 200 mg, y para tratar problemas de tipo reumatológico, ginecológico o cardíacos, pero no es superior a otros medicamentos existentes [2].

*No precisa receta*

Hay pastillas para la garganta que tienen permiso de venta sin receta para el tratamiento sintomático de la faringitis aguda en personas mayores de 12 años, la dosis autorizada es de 8,75 mg por pastilla y 140 mg por caja. La dosis máxima es de cinco pastillas al día durante tres días.

Para determinar la dosis de pastillas de flurbiprofeno se hicieron estudios en voluntarios sanos y en pacientes con faringitis aguda; y se han publicado tres ensayos clínicos controlados con placebo [1,4]. El efecto analgésico duró alrededor de dos horas, pero no se comparó la efectividad del flurbiprofeno frente al paracetamol. En el ensayo clínico más grande, que involucró a 459 pacientes, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas en el efecto analgésico versus el placebo en los pacientes que habían recibido antibióticos [4]. El efecto adverso más frecuente fue una alteración del gusto.

Teniendo en cuenta esta información, el Comité Francés de Transparencia correctamente determinó que “el efecto clínico que otorga Strefen en pastillas de 8,75 mg es insuficiente” y recomendó que no fuese reembolsado [4].

*Absorción rápida, eliminación por vía urinaria*

La forma de presentación como pastillas para chupar, que tiende a enmascarar la presencia de AINES, y el que la vía de administración sea local, son factores que contribuyen a que se confundan con caramelos, especialmente por parte de los niños. Sin embargo, SPC dice que el ibuprofeno que contienen esas pastillas se absorbe rápidamente antes de que se elimine por orina. Es por eso importante tener en cuenta las contraindicaciones y precauciones que se deben de tomar con los AINES (incluyendo el embarazo) y también las interacciones con otros medicamentos (con otros AINES de administración por vía oral, anticoagulantes etc.) [5,6].

Las autoridades sanitarias francesas no han hecho ningún favor a los pacientes al aprobar este producto.

*En la práctica:* la mejor forma de tratar la faringitis es tomando caramelos y paracetamol por vía oral.

*Referencias:*

1. Prescrire Rédaction “Soulager les symptômes d’angine aiguë. D’abord un antalgique et des moyens non médicamenteux” *Rev Prescrire* 2004; 24(251): 443-449.
2. Prescrire Rédaction “flurbiprofène – Cebutid” *Rev Prescrire* 1995; 15(154): 572-573.
3. Prescrire Rédaction “flurbiprofène exonéré pour la voie oropharyngée” *Rev Prescrire* 2005; 25(267): 823-824.
4. Commission de la transparence “Avis de la Commission –Strefen” 18 de abril de 2001: 4 páginas.
5. Prescrire Rédaction “Gare aux AINS en deuxième partie de grossesse” *Rev Prescrire* 2006; 26(270): 188-191.
6. Prescrire Rédaction “5-1-3. Patients sous AINS, dont l’aspirine” *Rev Prescrire* 2006; 26 (suppl. interactions médicamenteuses): 74-75.

**Hormona humana de crecimiento: no se recomienda su uso como tratamiento contra el envejecimiento**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Worst Pills Best Pills Newsletter*, julio de 2007.

Según una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados, publicada en el número de enero de 2007 de *Annals of Internal Medicine*, los riesgos de la hormona humana de crecimiento superan sus posibles beneficios cuando se administra a individuos ancianos sanos. Estos resultados constituyen una clara indicación de que nadie debería utilizar la hormona de crecimiento para disminuir el proceso de envejecimiento.

El nombre genérico de la hormona humana de crecimiento es somatotropina, que se comercializa bajo varios nombres comerciales en EE.UU., como Genotropin, Humatrope Y Nutropin. La somatotropina es un fármaco inyectable cuyo

único uso aprobado por la FDA es la deficiencia de la hormona de crecimiento en adultos.

El uso de la hormona humana de crecimiento humano para frenar o parar los efectos naturales del envejecimiento no ha sido aprobado por la FDA. De hecho, la venta o promoción de este fármaco para el tratamiento del envejecimiento es ilegal. A pesar de esto, el uso de la hormona de crecimiento para “tratar” el envejecimiento ha aumentado hasta convertirse en una industria multimillonaria.

*El estudio*

Los autores de la revisión analizaron 31 ensayos controlados, aleatorizados que analizaban el tratamiento con hormona de crecimiento comparado con una de las tres opciones siguientes: tratamiento sin hormona del crecimiento o tratamiento con hormona del crecimiento más cambios en el estilo de vida; ejercicio con o sin dieta; o únicamente cambios en el estilo de vida. En estos ensayos, se administró la hormona del crecimiento a sujetos sanos durante al menos dos semanas. Entre todos los estudios, 220 sujetos recibieron tratamiento con la hormona de crecimiento; la media de edad de los participantes fue de 69 años.

Dado que los autores buscaban evaluar el efecto de la hormona de crecimiento en sujetos sanos, se excluyeron de la revisión aquellos ensayos que analizaban la hormona de crecimiento para una enfermedad determinada.

Al examinar los estudios, los autores identificaron algunas pequeñas modificaciones corporales: descenso general del tejido adiposo, aumento de la masa magra general y sin cambios en el tamaño corporal en pacientes tratados con la hormona de crecimiento. Pero, en pacientes tratados con la hormona de crecimiento, se produjo un aumento significativo del riesgo de sufrir retención hídrica, artralgias, síndrome del túnel carpiano y, en hombres, aumento del tamaño de las mamas. Asimismo se observó un aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y otras alteraciones glucémicas.

La siguiente tabla resume el porcentaje de efectos secundarios, notificados en los estudios, que ocurrieron en los pacientes con y sin tratamiento con hormona de crecimiento.

Efectos secundarios	Tratamiento con hormona de crecimiento	Sin tratamiento con hormona de crecimiento
Edema de tejidos blandos (retención hídrica)	50%	8%
Síndrome del túnel carpiano	19%	1%
Artralgias	21%	5%
Desarrollo mamario en hombres	6%	0%
Diabetes tipo 2	5%	1%

Puede consultar el texto completo de la revisión en la página web de *Annals of Internal Medicine* en: <http://www.annals.org/cgi/content/full/146/2/104>

*Un caso de “mercantilización de las enfermedades”: el envejecimiento natural*

Los autores de la revisión no hallaron ninguna evidencia de que la hormona de crecimiento prolongue la vida. Pero si trabaja para la industria farmacéutica, ¿por qué un

insignificante detalle como la falta de eficacia puede impedir la venta de un fármaco? En su número del 26 de octubre de 2005, la publicación *Journal of the American Medical Association (JAMA)* trató la comercialización y la venta de la hormona de crecimiento como un tratamiento antienvjecimiento. La venta de la hormona de crecimiento en internet y en la clínicas antienvjecimiento se califica a veces como medicamento “antienvjecimiento”, “regenerativa”, “de longevidad”, o “de control de la edad”.

El artículo de *JAMA* señala que a pesar de los avisos de las autoridades sanitarias sobre la publicidad engañosa de la industria antienvjecimiento y del peligro sobre la salud y el bolsillo de los consumidores (el precio de la hormona de crecimiento es desorbitado), la venta y uso de la hormona de crecimiento contra el envejecimiento es una práctica común hoy en día.

La conversión de todos los aspectos de una vida normal en una enfermedad (medicalización) ha sido reconocida desde hace tiempo como un ejercicio rentable de los fabricantes farmacéuticos, médicos y farmacéuticos sin escrúpulos. El 1992, el autor Lynn Payer definió la expansión de las fronteras de una enfermedad para asegurar los intereses económicos, como “mercantilización de la enfermedad”. La industria antienvjecimiento ha creado un nuevo espejismo al transformar el proceso natural del envejecimiento en una enfermedad que pueda tratarse con hormona de crecimiento.

#### *Lo que puede hacer*

No utilice hormona de crecimiento para tratar el envejecimiento o los cambios relacionados con la edad. Existen muy pocas evidencias de un posible beneficio de dicho tratamiento y, por el contrario, hay evidencias claras de que el fármaco es peligroso.

#### **Ivabradina: Mejor evitarlo en la angina estable**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(278):806-1/806-4.

#### *Resumen*

El tratamiento sintomático de primera línea para la angina estable es un beta-bloqueante como el atenolol. Algunos bloqueantes del canal de calcio como el verapamilo, y el agonista del canal del calcio, amlodipina, son alternativas de segunda línea. La eficacia de los derivados de los nitratos de acción prolongada está mal documentada pero pueden utilizarse como co-adyuvantes o como tratamientos de tercera línea.

Ivabradina es un derivado del verapamilo pero parece tener un mecanismo de acción diferente, principalmente disminuyendo la frecuencia cardiaca. Se aprobó para su venta en Europa a través del mecanismo centralizado y como tratamiento de segunda línea para la angina estable.

La evaluación clínica de ivabradina solo incluye ensayos clínicos aleatorios y controlados versus otros dos medicamentos para la angina: atenolol y amlodipina. Tres ensayos clínicos controlados de doble ciego y de 3-4 meses

de duración, que utilizaron medidas de impacto intermedias, no pudieron demostrar que ivabradina fuera más efectivo que el atenolol o la amlodipina, ni siquiera más eficaz que el placebo en pacientes tratados con amlodipina.

En dos ensayos clínicos controlados de doble ciego, aleatorizados y de un año de duración que compararon ivabradina con atenolol y amlodipina y que involucró a un total de 704 pacientes, ivabradina no fue más eficaz que los otros medicamentos en prevenir los infartos de miocardio.

Al comparar ivabradina con atenolol, los eventos coronarios graves fueron significativamente más frecuentes en el grupo tratado con ivabradina que en el tratado con atenolol (3,8% versus 1,5%). Las arritmias severas también fueron más frecuentes con ivabradina que con atenolol (1,3% versus 0,7%) o amlodipina (0,6% versus 0,2%).

Ivabradina provoca fosfenos (lucecitas, etc) en el 17% de los pacientes en el corto plazo. No se sabe cual puede ser la toxicidad sobre la retina a largo plazo. Ivabradina se metaboliza por los isoenzimas CYP 3A4 del citocromo P450; y por lo tanto potencialmente hay un riesgo elevado de interacciones farmacocinéticas.

En la práctica, para la prevención a largo plazo de la angina es mejor evitar ivabradina y utilizar tratamientos mejor documentados; de preferencia beta-bloqueantes, o si no se puede utilizar un beta-bloqueante, se puede usar verapamilo o amlodipina.

#### **Minociclina: No la utilice como el primer antibiótico oral para el tratamiento del acné**

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: McManus P, Iheanacho I, Don't use minocycline as first line oral antibiotic in acne, *BMJ* 2007;334:154.

La mayor parte de la gente desarrolla acné y un 11% de los adolescentes pueden requerir tratamiento antibiótico. Los médicos con frecuencia recetan minociclina porque tienen la falsa percepción de que es más efectiva, más fácil de administrar, y tiene menos probabilidades de ocasionar resistencia bacteriana que otras tetraciclinas.

Cochrane analizó 27 ensayos clínicos aleatorios en los que participaron 3.031 pacientes con acné en la cara o en la parte superior del cuerpo y que comparaban minociclina versus placebo u otro tratamiento. Los autores concluyeron que minociclina tiene el mismo nivel de efectividad que otros antibacterianos, y que los estudios que demuestran que podría ser algo superior son pocos y de baja calidad. Tampoco encontraron información para defender la afirmación de que minociclina tiene menos posibilidades que las otras tetraciclinas de desarrollar resistencias.

Minociclina, como las otras tetraciclinas puede ocasionar problemas gastrointestinales, candidiasis, fotosensibilidad, reacciones de hipersensibilidad, e hipertensión intracraneal benigna. Pero además, minociclina puede provocar una hiperpigmentación gris de la piel que suele ser irreversible, y también se ha asociado al desarrollo de un síndrome parecido al lupus.

En cuanto a la conveniencia de la administración, limeciclina y doxiciclina todavía presentan más ventajas; y en términos de costo, minociclina no es más barata que otras tetraciclinas.

Minociclina no debe seguirse utilizando como tratamiento de primera línea para el acné. En los casos de acné que requieran tratamiento farmacológico es preferible utilizar doxiciclina, limeciclina u oxitetraciclina.

*Nota de los editores:*

- Se recomienda ver: “Complicación severa por un medicamento de uso frecuente: lupus inducido por minociclina” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2003;6(1).

**Olanzapina y fluoxetina (Symbyax): FDA pide advertencias más específicas sobre riesgo de diabetes**  
Resumido de: Rob Waters y Margaret Cronin Fisk, FDA pide advertencias más específicas a Eli Lilly, *El Nuevo Día* (Puerto Rico), 30 de junio de 2007.

La FDA notificó a Lilly en marzo que aplazaría la aprobación de Symbyax (olanzapina y fluoxetina) para el tratamiento de la depresión porque quería que la etiqueta del medicamento tuviera más datos sobre el riesgo de la diabetes.

Lilly pidió a la FDA que le permitiera vender Symbyax para los pacientes que padecen de depresión difícil de tratar. El medicamento ya está aprobado para una forma bipolar, menos común, de la enfermedad. La nueva designación, de aprobarse, puede propiciar que Lilly compense el ingreso menguante de Zyprexa (olanzapina), su producto de mayor venta.

La petición de la FDA, contenida en una carta a Lilly que Bloomberg ha conseguido, puede avalar los pleitos contra la compañía sobre los efectos secundarios relacionados con Zyprexa, dijeron varios abogados.

Lilly ha pagado más de US\$1.200 millones para componer 29.000 demandas de particulares en el sentido de que a los pacientes no se les advirtió debidamente de que Zyprexa podía causar diabetes, aumento de peso e infecciones del páncreas.

Además de los pleitos entablados por particulares, al menos ocho estados norteamericanos han demandado a la compañía en nombre de sus respectivos programas Medicaid (seguro médico para indigentes), imputando que Lilly encubrió los riesgos y que mercadeó la medicina para usos que no habían sido autorizados.

Varios estudios han demostrado que Zyprexa y otros medicamentos similares conocidos como antipsicóticos atípicos están vinculados al aumento de peso y a un mayor riesgo de contraer la diabetes. Estos estudios llevaron a la FDA a requerir a Lilly y a otros fabricantes de medicamentos que advirtieran a los médicos sobre estos

riesgos en septiembre de 2003 y nuevamente en marzo de 2004.

*Nota de los editores:*

- Ver “Olanzapina: Obesidad, diabetes y ocultación de información por parte de Eli Lilly” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(1):55-56.

**Paroxetina: ¿Es segura usada durante el embarazo?**

Traducido por Juan F Feliz de: Thormahlen GM, Paroxetine Use During Pregnancy: Is it Safe, *Ann Pharmacother* 2006;40:1834-1837.

*Objetivo:* Evaluar la literatura disponible sobre los riesgos neonatales del uso de paroxetina antes del parto.

*Fuentes de información:* Se realizaron búsquedas en MEDLINE (1966-agosto 2006) y Extractos Farmacéuticos Internacionales (1970-agosto 2006). Se incluyeron los siguientes términos de búsqueda claves: paroxetina, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), malformaciones, neonato, y feto.

*Síntesis:* Los ISRS están asociados a síntomas de abstinencia en el neonato incluyendo dificultad respiratoria, irritabilidad, letargo, y temblores. En un estudio de tipo cohorte, 30% de los infantes expuestos a ISRS tuvieron problemas de adaptación neonatal comparado a 9% de los controles que no los experimentaron ( $p = 0.018$ ). Algunos reportes indican que paroxetina está más comúnmente asociada a abstinencia neonatal que otros ISRS.

Recientemente se demostró que la paroxetina está asociada a un riesgo elevado (1.82 veces más) de malformaciones congénitas (IC 95% 1.17 y 2.82) comparada a otros antidepresivos. Otros ISRS se asociaron también a un aumento del riesgo de malformaciones congénitas pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. La literatura que apoya estos hallazgos incluye reportes de casos y estudios de caso-control o tipo cohorte. Las recomendaciones de la Administración de Drogas y Alimentos sobre el uso de paroxetina durante el embarazo se han añadido al inserto del producto.

*Conclusiones:* Paroxetina puede causar resultados adversos en el neonato cuando se usa durante el embarazo y debe discontinuarse en mujeres embarazadas o que están tratando de quedar embarazadas. Los riesgos y beneficios de otros antidepresivos deben evaluarse para cada paciente de forma individualizada.

**Exelon (rivastigmina): Acusan a Novartis por afirmaciones falsas sobre su eficacia**

Resumida de: *EFE*, 14 de agosto de 2007

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

**Sitagliptin (Januvia) para la diabetes tipo 2: No lo utilice durante siete años (hasta 2014)**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Worst Pills Best Pills Newsletter*, junio de 2007

*Nota del editor:*

El siguiente artículo pretende presentar a los lectores de *Worst Pills, Best Pills* un nuevo fármaco, sitagliptin, que con seguridad captará la atención del público. Este artículo compila la información más importante, los tratamientos alternativos para la indicación del fármaco y nuestra recomendación para el empleo del mismo. Utilizamos un formato de fácil lectura, lo que esperamos le permita realizar una mejor selección al afrontar nuevas decisiones sobre fármacos en el futuro.

*¿Qué es sitagliptin?*

Sitagliptin fue aprobado por la FDA en octubre de 2006 para mejorar el control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 2. El fármaco se aprobó para su uso como monoterapia o en terapia combinada con otros fármacos para el tratamiento de la diabetes tipo 2, junto con una dieta saludable y la realización de ejercicio.

Sitagliptin no debería utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en pacientes con una complicación grave de la diabetes llamada cetoacidosis diabética.

Hasta el momento no se ha determinado en estudios clínicos la seguridad de sitagliptin en niños. Esto puede significar que el fármaco no ha sido probado en niños o que ha sido probado en niños pero no ha demostrado ser efectivo.

Sitagliptin no ha demostrado reducir el riesgo de muerte en pacientes con diabetes tipo 2.

El fabricante de sitagliptin es Merck & Co. Inc., con sede en Whitehouse Station, Nueva Jersey.

El tratamiento de elección para la prevención de la diabetes tipo 2 es el cambio en el estilo de vida, incluido ejercicio diario y una dieta alimenticia saludable, además de la pérdida de peso. Éste es el tratamiento más seguro y de efectos más prolongados.

Una editorial publicada el 20 de marzo en *Annals of Internal Medicine* comenta "...un estudio de seguimiento a largo plazo de pacientes asignados aleatoriamente a una intervención en el estilo de vida durante cuatro años ha demostrado que los efectos beneficiosos de dicha intervención sobre el desarrollo de diabetes tienen una duración de hasta siete años".

*¿Qué se conoce de la seguridad de sitagliptin?*

Se desconoce la seguridad de sitagliptin a largo plazo. Muy pocos pacientes han estado bajo tratamiento con sitagliptin durante un periodo largo de tiempo. Aproximadamente 2.650 pacientes se han expuesto al fármaco sitagliptin durante ensayos clínicos de pre-comercialización, realizados por el fabricante del fármaco y, de estos, unos 2.400 pacientes recibieron una dosis de 100 miligramos o más del fármaco. A 444 pacientes se les administró al menos 100 miligramos de sitagliptin durante un periodo de hasta un año; 164 de estos pacientes recibieron el fármaco durante más de dos años. Esta pequeña proporción de pacientes que tomaron el fármaco durante sólo dos años constituye el ensayo clínico de mayor duración realizado con este fármaco.

Dado que sitagliptin es el primer fármaco de una nueva categoría con un nuevo mecanismo de acción, es posible que se produzcan efectos adversos desconocidos e inesperados tras la utilización del medicamento en un gran número de pacientes.

*¿La FDA está preocupada por la seguridad de sitagliptin?*

Sí, el Director médico de la FDA que se encargó de la revisión del fármaco expuso su preocupación sobre sitagliptin.

Los participantes en el estudio clínico que recibieron tratamiento con el fármaco experimentaron un aumento del nivel de creatinina, un compuesto químico de la sangre. A menudo el aumento del nivel de creatinina constituye un indicador precoz de alteraciones renales.

El Director médico recomendó que los médicos realizaran un seguimiento periódico de la función renal en los pacientes tratados con este fármaco, dado que existe la posibilidad de que fuera necesario reducir la dosis en pacientes con la función renal disminuida. Si embargo, la FDA decidió no incluir una recomendación para un seguimiento de rutina de los niveles de creatinina en el prospecto profesional del producto.

*¿Cuáles son los efectos secundarios más comunes de sitagliptin en los ensayos clínicos?*

La siguiente tabla enumera los efectos secundarios más comunes asociados con sitagliptin. Estos efectos fueron un 2% más frecuentes en los pacientes que recibieron sitagliptin que en aquellos que no recibieron el fármaco. El efecto adverso más reportado fue la presencia de náuseas. Sorprende que 13 pacientes (3%) notificaran depresión durante el tratamiento con el fármaco. Algunos, pero no todos, de estos pacientes habían padecido depresión previamente.

<b>Acontecimientos adversos – Incidencia con sitagliptin superior al 2% en comparación con aquellos que no recibieron sitagliptin</b>			
<b>Efecto adverso</b>	Sitagliptin 100 miligramos - Número (%)	Sitagliptin 200 miligramos - Número (%)	Sin sitagliptin – Número (%)
Náuseas	21 (4,9%)	3 (11,1%)	3 (1,9%)
Inflamación (edema periférico)	20 (4,7%)	1 (3,7%)	3 (1,9%)
Bronquitis	24 (5,6%)	0	1 (0,6%)
Inflamación de nariz, faringe (nasofaringitis)	40 (9,3%)	1 (3,7%)	8 (5,2%)
Infección de vías respiratorias superiores	49 (11,4%)	4 (14,8%)	11 (7,1%)
Dolor muscular (mialgia)	17 (4,0%)	1 (3,7%)	3 (1,9%)
Dolor en extremidades	19 (4,4%)	0	3 (1,9%)
Depresión	13 (3,0%)	0	0
Tos	17 (4,0%)	0	4 (2,6%)

¿Qué evidencias tuvo en cuenta la FDA para aprobar sitagliptin?

La aprobación de sitagliptin como monoterapia estuvo basada en dos ensayos clínicos, uno con una duración de 24 semanas y otro de 18 semanas. Estos ensayos compararon el fármaco con un placebo (sin tratamiento activo).

También se llevaron a cabo estudios que evaluaron sitagliptin en combinación con metformina (Glucophage) y con pioglitazona (Actos). Se aprobó la utilización de sitagliptin en combinación con estos fármacos.

¿Cómo se midió la efectividad de sitagliptin?

En el ensayo clínico enviado a la FDA se utilizó una prueba de laboratorio que medía el nivel de control glucémico en sangre a lo largo del tiempo como medición principal de la efectividad de sitagliptin. Esta prueba se llama hemoglobina A1c (HbA1c).

La HbA1c constituye un criterio de valoración intermedio y se desconoce si la mejora del nivel de HbA1c con sitagliptin se traduce en una reducción de la probabilidad de enfermedad cardiovascular o si su consumo aumenta la supervivencia.

¿Cuál fue la efectividad de sitagliptin en estos ensayos clínicos?

El oficial médico de la FDA para sitagliptin escribió que la capacidad de sitagliptin para reducir el nivel de HbA1c era “bastante modesta”.

La siguiente tabla resume la capacidad de sitagliptin para el reducir el nivel de HbA1c en dos ensayos clínicos que apoyan la aprobación del fármaco en comparación con un placebo. El signo menos (-) indica un descenso del nivel de HbA1c y el signo más (+) indica un aumento. En ambos estudios y en las dosis estudiadas, la mejora del nivel de HbA1c fue inferior al 1%.

La Asociación Americana de la Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) recomendó un nivel de HbA1c meta del 7% o inferior. En estos dos estudios, el 41% de los pacientes en el estudio 1 y el 36% de los pacientes en el estudio 2 alcanzaron el nivel de HbA1c meta de la ADA.

Los dos estudios anteriores compararon sitagliptin con otro fármaco más antiguo llamado glipizida (Glucotrol). En estos estudios, sitagliptin redujo el nivel de HbA1c aproximadamente entre el 0,5 y 0,6%, mientras que glipizida redujo el nivel en aproximadamente un 1%.

<b>Efecto de sitagliptin como monoterapia sobre el nivel de HbA1c</b>	
<b>Dosis</b>	<b>Cambio del nivel de HbA1c desde el comienzo hasta el final del estudio</b>
<b>ESTUDIO 1 – Duración 24 semanas</b>	
Sitagliptin 100 miligramos	-0,62%
Sitagliptin 200 miligramos	-0,78%
Placebo	+0,17%
<b>ESTUDIO 2 – Duración 18 semanas</b>	
Sitagliptin 100 miligramos	-0,46%
Sitagliptin 200 miligramos	-0,34%
Placebo	+0,16%

¿Existen otros tratamientos disponibles para la diabetes tipo 2?

Sí. Entre los fármacos aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2 se incluyen la insulina y otras ocho familias de fármacos. Estos fármacos se enumeran en la siguiente tabla.

Los fármacos de más reciente aparición en el mercado como sitagliptin no son más potentes, y en algunos casos son menos efectivos, para reducir el nivel glucémico en sangre, que las otras tres familias de fármacos más antiguas: Insulina, sulfonilureas y biguanidas.

<b>Fármacos aprobados para la diabetes tipo 2</b>	
<b>Familia</b>	<b>Nombre genérico (Nombre Comercial)</b>
Insulina	Muchos preparados
Sulfonilureas	acetohexamida (Dymelor) clorpropamida (Diabinese) tolazamida (Tolinase) tolbutamida (Orinase) glimepirida (Amaryl) glipizida (Glucotrol) gliburida (Diabeta)
Biguanidas	metformina (Glucophage)
Inhibidores de la alfa-glicosidasa	acarbose (Precose) miglitol (Glyset)
Tiazolidinedionas o “glitazonas”	pioglitazona (Actos) rosiglitazona (Avandia)
Meglitinidas	nateglinida (Starlix) repaglinida (Prandin)
Miméticos de la incretina	exenatida (Byetta)
Análogos de la amilina	pramlintida (Symlin)
Inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4	sitagliptin (Januvia)

¿Cuál es la recomendación de Public Citizen para el uso de sitagliptin?

Public Citizen aconseja a los consumidores que no consuman sitagliptin hasta 2014 – 7 años después de su aprobación.

En general, se debería esperar al menos siete años tras la fecha de la aprobación de la FDA para poder tomar cualquier fármaco nuevo, a menos que uno de esos raros fármacos “revolucionarios” le ofrezca una ventaja terapéutica documentada sobre los fármacos probados más antiguos.

Los fármacos nuevos se aprueban sobre la base de los resultados de su utilización en un número relativamente pequeño de personas y puede que no se detecten eventos adversos graves o interacciones farmacológicas potencialmente mortales hasta que cientos de miles de personas hayan recibido el nuevo fármaco.

A esto lo llamamos la Regla de los 7 Años, y se basa en un estudio publicado el 1 de mayo de 2002 en *Journal of the American Medical Association* del que fuimos co-autores. Este estudio demostró que la mitad de las retiradas del mercado de fármacos nuevos por motivos de seguridad, se producen en los dos años posteriores a la aprobación por la FDA. La mitad de la combinación de todos los recuadros negros de advertencia, el tipo de alerta de seguridad más importante que la FDA puede solicitar, y las retiradas de un fármaco por motivos de seguridad se produjeron en un plazo

de siete años tras la aprobación del nuevo fármaco. Por eso se conoce como Regla de 7 Años.

#### **Vacunas contra el rotavirus**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006; 26(277)725-729

Casi todos los niños se infectan con rotavirus antes de cumplir cinco años. La infección puede ser asintomática u ocasionar diarrea más o menos severa. En Francia, la infección por este virus es responsable de la hospitalización anual de 210 de cada 100.000 niños menores de 5 años, y de 10 muertes anuales. El rotavirus se transmite por vía oro-fecal, y principalmente de persona a persona. La higiene personal, y especialmente lavarse las manos, son estrategias importantes para prevenir la infección. La medida terapéutica más importante en la diarrea aguda infantil, especialmente la ocasionada por el rotavirus, es la rehidratación, usualmente por vía oral. No se deben utilizar anti-diarreicos y en la mayoría de casos no se requieren antimicrobianos.

#### *A finales de los 1990s: una vacuna peligrosa*

Los rotavirus son virus RNA que tienen una cápside externa de tres capas. La proteína VP6 de la capa intermedia es la que determina el serogrupo (de la A a la G). La mayor parte de las cepas humanas pertenecen al grupo A. Las proteínas VP7 y VP 4, que se encuentran en la capa externa del cápside, inducen la producción de anticuerpos y se utilizan

para clasificar los rotavirus del tipo A en tipo G (para el VP7) y tipo P (para el VP4).

En los países de clima templado, la mayoría de los casos clínicos se deben a infecciones por los tipos G1 P [8], G2 P [4], G3 P [8] y G4 P [8], pero están empezando a emerger los tipos G9 P [8] y G9 P [6] (1-3). En varios estudios epidemiológicos franceses se reportaron infecciones por los tipos G1 a G4.

#### *1990s: una vacuna con demasiados efectos adversos*

En 1998 se comercializó en EE.UU. una vacuna con virus atenuados de cuatro serotipos que se encuentran en humanos y en monos Rhesus. Esta vacuna tuvo que retirarse del mercado en 1999 después de haber ocasionado cientos de casos de invaginación intestinal, y otros problemas gastrointestinales (sangre en heces, vómitos, diarrea etc.) [4,5].

#### *Se han comercializado dos vacunas orales*

En el 2006, a través del sistema europeo centralizado, dos compañías farmacéuticas obtuvieron el permiso de comercialización de vacunas atenuadas diseñadas para inmunizar a niños por vía oral. Glaxo-Smith-Kline produce el Rotarix, que es una vacuna derivada de la cepa humana 89-12 (serotipo G1 P1[8]; y Sanofi Pasteur MSD produce el Rotateq, que es una vacuna basada en una cepa de origen bovino combinada con cepas humanas que contienen rotavirus de los serotipos G1, G2, G3 y G4 P1[8].

Esta revisión analiza la seguridad de estas vacunas y su impacto en la mortalidad, hospitalización y otras complicaciones de la diarrea aguda. También discute el tipo de vacuna y a qué niños debe aplicarse.

#### *Vacuna humana contra rotavirus*

La mayor parte de la información clínica sobre la vacuna humana contra el rotavirus parte de dos ensayos clínicos y un estudio de inmunogenia, todos ellos realizados con niños sanos [6-11].

#### *No tiene impacto en la mortalidad*

Un estudio de doble ciego realizado en 11 países Latinoamericanos y en Finlandia involucró a 63.225 niños, quienes entre los dos y cuatro meses de edad recibieron una dosis de vacuna o placebo [8], y a los que se dio seguimiento hasta que cumplieron un año. El objetivo principal era evaluar los efectos adversos, pero la eficacia de la vacuna se estudió en un subgrupo de 20.000 niños.

La tasa de mortalidad fue de 0,18% en el grupo que recibió la vacuna y de 0,14% en el grupo que recibió el placebo (sin diferencia estadísticamente significativa) [11].

Doce de los niños que recibieron la vacuna experimentaron diarrea aguda severa (un mínimo de 11 puntos en la escala de 0 a 20), comparado con 77 niños en el grupo placebo; las tasas de incidencia fueron de 0,2 y 1,33 casos por cada 100 niños-año, respectivamente. En otras palabras, la vacuna se asoció a una reducción del 85% en el riesgo de diarrea severa, con un intervalo de confianza del 95% de 71,7% a 92,4%. La diferencia fue estadísticamente significativa para los serotipos G1, G3, G4 y G9, pero no para el G2. La

incidencia de diarrea severa, independientemente de la causa, fue 3,09 por 100 niños-año entre los niños vacunados, versus 5,17 por 100 niños-año en el grupo placebo.

Como hay grandes diferencias entre los sistemas de salud de los diferentes países que participaron en el estudio, se decidió no utilizar la tasa de hospitalización como medida de eficacia. Hubo nueve hospitalizaciones en el grupo de niños vacunados y 59 en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Es muy posible que, en los países desarrollados, la disminución de los casos de diarrea severa ocasione una reducción de las hospitalizaciones.

En un ensayo clínico, que involucró a 2.464 niños y que se llevó a cabo en Singapur, la reducción relativa del riesgo de diarrea por rotavirus fue del 82%, pero este dato es poco confiable porque solo se investigó la presencia de rotavirus en el 50% de los casos de diarrea [9].

#### *Otro ensayo con resultados positivos*

Un estudio de doble ciego realizado en Finlandia involucró a 405 niños, quienes recibieron dos dosis de vacuna humana o placebo cuando tenían entre dos y cuatro meses de edad [6,7]; y se les empezó a monitorear a los 14 días de haber recibido la segunda dosis de vacuna y durante dos epidemias estacionales consecutivas de rotavirus.

La eficacia de la vacuna en la diarrea aguda por rotavirus fue la misma en las dos estaciones. En total, 13 niños (5%) en el grupo vacunado y 23 (19%) en el placebo sufrieron diarrea aguda por rotavirus, lo que representa una diferencia del 14% y una reducción relativa del riesgo de diarrea del 72% ( $p < 0,001$ ). Hay que notar que la vacuna que se utilizó en este ensayo tenía una concentración viral inferior a la del producto comercializado ( $10^{4,7}$  CCID<sub>50</sub> versus  $10^6$  CCID<sub>50</sub>) [a]. No se informó sobre los casos de diarrea por todas las causas.

#### *Poca o ninguna interacción con otras vacunas*

Un ensayo clínico controlado de doble ciego que se llevó a cabo en Norteamérica [10] estudió la inmunogenia de dos dosis de vacuna ( $10^{5,2}$  CCID<sub>50</sub> a los dos y cuatro meses). A los diez meses de haber recibido la primera dosis, el 75% de los niños vacunados tenían títulos de IgA de como mínimo 20U/ml, comparado con el 25% de los niños en el grupo placebo.

La administración de la vacuna del rotavirus no afectó la inmunogenia de las otras vacunas que se administraron simultáneamente (difteria, tétanos, poliomielitis, neumococo y tosferina acelular – especialmente la valencia del pertactin). Los intervalos de confianza fueron relativamente estrechos. En el ensayo que se realizó en Singapur, la vacuna con rotavirus no pareció tener un efecto tangible en la inmunogenia de estas vacunas, ni en la de las vacunas para el tétanos o la hepatitis B [9].

#### *La vacuna con rotavirus humano-bovino*

La mayor parte de los datos sobre la vacuna humano-bovina provienen de dos ensayos clínicos con niños sanos [12-19].

El estudio REST (Rotavirus Efficacy and Safety Trial, código 006) incluyó a 69.837 niños en 11 países [b]. Otro

ensayo clínico (código 007) evaluó la eficacia de lotes de vacuna y su período de actividad, e incluyó a 1.310 niños en EE.UU. y Finlandia [14]. Después de distribuirlos de forma aleatoria, los niños de los dos ensayos recibieron la primera dosis de vacuna o el placebo entre las seis y doce semanas de edad, y se administraron dos dosis adicionales con intervalos de 4 a 10 semanas [12-15].

#### *Sin reducción en las muertes*

En el ensayo clínico REST se produjeron 15 muertes entre los niños vacunados y 13 en el grupo placebo (una diferencia que no es estadísticamente significativa). En este mismo ensayo, la vacuna humano-bovina redujo el riesgo de hospitalización en un 96% (seis versus 144 casos), pero el resultado debe interpretarse con precaución por las diferencias en los sistemas de salud de los países involucrados en el estudio. En el ensayo 007 no se recopiló información sobre la hospitalización.

#### *Menos diarrea*

Para evaluar la incidencia de diarrea aguda (al menos tres deposiciones líquidas diarias y/o vómito solo) asociada a rotavirus G1, G2, G3 o G4, que se pudiera detectar en las heces durante la epidemia estacional posterior a la vacunación, se seleccionaron a 5.673 niños del ensayo REST y 1.310 del ensayo 007 residentes en EE.UU. o Finlandia [c].

En un análisis combinado de casos ocurridos como mínimo 14 días después de la tercera dosis y hasta un año después de la primera dosis, se detectaron 97 casos (2,8%) entre el grupo de niños vacunados y 369 casos (10,5%) en el grupo placebo, i.e. una diferencia absoluta del 8% y una reducción en el riesgo relativo de diarrea por rotavirus del 74%. El análisis retrospectivo de los casos que ocurrieron después de la primera dosis de vacuna, demostró que la eficacia relativa fue del 60% en el ensayo clínico REST y del 58% en el 007 [12].

La vacuna humano-bovina fue significativamente más efectiva que el placebo para prevenir la diarrea por las cepas de rotavirus G1 y G2. Se dieron pocos casos con los otros grupos, y la diferencia no fue estadísticamente significativa. Hubo un caso de diarrea severa en un niño vacunado versus 57 casos en el grupo placebo (0,03% versus 1,63%); en otras palabras, durante el primer año, la vacuna previno 16 casos de diarrea severa por 1.000 niños vacunados. La incidencia de diarrea por todas las causas en los diferentes grupos no fue reportada.

La vacuna humano-bovina aumentó el título de anticuerpos contra el rotavirus, pero no se logró demostrar una correlación con su eficacia clínica [13].

En el ensayo REST, la reducción relativa en el riesgo de rotavirus de los serotipos G1 a G4 durante el segundo periodo de epidemia estacional fue de 63% [12].

#### *¿Interacciones con otras vacunas?*

Las siguientes vacunas podían administrarse a la vez que la vacuna humano-bovina: haemophilus conjugada tipo b; hepatitis B recombinada; difteria+tétanos+pertusis acelular; heptavalente conjugada contra el neumococo; poliomielitis y

difteria. Al combinarse con estas vacunas, la eficacia de la vacuna contra el rotavirus siguió siendo del 90%, pero el intervalo de confianza (del 90%) era del 27% al 100% [12].

En el ensayo clínico REST, la vacuna con rotavirus no afectó la inmunogenia al administrarse con las siguientes vacunas: difteria, tétanos, hepatitis B, haemophilus tipo B, poliomielitis, y S. pneumoniae. Se observó una reducción en el título de anticuerpos contra la valencia del pertactin de la vacuna acelular contra la difteria, pero las consecuencias clínicas son desconocidas [12,13].

#### *Invaginación intestinal*

Por las razones históricas expuestas anteriormente, la mayoría de los estudios de reacciones adversas a las nuevas vacunas contra el rotavirus se han centrado en la invaginación intestinal aguda. Sin embargo, la aparición de este tipo de evento, raro pero serio, solo se puede estudiar de forma adecuada en ensayos clínicos que involucren a decenas de miles de niños.

#### *Sin un aumento de casos de invaginación intestinal*

Se observaron 13 casos de invaginación intestinal aguda entre los 34.002 niños que participaron en el ensayo REST y recibieron la vacuna bovino-humana, versus 15 casos entre los 33.969 niños que recibieron el placebo. El intervalo de confianza del 95% osciló entre una reducción relativa del 70% a un aumento relativo del 80% (19).

En el ensayo más grande con vacuna humana, se detectaron 9 casos de invaginación intestinal aguda a los 3-5 meses de haber recibido la primera dosis entre los 31.673 vacunados versus 16 casos entre los 31.552 que recibieron el placebo; el intervalo de confianza del 95% estaba entre una reducción relativa del 75% hasta un incremento relativo del 24% [8].

#### *Diarrea después de la vacuna humano-bovina contra el rotavirus*

En los ensayos clínicos comparados que utilizaban la vacuna humano-bovina se observaron dos problemas gastrointestinales que sucedieron con mayor frecuencia en el grupo que recibió la vacuna que en el grupo tratado con placebo: diarrea (17% versus 14%) y vómito (12% vs 10%) (19). Sin embargo, en el ensayo clínico más grande, estos problemas no ocurrieron con mayor frecuencia en el grupo que recibió vacuna humana que en el grupo placebo (la frecuencia no se incluyó en el informe disponible) [8].

#### *Sin fiebre*

En los ensayos comparativos con vacuna humano-bovina no se presentó fiebre con mayor frecuencia en el grupo que recibió la vacuna que en el grupo placebo, y se presentó en un 18% de los casos [12]. Se obtuvieron datos parecidos con la vacuna humana [8].

#### *Dos dosis por vía oral con la vacuna humana y tres con la vacuna humano-bovina*

La inmunización con Rotarix requiere dos dosis, mientras que con Rotateq se precisan tres. Las dos vacunas se administran por vía oral y se venden en dosis unitarias.

*¡Rotarix se dispensa en jeringa pero no para inyectar!*

El rotarix se dispensa en kits que contienen un vial lleno de polvo, una jeringa con disolvente, y un adaptador para la jeringa-botella. La suspensión oral se tiene que preparar mezclando el polvo y el disolvente, y cargando la suspensión que resulta de la mezcla en la jeringa para administrarla por vía oral.

La punta de la jeringa es incompatible con las agujas que se utilizan para inyectar, pero el adaptador para la jeringa-botella es lo suficientemente flexible para poderse utilizar con una jeringa de las que se utilizan para inyectar. Como la mayor parte de las vacunas infantiles se inyectan, este tipo de presentación puede prestarse a confusión. En septiembre 2006 se informó de un caso en el que se inyectó la vacuna; al día siguiente el niño estaba bien pero no se sabe que sucedió después [20]. En septiembre 2006 GalxoSmithKline reconoció que se habían dado 10 casos semejantes [20].

Rotateq se vende en tubos con la solución oral lista para ser administrada, lo que dificulta que se pueda confundir con un producto inyectable.

*En la práctica, modestamente útiles*

La infección por rotavirus es muy frecuente pero rara vez sería en los países desarrollados. La vacuna neonatal contra el rotavirus reduce el riesgo de diarrea por rotavirus y durante el año siguiente a la vacuna previene un caso de diarrea severa por cada 100 niños vacunados. No se ha demostrado que tenga un impacto en la mortalidad, pero la vacuna probablemente reduce la tasa de hospitalización. No se ha hecho una comparación entre las dos vacunas para ver si una de ellas es más efectiva que la otra. El hecho es que una vacuna sea un producto monovalente de origen humano y la otra sea un pentavalente de origen humano-bovino parece no tener ningún impacto en su eficacia clínica. En ensayos clínicos con decenas de miles de niños, ninguna de las vacunas ha aumentado del riesgo de invaginación intestinal aguda; sin embargo este riesgo no puede descartarse totalmente, y todavía hay muy pocos datos de farmacovigilancia post-comercialización. Ninguna de las vacunas parece afectar la eficacia de otras vacunas infantiles.

En países como Francia, donde hay pocas muertes por diarrea aguda y donde la muerte por diarrea ocasionada por rotavirus es rara, no parece que la vacunación masiva contra el rotavirus sea una medida de salud pública importante. Es preferible promover medidas de higiene (lavarse las manos sistemáticamente cuando se está en presencia de un caso), rehidratación, y que todos los niños con diarrea, independientemente de su origen, tengan acceso a soluciones de rehidratación oral.

La vacunación individual parece tener un balance riesgo-beneficio positivo, y puede ser especialmente útil cuando el acceso a los servicios de salud sea difícil por problemas sociales, geográficos u económicos. Sin embargo, no hay estudios que evalúen la vacuna contra el rotavirus en estas circunstancias.

Cuando haya indicación para utilizar una vacuna contra el rotavirus, Rotarix parece ser la indicada porque solo se

necesitan dos dosis (comparado con las tres dosis de Rotateq), pero se tiene que mejorar la forma de dispensación para evitar que accidentalmente se inyecte una vacuna que debe administrarse por vía oral.

*Nota:* la revisión de la literatura se basó en examinar los índices de todas las revistas médicas más importantes, Current Contents-Clinical Medicine y los boletines de los miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) que están en la librería Prescrire, consultas a los libros de farmacología clínica Martindale (Martindale The complete drug reference etc.) y consultas a las páginas de Internet de la EMEA y de la FDA hasta el 4 de septiembre de 2006.

También consultamos las siguientes bases de datos: Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-tercer trimestre 2006), Medline (1966-cuarta semana de julio 2006), Reactions (1983- Junio 2006), y The Cochrane Library (CDSR, DARE, Central, HTA and Nhsed; 2006, número 3), y las siguientes páginas de internet: CADTH, DERP, NICE y SIGN, hasta el 8 de agosto 2006.

GlaxoSmithKline y Sanofi Pasteur MSD, en respuesta a nuestra solicitud, nos enviaron muchos documentos publicados y sin publicar.

*Notas:*

- El título de infección se expresa en CCID50 (the 50% cell culture infective dose) por mililitro.
- Los países participantes fueron: EE.UU. (50% de la muestra), Finlandia, Suecia, Alemania, Bélgica, Italia, Taiwán, México, Guatemala y Costa Rica [12].
- No se especificaron los criterios de selección.

*Referencias:*

- Gault E and Garbarg-Chenon A “Les vaccins rotavirus” *Arch Pediatr* 1999;6(suppl. 3):639-642.
- Desselberger U “Vaccins antirotavirus: developpements et perspectives” *Virologie* 2005;9:177-180.
- Lorrot M et al. “Rotavirus: quels genotypes en France et dans le monde?” *Arch Pediatr* 2005;2:838-840.
- Haber P et al. “An analysis of rotavirus vaccine reports to the vaccine adverse event reporting system: more than intussusception alone?” *Pediatrics* 2004;113(4):e353-e359.
- Kirkwood CD and Buttery J “Rotavirus vaccines - an update” *Expert Opin Biol Ther* 2003; 3(1):97-105.
- GSK Biologicals “A phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled study to assess the efficacy, inununogenicity, reactogenicity and safety of two doses of GSK biologicals’ oral live attenuated human rotavirus (HRV) vaccines in healthy infants approximately 2 months of age and previously uninfected with HRV” undated: 6 pages.
- Vesikari T et al. “Efficacy of RIX 4414 live attenuated human rotavirus vaccine in Finnish infants” *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(10):937-943.
- Ruiz-Palacios G et al. “Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis” *N Engl J Med* 2006;354(1):11-22.
- Phua KB et al. “Evaluation of RIX 4414, a live, attenuated rotavirus vaccine, in a randomized, double-

- blind, placebo-controlled phase 2 trial involving 2464 Singaporean infants” *J Infect Dis* 2005;192(suppl. 1):6-16.
10. GSK Biologicals “A phase II, double-blind, randomized, placebo-controlled study of two doses of GlaxoSmithKline Biologicals’ live attenuated human rotavirus (HRV) vaccine at different virus concentrations ( $10^{5.2}$  and  $10^{6.4}$ ) in healthy infants (approximately 2 months of age at first dose) following a 0,2 month schedule and previously uninfected with human rotavirus” undated: 11 páginas.
  11. European Medicines Agency - CHMP “Rotarix - European Public Assessment Report (first published) - Scientific discussion”: 40 páginas; publicado en el sitio de *EMEA* el 11 de septiembre de 2006.
  12. Merck “Rotateq (rotavirus vaccines, live, oral, pentavalent) FDA Advisory Committee background information” 14 de diciembre 2005:86 páginas.
  13. Merck “Vaccine and related biologics products advisory committee” 14 de diciembre de 2005:89 páginas.
  14. Vesikari T et al. “Safety and efficacy of a pentavalent human-bovin (WC3) reassortant rotavirus vaccine” *N Engl J Med* 2006;354:23-33.
  15. Merck “Rotateq. Synopses of individual studies” 22 de marzo de 2005:63 páginas.
  16. Merck “Rotateq - Clinical overview 23 March 2005:55 páginas.
  17. Merck “Rotateq - Summary of clinical efficacy” 24 de marzo de 2005:230 páginas.
  18. Merck “Rotateq - Summary of clinical safety” 24 de marzo de 2005: 452 páginas.
  19. European Medicines Agency - CHMP “Rotateq - European Public Assessment Report (first published) - Scientific discussion”: 31 páginas, publicado en el sitio de *EMEA* el 21 de septiembre de 2006.
  20. “ISMP Error Reporting Communication” 7 de septiembre de 2006:1 página.

*Nota de los editores:* Se recomienda ver: “Nuevas vacunas para mejorar la salud de los niños en los países en desarrollo” en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización de este número del Boletín Fármacos.

### Vitamina C: El falso mito de su uso en el resfriado

Resumido por Boletín Fármacos de: Isabel Lantiga, *El Mundo* (España), 18 de julio de 2007, nota periodística que hace referencia al siguiente trabajo: Douglas RM et al., Vitamin C for preventing and treating the common cold, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;3.

El último número de la Biblioteca Cochrane publicó una revisión sistemática sobre los efectos de la vitamina C en los resfriados. El estudio incluyó más de 30 ensayos clínicos con un total de 11.350 pacientes. El análisis expone que, tanto en adultos como en niños, la vitamina C reduce la duración de los resfriados, pero los autores afirman que “para tres catarros que se pueden tener al año no parece conveniente recomendar que se tomen suplementos de vitamina C los 365 días”.

Las estimaciones sugieren que estas vitaminas tan sólo reducirían la duración del resfriado de 12 a 11 días al año en los adultos y de 28 a 24 en el caso de los menores de 12 años, que los padecen más a menudo.

Los 30 ensayos analizados muestran que la utilización diaria de suplementos de vitamina C –una práctica bastante extendida- para prevenir los catarros “no está justificada, puesto que este efecto no se ha comprobado en la población general”. Sin embargo, Harri Hemilä, del departamento de Salud Pública en la Universidad de Helsinki (Finlandia) y uno de los autores de esta revisión, explica que “tenemos evidencias de que el micronutriente acorta la duración de los resfriados y alivia sus síntomas”.

Hemilä señala que aunque esta sustancia es muy popular entre la gente para no tener un resfriado “hemos comprobado durante varias décadas que no es la panacea”.

No obstante, los trabajos muestran que en el caso de las personas que realizan deportes como maratón o esquí, o que viven en ambientes muy fríos son útiles los suplementos de vitamina C, que pueden reducir hasta un 50% el número de resfriados anuales, según afirman los autores de la revisión.

Ante estos datos, Harri Hemilä afirma que “el mejor consejo que puedo dar es que la vitamina C es barata y segura, incluso en altas dosis, así que una persona con catarro puede probar a tomarla durante el resfriado y si nota que le ha ido bien volver a hacer lo mismo cuando padezca el siguiente. Por el contrario, si no le ayuda ni le alivia los síntomas parece claro que no es útil seguir tomándola”.

### Voriconazol: Efectos adversos. Análisis de la base de datos francesa de farmacovigilancia

Traducido por Violeta Lopez Sanchez de: Eiden C et al. for the Network of the French Pharmacovigilance Centers, Adverse Effects of Voriconazole: Analysis of the French Pharmacovigilance Database, *Ann Pharmacother* 2007;41:755-763.

*Antecedentes:* Los efectos adversos más comunes de voriconazol que se han descrito en los ensayos clínicos son trastornos de la visión (30% de los pacientes), erupciones cutáneas (17% de los pacientes), y elevación de los niveles de las enzimas hepáticas (un 10% de los pacientes según la enzima). No obstante, los datos postcomercialización concernientes a la seguridad de voriconazol son escasos.

*Objetivo:* Describir y determinar la frecuencia de los efectos adversos (EAs) producidos por voriconazol, tras 4 años de disponibilidad en el mercado francés.

*Métodos:* Se analizaron todos los casos de EAs producidos por fármacos, incluyendo el voriconazol, notificados en la base de datos francesa de Farmacovigilancia entre el año 2002 y el 2005. En cada uno de los casos, se registró la siguiente información: edad, sexo, indicación, enfermedad concomitante, medicación concomitante, y descripción de los EAs. Se estableció una relación de causalidad entre el

voriconazol y los EAs utilizando la escala de probabilidad Naranjo.

**Resultados:** Se encontraron un total de 227 casos de EAs en 178 adultos y 9 niños (<12 años). Los hombres constituyeron un 66% de todos los pacientes. La edad media del paciente era de 49,6 (2-80) años. Los EAs descritos fueron alteraciones en las pruebas de función hepática (23%), trastornos visuales (18%), erupciones cutáneas (17%), trastornos neurológicos (14%), alteraciones cardiovasculares (10%), trastornos hematológicos (8%), y alteraciones renales (4%). Otros EAs identificados con menor frecuencia fueron cefaleas, náuseas, vómitos y diarrea. Se observaron interacciones farmacológicas en 7

casos. Según los criterios Naranjo, el 84% de los EAs se clasificaron como posibles, el 7% como probables, el 5% como muy probables, y el 4% como poco probables.

**Conclusiones:** La mayoría de los EAs identificados en este estudio están bien documentados en la literatura, excepto las complicaciones cardíacas, que se han notificado en contadas ocasiones. Se observaron pocos EAs relacionados con interacciones farmacológicas; no obstante, debido al amplio metabolismo del voriconazol por isoenzimas de Citocromo P450, los médicos deben estar atentos a la asociación de voriconazol con otros fármacos que se también se degraden por esa.

## Reintroducción en el mercado

### **Nelfinavir (Viracept): Se levanta la suspensión de comercialización en Europa**

Editado por Boletín Fármacos

El pasado 22 de junio de 2007, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó sobre la suspensión de la autorización de comercialización de Viracept (nelfinavir) hasta que se asegure su fabricación bajo las garantías necesarias de calidad y sin contaminación [1].

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) informó el día 20 de septiembre sobre la recomendación del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de levantar dicha suspensión de comercialización y, en consecuencia, la posibilidad de que Roche, titular de la autorización de comercialización, reinicie el suministro de Viracept en la Unión Europea [2,3,4].

Dicha recomendación se ha basado en la evaluación llevada a cabo por el CHMP de las medidas correctoras y preventivas introducidas en la fabricación de Viracept. Dichas medidas correctoras han sido verificadas mediante la inspección de las instalaciones de fabricación. El CHMP ha concluido que ha sido eliminada la causa de la contaminación y que la fabricación futura de Viracept estará acorde con los estándares de calidad requeridos.

Una vez se haga efectiva la correspondiente Decisión de la Comisión, Roche podrá reiniciar el suministro de Viracept [3].

#### *Referencias:*

1. AEMPS. Nota informativa sobre la retirada de Viracept (nelfinavir): Nuevas medidas adoptadas y suspensión de la autorización de comercialización. Ref: 2007/09, 22 de junio de 2007. Disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/viracept-nota07-09.pdf>
2. AEMPS. Actualización de la nota informativa 2007/09 sobre Viracept (nelfinavir), 21 de septiembre de 2007. Disponible en: [http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/viracept-nota07-09\\_actualizada.pdf](http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/viracept-nota07-09_actualizada.pdf)

3. EMA. Nota de prensa, 20 de septiembre 2007.

Disponible en:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/41816807en.pdf>

4. EMA. Documento de preguntas y respuestas, 20 de septiembre 2007. Disponible en:

<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Viracept/41344907en.pdf>

### **Tegaserod: La FDA autoriza su uso restringido como medicamento en investigación**

Editado por Boletín Fármacos de: FDA Permits Use of Zelnorm For Qualifying Patients, 27 de julio de 2007.

Disponible en:

<http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Zelnorm>

El 30 de marzo de 2007 la FDA (y posteriormente numerosas agencias reguladoras de diversos países) solicitó a Novartis que suspendiera la comercialización del tegaserod (Zelnorm) debido a que una evaluación de seguridad encontró una mayor probabilidad de ataque cardíaco, accidente cerebrovascular, derrame y angina inestable en los usuarios de este medicamento. En ese momento, la agencia indicó que podría haber pacientes para los cuales los beneficios del fármaco superarían los riesgos. “Estos pacientes debían seleccionarse con criterios estrictos; no deben tener problemas cardíacos preexistentes o conocidos, y deberían tener un problema que solo se pueda tratar con este fármaco”, señalaban desde la FDA.

A fines de agosto, la FDA anunció que permitiría el uso restringido de tegaserod (Zelnorm) bajo el protocolo de tratamiento de Nuevo Medicamento en Investigación (IND, por sus siglas en inglés) para tratar el síndrome de intestino irritable con constipación y constipación idiopática crónica en mujeres menores de 55 años que cumplan criterios específicos. Sus médicos deben considerar que es estrictamente necesario y los pacientes deben firmar el consentimiento informado para asegurar que conocen los beneficios y riesgos potenciales de tegaserod.

En algunas instancias, los pacientes con una enfermedad o trastorno grave que pone en riesgo la vida y que no están inscritos en un ensayo clínico, pueden recibir tratamiento con un fármaco que no esté aprobado por la FDA. En general, estos usos se permiten dentro de las guías denominadas IND, cuando no hay medicamentos o tratamientos alternativos satisfactorios.

*Nota de los editores:*

- Ver “Tegaserod: Continúan los retiros del mercado. Suiza, China, Costa Rica, Argentina” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(3); y ”Tegaserod: Retiro del mercado en EE.UU., Canadá, Australia, Colombia y Guatemala, restricciones en Brasil y el regreso del doble estándar” en la Sección Advierten del Boletín Fármacos 2007;10(2).

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

### Actas de las VII Jornadas de Farmacovigilancia

(realizadas el 22 y 23 de marzo de 2007 en Cáceres, España)

Disponible en:

<http://www.agemed.es/actividad/actCongresos/docs/libroVII-jorna-farmacovigilancia.pdf>

### Nuevo Boletín sobre seguridad de medicamentos de la FDA

[http://www.fda.gov/cder/dsn/2007\\_fall/2007\\_fall.pdf](http://www.fda.gov/cder/dsn/2007_fall/2007_fall.pdf)

Esta nueva publicación de la FDA proporciona información postcomercialización a los profesionales de la salud para intensificar la comunicación sobre la seguridad de los medicamentos nuevos y estimular el aumento de las notificaciones de los efectos adversos. Los temas incluidos en esta primera edición son:

- Rituximab (leucoencefalopatía multifocal progresiva)
- Modafinilo (reacciones cutáneas graves)
- Deferasirox- datos de seguridad
- Lista de comunicaciones sobre seguridad de medicamentos de la FDA

### Drug Safety Update

[http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS\\_GET\\_PAGE&nodeId=366](http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=366)

La Agencia Reguladora Británica sobre Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA, por sus siglas en inglés) publica desde agosto de 2007 un boletín digital dirigido a los profesionales de la salud.

### Pharmacovigilance for antiretrovirals in resource-poor countries (*Farmacovigilancia para antirretrovirales de bajos recursos*)

WHO

Año: 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 24

Disponible en:

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/PhV\\_for\\_antiretrovirals.pdf](http://www.who.int/entity/medicines/publications/PhV_for_antiretrovirals.pdf)

Este documento se refiere al uso de las medicinas antirretrovirales (ARVs), en referencia a la preocupación sobre su seguridad y reacciones adversas serias (ADRs), con efectos a corto y a largo plazo.

Estas reacciones pueden dañar la confianza en cualquier programa nacional de ARV y afectar la adherencia del paciente.

Poco se sabe sobre el perfil de la toxicidad de los ARVs en países en desarrollo. Estos países tienen condiciones que son muy diferentes, tales como tuberculosis (TB), malaria y otras infecciones; desnutrición; números escasos de médicos y farmacéuticos entrenados; abuso de los medicamentos con receta. La supervisión de ARVs en estas poblaciones es por lo tanto de importancia suprema, y los métodos de supervisión son el tema de este artículo.

### Public Status Report on the Implementation of the European Risk Management Strategy (*Reporte sobre la implementación del Sistema Europeo de Gestión de Riesgos*) EMEA

Año: julio de 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 6

Informe disponible en:

<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/phv/16895407en.pdf>

No hay medicamentos eficaces sin riesgo y las ventajas de un producto medicinal necesitan siempre ser balanceadas contra sus riesgos. Mientras que se reconoce que la regulación de los medicamentos no puede proteger al público contra cada riesgo, el Sistema Europeo de Gestión de Riesgos apunta a brindar un acercamiento más coherente a la detección, al gravamen, a la minimización y a la comunicación de riesgos de medicinas en Europa.

Los logros conseguidos entre 2005 y 2007 se describen en éste informe público

## Revista de revistas

### Eventos Adversos en trabajadores de la salud que utilizan antirretrovirales para prevenir contraer el VIH a través de un accidente ocupacional

Traducido por Boletín Fármacos de: Medeiros E et al., Adverse events relating to antiretroviral prophylaxis for occupational accidents, *Rev Saúde Pública* 2007;41(2):294-296.

El objetivo de este estudio es describir los eventos adversos clínicos y de laboratorio secundarios a la quimioprofilaxis con antirretrovirales. Se evaluaron 37 empleados de un hospital universitario a quienes se les aplicó quimioprofilaxis con cuatro esquemas de medicación antirretroviral por haberse expuesto, a consecuencia de su trabajo, al contagio con fluidos de pacientes contaminados por el VIH. Treinta y dos (86,5%) desarrollaron efectos adversos clínicos o de laboratorio. La profilaxis se tuvo que suspender en dos profesionales (5,4%) a causa de las reacciones adversas ocurridas. Los eventos adversos relacionados con la quimioprofilaxis fueron frecuentes. Sin embargo, raramente fue necesario suspender la medicación antirretroviral.

### Eventos adversos a medicamentos en hospitales del Estado de Río de Janeiro, Brasil

Traducido por Boletín Fármacos de: Rozenfeld S, Drug adverse events in hospitals in the State of Rio de Janeiro, Brazil, *Rev Saúde Pública* 2007;41(1):108-115.

*Objetivo:* La frecuencia de efectos adversos atribuibles a fármacos que ocurren en el medio hospitalario es elevada y genera costos excesivos. El objetivo del estudio fue identificar problemas relacionados a medicamentos que se manifiestan durante el transcurso de la internación hospitalaria y estimar su prevalencia.

*Métodos:* Estudio retrospectivo realizado en el Estado de Río de Janeiro. Se analizaron los ingresos hospitalarios que pagó el Sistema Único de Salud entre 1999 y 2002. Los datos se extrajeron del Sistema de Información Hospitalaria. Se seleccionaron los ingresos que según los códigos de la CIE-10 (2000) podían corresponder a eventos adversos relacionados con medicamentos, ya fuera como diagnóstico principal y/o como diagnóstico secundario. Para las variables continuas se estimó la media y la desviación estándar, y se estimó la significancia estadística de las diferencias a través del análisis de la varianza (ANOVA, con intervalo de confianza de 95%).

*Resultados:* Se identificaron 3.421 casos de eventos adversos relacionados con medicamentos, con una prevalencia de 1,8 casos/1.000 ingresos. Los efectos adversos se produjeron más frecuentemente en hombres (64,5%), en hospitales contratados (34,9%) y en hospitales municipales (23,1%), y en los servicios de psiquiatría (51,4%) y de clínica médica (45,2%). El 84,1% de los pacientes fueron dados de alta. La mayoría de los eventos se debió a reacciones adversas e intoxicaciones, y entre esas

categorías se observaron diferencias significativas ( $p < 0,000$ ) en relación a la edad y tiempo de permanencia en el hospital. Los pacientes con efectos adversos son más jóvenes (35,8 vs 40,5 años) y permanecieron más tiempo internados (26,5 vs 5,0 días).

*Conclusiones:* La frecuencia de reacciones adversas, aunque más baja que la observada en estudios internacionales, es significativa. La base de datos de ingresos hospitalarios fue considerada una fuente útil para el estudio de los eventos adversos relacionados con medicamentos.

### Eventos toxicológicos relacionados con medicamentos en el Estado de San Pablo

Traducido por Boletín Fármacos de: Gandolfi E, Andrade M, Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo, *Rev Saúde Pública* 2006;40(6):1056-1064.

*Objetivo:* Analizar las características epidemiológicas de los eventos toxicológicos relacionados a medicamentos.

*Métodos:* Se realizó un estudio epidemiológico descriptivo de estudios de caso. Utilizando la categoría “evento toxicológico relacionado a medicamentos” se analizaron 6.673 casos registrados en centros de asistencia toxicológica del Estado de San Pablo en el año de 1998. Las variables estudiadas incluyeron las características de los eventos, de las personas afectadas, de los agentes tóxicos y de las circunstancias involucradas. El análisis de los agentes tóxicos consideró tres niveles de desagregación: grupos terapéuticos, principios activos y nombres comerciales.

*Resultados:* Los medicamentos ocuparon el primer lugar entre los tipos de agentes tóxicos registrados por los centros. Los eventos toxicológicos relacionados a medicamentos se notificaron más frecuentemente por teléfono (78,5%) y a partir de hospitales (86,6%); se originaron por exposición aguda por vía oral (90,2%), en el hogar (85,7%), y en el área urbana (95%). Hubo predominio del sexo femenino (59%) y mayor concentración en la primera década de la vida (49,4%), sobretudo en los dos o tres años de edad. Los principios activos que se detectaron con mayor frecuencia fueron fenobarbital, diazepam, haloperidol, carbamacepina y bromazepam. Las principales circunstancias fueron los accidentes (38,8%) e intentos de suicidio (36,5%). Entre los principios activos involucrados predominaron los grupos terapéuticos que se utilizan en psiquiatría, analgesia/anestesia y para problemas del sistema respiratorio.

*Conclusiones:* Se señala la necesidad del cumplimiento de la legislación en cuanto a la venta de medicamentos de prescripción y el establecimiento de toxicovigilancia conforme a los instructivos del Sistema Único de Salud.

**Hospitalizaciones relacionadas a medicamentos en un servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de Canadá: Un estudio prospectivo**

Editado por Boletín Fármacos de: Samoy LJ et al., Drug-Related Hospitalizations in a Tertiary Care Internal Medicine Service of a Canadian Hospital: A Prospective Study, *Pharmacotherapy* 2006;26(11):1578–1586.

*Lugar de realización:* Servicio de medicina interna de un hospital de tercer nivel de 700 camas asociado a la Universidad de Columbia y localizado en Vancouver, Canadá.

*Diseño:* Observacional, prospectivo.

*Participantes:* 565 pacientes adultos que fueron internados consecutivamente en el hospital durante un período de 12 semanas.

*Objetivos:* Determinar la frecuencia, severidad, probabilidad de prevención, y clasificación de los reacciones adversas a medicamentos que requirieron hospitalización; e identificar el tipo de paciente, prescriptor, medicamento y características del sistema que se asocian a las hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos.

*Resultados:* Se decidió que una hospitalización tenía relación con los medicamentos cuando el caso encuadraba en una de las ocho clasificaciones predefinidas. También se evaluó la severidad y la posibilidad de prevenir la hospitalización. Se hizo un análisis de regresión logística multivariado para evaluar a los pacientes; los prescriptores; los medicamentos; y las características del sistema que se asociaban a las hospitalizaciones.

La frecuencia de hospitalización relacionada a medicamentos fue 24,1% (IC 95% 20,6-27,8%), de las cuales 72,1% (IC 95% 63,7-79,4%) se consideraron prevenibles. La severidad fue clasificada como leve, moderada, severa y fatal en 8,1% (IC 95% 4,1-14%), 83,8% (IC 95% 76,5-89,6%), 7,4% (IC 95% 3,6-13,1%) y 0,7% (IC 95% 0,0-4%) respectivamente, de las hospitalizaciones. Las hospitalizaciones a causa de medicamentos más frecuentes pertenecieron a las siguientes clasificaciones: reacciones adversas a drogas (35,3% [IC 95% 27,3-43,9%]), selección inapropiada de medicamentos (17,6% [IC 95% 11,6-25,1%]), y no adherencia (16,2% [IC 95% 10,4-23,5%]). Los modelos de regresión no identificaron ningún factor independiente de riesgo de hospitalización.

*Comentarios:* El 25% de los pacientes fueron hospitalizados por problemas relacionados con los medicamentos, y el 70% de los casos eran prevenibles. Estas cifras indican que el problema es significativo y que hay que realizar esfuerzos conjuntos entre los pacientes, médicos, farmacéuticos y otros encargados de la atención para minimizar el impacto del problema. Son necesarias más investigaciones para implementar y evaluar estrategias que ayuden a reducir las hospitalizaciones por esta causa.

**Impacto de la publicidad sobre los suicidios en pediatría en la práctica médica de EE.UU.**

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Nemeroff CB et al., Impact of Publicity Concerning Pediatric Suicidability Data on Physician Practice Patterns in the United States, *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(4):466-472.

La FDA presentó datos de IMS Health en una reunión conjunta entre el Comité Asesor de Psicofármacos del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos y el Comité Asesor de Pediatría de la FDA que tuvo lugar el 13 y 14 de septiembre de 2004. Según esa información, el número de recetas de antidepresivos para niños y adolescentes siguió aumentando en el 2004, a pesar de toda la publicidad que rodeó a dos recomendaciones de la FDA sobre el aumento potencial de los suicidios entre personas de esos grupos de edad tratadas con inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina. Estos resultados contradecían el análisis que Medco Health Solutions Inc había hecho en marzo de 2004 a partir de las solicitudes de pago de los medicamentos y un análisis posterior que hizo NDC Health utilizando datos sobre dispensación durante el periodo comprendido entre el 31 de marzo de 2004 y el 30 de junio 30 de 2005.

Los autores del estudio, que pertenecen a la Escuela de Medicina de la Universidad de Emory, en Atlanta (EE.UU.), recuerdan que la FDA publicó una advertencia en 2003 sobre el incremento de riesgo de intento de suicidio o de comportamiento suicida entre niños y adolescentes que tomaban antidepresivos. En 2004 se volvió a hacer una advertencia al respecto. Además, ese año la agencia instó a los fabricantes de antidepresivos a incluir una advertencia black box o de caja negra en los prospectos de estos productos, recomendando un seguimiento exhaustivo de los adultos y niños que los tomaran.

*Objetivos:* Investigar las razones por las que los resultados de estas investigaciones son contradictorios y hacer más análisis sobre las tendencias de prescripción de antidepresivos en EE.UU. a pacientes de todas las edades y por especialidad del prescriptor.

*Diseño:* Obtuvimos las bases de datos de Verispan sobre las recetas que se vendieron en las farmacias y las auditorias de médicos. Además de estudiar las tendencias en la prescripción, se hizo un análisis de regresión para identificar el momento en que ocurrieron cambios significativos en el uso de prescripciones.

*Resultados:* El análisis sugiere que el número de niños y adolescentes a quienes se les han prescrito antidepresivos ha disminuido considerablemente (=0,02) desde que se hizo mucha publicidad sobre las advertencias que había hecho la FDA. Otro de los hallazgos del estudio se refiere al especialista que prescribe estos fármacos: desde 2003 a febrero de 2004, los psiquiatras se hacían cargo del 44% de los cuidados psiquiátricos a pacientes menores de 18 años. Desde diciembre de 2004 hasta febrero de 2005, los psiquiatras ya se hacían cargo del 63% de los pacientes pediátricos y adolescentes con depresión. Finalmente se observó una tendencia a que aumentasen las recetas del inhibidor no selectivo de la recaptación de la serotonina,

hidrocloruro de bupropión, a pesar de que tiene la misma etiqueta de caja negra que los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina.

*Conclusiones:* Nuestros resultados, utilizando la información de Verispan, son parecidos a los que había encontrado Medco Health Solutions, Inc y NDC Health data, e indican que la acción de la FDA ha tenido un impacto significativo en las recetas de antidepresivos a niños y adolescentes. Juntos, estos resultados enfatizan la necesidad de que los medios de comunicación sean objetivos al transmitir la información porque muchos médicos reciben sus mensajes.

*Nota de los editores:* El único antidepresivo aprobado para la población pediátrica por la FDA es fluoxetina.

#### **Uso de multivitamínicos y riesgo de cáncer de próstata en el estudio del Instituto Nacional de Salud: Dieta AARP y salud**

Traducido por Boletín Fármacos de: Lawson K et al., Multivitamin use and risk of prostate cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study, *J Natl Cancer Inst* 2007;99(10):754-64.

Millones de estadounidenses consumen suplementos multivitamínicos porque piensan que pueden tener un impacto positivo en su salud, pero la relación entre las multivitaminas y el cáncer de próstata es algo confusa.

*Métodos:* Hicimos un estudio prospectivo para estudiar la asociación entre el consumo de multivitamínicos y el riesgo de cáncer de próstata (localizado, avanzado y mortal) en 295.344 hombres inscritos en el estudio de los Institutos Nacionales de Salud sobre Dieta AARP y Salud; ninguno de los participantes tenía cáncer cuando se inició el estudio en 1995 y 1996. Durante los cinco años de seguimiento, 10.241 desarrollaron cáncer de próstata: 8.765 de tipo localizado y 1.476 avanzados. En un análisis separado de mortalidad con seis años de seguimiento, se identificaron 179 muertes por cáncer de próstata.

El consumo de multivitaminas se documentó al principio del estudio a través de una encuesta autoadministrada de hábitos alimentarios. Se calcularon los riesgos relativos y los intervalos de confianza utilizando la regresión de Cox y ajustando por factores de riesgo de cáncer de próstata.

*Resultados:* No se observó ninguna relación entre el consumo de multivitaminas y el riesgo de cáncer localizado. Sin embargo se observó una asociación con un aumento del riesgo de cáncer avanzado y mortal (RR=1,32, 95% IC=1,04-1,67 y RR=1,98, 95% IC=1,07-3,66, respectivamente) entre los hombres que consumían un exceso de multivitaminas (más de siete veces por semana) comparado con los que nunca consumieron multivitaminas. Las tasas de incidencias por 100.000 personas-año de cáncer avanzado y mortal para los que tomaron multivitaminas más de siete veces por semana fue de 143,8 y 18,9, respectivamente, comparado con 113,4 y 11,4 entre los que nunca consumieron. La asociación positiva con el consumo

excesivo fue más fuerte entre los hombres con historia familiar de cáncer que consumieron suplementos en forma individual, incluyendo selenio, beta-carotenos, o zinc.

*Conclusión:* Estos resultados sugieren que no hay asociación entre el consumo de multivitaminas y el riesgo de cáncer temprano o localizado. Preocupa la posibilidad de que los hombres que toman cantidades elevadas de multivitaminas tengan un riesgo elevado de sufrir un cáncer de próstata avanzado o mortal, y conviene seguir evaluando esta posibilidad.

#### **Carisoprodol: Uso y abuso en Noruega. Un estudio farmacoepidemiológico**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Bramness JG et al, Carisoprodol use and abuse in Norway: a pharmacoepidemiological study, *J Clin Pharmacol* 2007;64(2):210-8.

*Objetivo:* El carisoprodol se desarrolló como un fármaco con menor potencial de abuso que el meprobamato. Sin embargo, varios informes de casos (case reports) han establecido que carisoprodol es un fármaco del que se puede abusar. Este trabajo explora el potencial de abuso de este medicamento en Noruega.

*Métodos:* La Base de Datos de Prescripción de Noruega contiene información sobre los medicamentos dispensados a pacientes y permite darles seguimiento a lo largo del tiempo. El alto nivel de utilización de carisoprodol podría indicar que se está utilizando para recreación y que se puede desarrollar tolerancia. También se estudia el uso concomitante de otros fármacos de los que se puede abusar. Se estudia el proceso por el que los usuarios obtienen el medicamento, tanto a partir de los pacientes que recibieron carisoprodol de varias farmacias y médicos diferentes, como de los médicos que prescriben en grandes cantidades. Se comparan series de carisoprodol con series de otros medicamentos con o sin potencial conocido de abuso.

*Resultados:* Aproximadamente 53.889 mujeres (2,4%) y 29.824 hombres (1,3%) de 18 años o mayores recibieron carisoprodol al menos una vez en 2004. El patrón de prescripción de carisoprodol no es uniforme. Alrededor de un 32% de los pacientes recibieron más de 15 DDD de carisoprodol y más del 15% de pacientes recibieron 75 o más DDD en 2004. Los grandes usuarios de carisoprodol también recibieron más benzodiazepinas y opiáceos. Pocos pacientes usaron tres ó más médicos para la prescripción, pero los pacientes abusadores recibieron su prescripción con mayor frecuencia de un médico gran prescriptor.

*Conclusiones:* Carisoprodol se utiliza mucho y la irregularidad de su uso indica que es un fármaco del que se podría estar abusando. Un gran número de pacientes utilizó más carisoprodol que el recomendado, por lo que el alto nivel de uso y abuso debe ser un motivo de preocupación en Noruega.

**Riesgo de hepatitis aguda asociada al uso de fármacos:  
Un estudio multicéntrico**

Editado por Boletín Fármacos de: Un total de 38 fármacos muy consumidos por la población ya disponen de una estimación de su riesgo hepatotóxico, *Jano On Line* (España), 19 de julio de 2007, que comenta el artículo de Sabaté M et al. Risk of acute liver injury associated with the use of drugs: a multicentre population survey, *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* 2007;25:1401-9.

Un grupo de investigadores de la Fundación Instituto Catalán de Farmacología (FICF), vinculado al Instituto de Investigación del Hospital Universitario Valle de Hebrón de Barcelona (IR-HUVH), ha realizado un estudio sobre la toxicidad de fármacos de muy frecuente utilización, con el objetivo de estimar el riesgo que presenta cada uno de ellos de producir hepatitis tóxica aguda.

Para el estudio se utilizaron los datos de consumo de medicamentos de la población de Barcelona, desde el año 1993 hasta el 1999. Los hospitales involucrados en el estudio reportaron los casos de hepatitis aguda grave cuyo origen no se pudiera atribuir a una causa infecciosa, obstructiva o metabólica.

Se identificaron 126 casos de hepatitis aguda grave entre enero de 1993 y diciembre de 1999 en 12 hospitales del área de Barcelona. La estimación del riesgo relativo se calculó a partir de la razón entre la incidencia de hepatitis aguda en la población expuesta a 38 fármacos y la incidencia de la hepatitis aguda entre los no expuestos al mismo. Para estimar la población expuesta se utilizaron datos de consumo de cada uno de los fármacos involucrados.

Los resultados constataron que isoniazida, pirazinamida, rifampizina, amoxicilina con ácido clavulánico, eritromicina, clorpromazina, nimesulida y ticlopidina presentaron los riesgos más altos (riesgo relativo >25). Amoxicilina, metoclopramida, captopril y enalapril, furosemida, hidroclorotiazida, fluoxetina, paroxetina, diazepam, alprazolam, lorazepam, metamizol, aspirina a dosis bajas y salbutamol presentaron los riesgos más bajos (riesgo relativo <5). Los fármacos con un valor de riesgo relativo menor de 5 se podrían emplear, al menos hasta confirmar si comportan un riesgo importante, mientras que antes de utilizar los fármacos con un riesgo relativo superior a 25 haría falta tener en cuenta los resultados de este estudio y ponderar otras alternativas terapéuticas.

Los autores concluyen que este estudio proporciona la estimación de riesgo de hepatitis aguda grave para varios fármacos, y que esta información puede ser útil para el diagnóstico y manejo de las hepatitis tóxicas, así como para valorar el riesgo/beneficio de los diferentes fármacos para una indicación determinada. Algunas de las asociaciones observadas se deben confirmar con estudios específicos.

**RADAR: Un nuevo sistema detecta efectos adversos graves antes que la FDA**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Bennett CL et al., Evaluation of Serious Adverse Drug Reactions: A Proactive Pharmacovigilance Program (RADAR) vs Safety Activities Conducted by the Food and Drug Administration and Pharmaceutical Manufacturers, *Archives of Internal Medicine* 2007;167(10):1041-1049; De Lera López R, Un nuevo sistema detecta efectos adversos graves antes que la FDA, *El Global* N° 342, 3 de Junio de 2007.

Un nuevo estudio publicado en la revista *Archives of Internal Medicine* muestra que el programa RADAR detecta reacciones adversas a los medicamentos hasta seis años antes que la FDA y las compañías farmacéuticas.

Este grupo nació en 1998 de la mano de Charles Bennett, profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad de Northwestern (Chicago, EE.UU.) para investigar los informes sobre problemas relacionados con medicamentos (PRMs) de carácter grave (por ejemplo, aquellos que implicaban la muerte del paciente o fallos multiorgánicos). En RADAR trabajan también farmacólogos y farmacéuticos. “La calidad y no la cantidad de la información sobre los casos es lo que principalmente proporciona el éxito de los esfuerzos en la farmacovigilancia”, señala su creador.

Bennett indica que el sistema tradicional tardaba una media de siete años en identificar los PRMs, mientras que RADAR “puede reducirlo a uno o dos años”, es decir, se trata de una disminución de seis años que en el caso de “un medicamento multimillonario” afecta a una enorme cantidad de personas.

El estudio compara los informes del equipo Radar sobre 14 medicamentos y stents coronarios con los de la FDA y los laboratorios.

Los investigadores de RADAR evaluaron 16 PRMs graves y las compararon con las descripciones de esos mismos PRMs en las bases de datos de la FDA (2.296 notificaciones). Las notificaciones de la base RADAR (472) tuvieron una tasa dos veces superior en la inclusión de información sobre la historia clínica y el examen físico (92% vs. 45%;  $p < 0,001$ ) y nueve veces superior en la inclusión de hallazgos provenientes de las ciencias básicas (34% vs. 4%;  $p < 0,08$ ). Las notificaciones de seguridad después de la comercialización fueron diseminadas antes por las compañías farmacéuticas (2 vs. 4 años), aunque las notificaciones tuvieron una menor tendencia a incluir datos de incidencia (46% vs 93%;  $P = 0,02$ ), resultados (8% vs 100%;  $P < 0,001$ ), tratamiento o profilaxis (25% vs 93%;  $P < 0,001$ ), o referencias (8% vs 80%;  $P < 0,001$ ).

Los PRMs generan un costo al sistema sanitario estadounidense de US\$3.600 millones anuales (2.681 millones de euros) y constituyen una de las cinco primeras causas de mortalidad. Sin embargo, el equipo RADAR considera que los médicos no son conscientes de los PRMs graves. La difusión de las alertas de los fabricantes y de la propia FDA es muy lenta, la información que proporciona es poco comprensible, e incluso los mismos profesionales no leen las notificaciones.

El estudio concluye que “la información clínica obtenida por el programa RADAR era de mayor calidad y menor cantidad que la contenida en la combinación de informes sobre efectos adversos que recibe la FDA”. Asimismo, “las notificaciones de los investigadores de RADAR eran más completas que las de las compañías farmacéuticas o la FDA, aunque eran menos inmediatas”. Por ello, Bennett pide a la FDA que trabajen conjuntamente para que los PRMs dejen de estar entre las principales causas de mortalidad.

**Evidencia, riesgo y el paciente**

Traducido por Jorge Aguirre de: Neeskens P, Evidence, risk and the patient, *Australian Prescriber* 2007,30(2):47-50.

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

# Ética y Derecho

## Nota de rectificación

Boletín Fármacos ha recibido una comunicación el día 13 de septiembre de 2007 del Sr. Miguel Tregnaghi (DNI 7.933.668), a quién se hizo referencia en una nota editada por nosotros en base a periódicos locales y de alcance nacional, y que fue publicada en el volumen 10, número 3 del Boletín Fármacos de junio de 2007, bajo el título: “Argentina: El Ministerio de Salud cordobés endurece la normativa para realizar ensayos clínicos”. El Sr. Tregnaghi nos llama la atención sobre algunas afirmaciones allí vertidas que estarían faltando a la verdad; y señala puntualmente la siguiente frase: “En concreto, las autoridades sanitarias del Municipio le iniciaron un sumario administrativo al Dr. Miguel Tregnaghi (ahora ex jefe de Pediatría del Hospital y Director del Centro de Desarrollo en Proyectos Avanzados en Pediatría - Cedpap) por considerar que se estaban usando recursos públicos para investigaciones privadas”. Él nos aclara que no fue sumariado por las autoridades de la Municipalidad de Córdoba (provincia de Córdoba, Argentina) y pide que reparemos la nota, caso contrario dejará “hecha las reservas legales correspondientes”.

Boletín Fármacos quiere aclarar –como también le aclaró al Sr. Tregnaghi- que en casi todas las notas de este tipo, nos manejamos con fuentes secundarias, que nuestro interés es ser fiel a los hechos y le agradecemos que nos indiquen cuando no lo estamos haciendo. Nos comprometimos a consultar la información, a rectificarla si fuese necesario y a quitar de la web lo que fuese erróneo. Asimismo lo invitamos al Sr. Tregnaghi a dar su versión de los hechos ocurridos en Córdoba, pero todavía no hemos recibido su documento.

Cumpliendo con lo prometido, y según hemos podido corroborar, efectivamente el punto señalado por el Sr. Miguel Tregnaghi respecto a los alcances del sumario administrativo iniciado por las Autoridades de la

Municipalidad de Córdoba que el Boletín Fármacos reportó es incorrecto.

Según pudimos averiguar, y a raíz de una serie de críticas y denuncias que surgen en el año 2003 por presuntas irregularidades en la investigación de medicamentos en el hospital infantil municipal, el Departamento Ejecutivo del Municipio a fin de aclarar lo sucedido y deslindar responsabilidades inició en un primer momento una investigación administrativa, que finalmente recomendó pasar a Sumario Administrativo, el cual se inició por Decreto n° 1247 del 18 de mayo del 2004. De esta manera se sancionaron 10 empleados de la Municipalidad de Córdoba por incumplimiento de las ordenanzas municipales. Las atribuciones municipales para aplicar sanciones administrativas no alcanzaron al Sr. Miguel Tregnaghi, quién ya había presentado su renuncia antes de iniciarse el Sumario para acogerse a los beneficios de la jubilación ordinaria. Su renuncia fue aceptada a partir del 1° de febrero de 2004. El Informe Final del Sumario Administrativo (expediente n° 942.681/03) consta de 353 hojas, en gran parte receptado por el Decreto N° 3675/05, y puede ser consultado en:

[http://www.cordoba.gov.ar/cordobaciudad/principal2/default.asp?ir=42\\_4](http://www.cordoba.gov.ar/cordobaciudad/principal2/default.asp?ir=42_4)

Teniendo en cuenta este error decidimos quitar de la web el apartado que en la nota publicada hacía mención a los sucesos ocurridos en el hospital infantil del Municipio de Córdoba.

Igualmente queremos aclarar que las denuncias por irregularidades en la investigación de medicamentos en ese centro de salud son parte en la actualidad de un proceso judicial y que será la justicia quien se expida sobre este asunto.

## Entrevistas

**Entrevista con Enrique Costas Lombardía, donde desenmascara las mentiras de la industria farmacéutica**  
Salvador López Arnal, *Revista El Viejo Topo* n° 229, 29 de junio 2007

Enrique Costas Lombardía es economista y fue vicepresidente de la Comisión de Análisis y Evaluación del Sistema Nacional de Salud de España (también conocida como “Comisión Abril”).

- ¿Cuáles son los principales laboratorios farmacéuticos que operan en España? ¿Podría indicarnos el volumen de su negocio, sus beneficios en estos últimos años?

Los mismos que también son principales en casi todos los países: laboratorios multinacionales, como Bayer, Norvartis, Lilly, Pfizer, Abbot, Roche, Pharmacia y algunos otros. Cada vez menos, porque tienden a concentrarse para ampliar la capacidad financiera y el dominio del mercado.

No conozco las cifras de ventas de cada uno, pero sin duda son altas, en proporción al enorme y creciente gasto en medicamentos, que, en 2004, ascendió en España a unos €14.000 millones, y en el mundo a, más o menos, €450.000 millones.

¿Cuánta es la ganancia de la industria?, pregunta Ud. Pues no lo sé. No hay datos públicos fiables. Un economista americano, Uwe Reinhardt, estima el 21% de beneficios

después de impuestos, y también después de dedicar a investigación un 14% de las ventas (que no todos lo hacen). Otros calculan porcentajes más altos. En cualquier caso hay indicios muy sólidos de que la rentabilidad de la industria farmacéutica es extraordinaria. Indicios como el alto número de medicamentos patentados, y la patente permite fijar precios de monopolio, o que en la lista de las 500 empresas más relevantes de EE.UU. que cada año publica la revista Fortune, las compañías farmacéuticas incluidas son siempre las primeras, y muy destacadas, en la cifras de beneficios, ya se midan en porcentaje de las ventas o en tasa de retorno del capital. En fin, bien puede decirse que hacer medicamentos produce espléndidas ganancias, y con esas ganancias va el poder.

*- Farmaindustria, una asociación de laboratorios farmacéuticos que dice estar preocupada por la ética comercial, se ha autoimpuesto recientemente una sanción de €500.000 por publicidad engañosa y por atenciones irregulares a los médicos. ¿Qué prácticas de publicidad engañosa son esas? Podría darnos algunos ejemplos. Es muy infrecuente que una asociación empresarial se autoimponga una sanción de estas características. ¿Por qué cree que han obrado de ese modo? ¿Es acaso una forma encubierta de publicidad que intenta limpiar la cara de otras actividades menos presentables ante la opinión pública?*

Vamos a ver, Farmaindustria como asociación no se autosanciona. Farmaindustria elaboró un código, que llama de buenas prácticas comerciales, y los laboratorios asociados aceptan ser sancionados cuando lo incumplen. Es decir, el grupo se autorregula, se autojuzga y se autocondena. Aunque claramente todo esto no pasa de ser una comedia sin efecto alguno en el mercado ni en los consumidores. Como Ud. dice, el fin real de este código es lavar la cara de la industria farmacéutica haciendo ver que está comprometida con la transparencia y la honradez. Sí, una forma de publicidad. Y de paso sirve para cohesionar el grupo, unificar sus criterios, moderar las carreras de descuentos o de regalos y, a mi juicio también, desfigurar a conveniencia de la industria conceptos y palabras.

Por ejemplo, la “publicidad engañosa”, por la que Ud. pregunta, es para el código aquella que compara un producto con los competidores de otras marcas cuando precisamente esa comparación es el único medio de impedir el engaño de muchos medicamentos nuevos que no mejoran los similares antiguos. Así, el código de buenas prácticas considera publicidad engañosa a la que evita el engaño, y publicidad leal a la engañosa que hoy hacen los laboratorios. Y de modo parecido llama “atenciones irregulares”, no a las inmorales o poco serias, sino a aquellas cuyo valor en euros excede el aceptado tácitamente por la industria para obsequios e invitaciones.

*- La industria farmacéutica suele sacar al mercado nuevos medicamentos que, supuestamente, mejoran los anteriores o tratan enfermedades que hasta entonces no eran tratadas. ¿Qué tipo de investigaciones realizan los grandes laboratorios? ¿Por qué cierto tipo de enfermedades nunca o casi nunca aparecen en su agenda? ¿Es verdad que sus*

*planes están dirigidos básicamente hacia las poblaciones adineradas de los países adinerados?*

Bueno, estas son preguntas complejas y antes de contestarlas debo comentar algunas cosas. Una respuesta directa no se entendería. Verá Ud., el mercado farmacéutico, en teoría económica, es un mercado imperfecto. En él no se produce naturalmente la competencia por el precio. Se compite por diferenciación del producto, o sea, con medicamentos cuyas ventajas los hacen distintos y más deseables, como pueden ser la mayor efectividad, o seguridad, más fáciles de usar, etc. Es obvio que los productos nuevos suponen la diferenciación más completa, son los competidores más fuertes, y por eso la industria farmacéutica destina a descubrirlos sumas considerables. La investigación farmacéutica no es, como la palabra “investigación” podría sugerir a muchos, un elevado trabajo de indagación científica, sino el mecanismo de la industria para conseguir fármacos nuevos que, amparados por la patente y la marca comercial, llegan a constituir monopolios temporales que maximizan el lucro de la compañía. Este es el objetivo último y verdadero. La industria sólo investiga para alcanzar una posición dominante en el mercado y sólo cuando ese mercado puede asegurar una tasa de retorno atractiva. Pura lógica empresarial. De ahí que la investigación farmacéutica se concentre en las enfermedades crónicas prevalentes en los países desarrollados o adinerados, como Ud. dice, y abandone las que sufre la población de las naciones pobres sin recursos para pagar las medicinas. En resumen, la naturaleza de la investigación farmacéutica es meramente mercantil; no está motivada por la ciencia aunque emplee, claro está, medios científicos y produzca remedios para algunas enfermedades que no los tienen. Faltaría más.

*- ¿Qué porcentaje de estos nuevos fármacos representan mejoras reales, avances científicos efectivos?*

El mercado farmacéutico recibe una continua corriente de nuevos medicamentos siempre con precios elevados y que en gran proporción son clínicamente innecesarios. No todas las novedades son avances terapéuticos, ni mucho menos. Mire Ud., la FDA de EE.UU., tan mencionada como referencia de autoridad, estima que sólo el 13% de los medicamentos nuevos mejoran de modo sustancial a los preexistentes más baratos; la Oficina Regional en Europa de la OMS, calcula el 15%, y el organismo farmacéutico superior de Canadá, el Patented Medicines Prices Review Board, lo reduce al 7%. Dicho de otro modo, en más del 85% de los nuevos medicamentos la eficacia relativa –el resultado de comparar su eficacia con la de un fármaco similar ya en uso- es prácticamente nula. En más del 85%, repito, la inmensa mayoría. Un dato que descubre la enorme extensión del engaño de las farmacéuticas, que propagan como mejor, y cobran muy caro, lo que sólo es igual a lo que ya hay a precio bajo. O sea, la sociedad paga más o mucho más por muy poco o por nada más. Bien puede decirse que el negocio y el beneficio de la industria farmacéutica están, en gran parte, asentados en el engaño y el despilfarro social.

*- Pero si hay aquí engaño, fraude, ¿cómo podría controlarse? ¿Por qué no intervienen los poderes públicos sancionando prácticas no admisibles sea cual sea la óptica política que cada cual quiera mantener? Estamos hablando*

*de fraude en temas de salud humana, no de cuestiones sin excesiva importancia. Sin embargo, por otra parte, un centro de investigación avanzada como el BIOCAT está notablemente financiado por la industria farmacéutica. ¿Por qué cree usted que operan de ese modo?*

Impedir el engaño es teóricamente sencillo. Basta con fijar el precio de los nuevos medicamentos, o decidir su inclusión en el sistema público de salud, en función del valor terapéutico añadido de cada uno, algo no muy difícil de evaluar por medio del análisis coste/efectividad o la eficacia relativa. De hacerse así, el precio de las novedades prescindibles no sería más alto que el de sus similares ya comercializados, y no permitiría el gasto de la publicidad mentirosa necesaria para presentarlas ante los médicos como verdaderos avances. Algunos países ya aplican estos o parecidos procedimientos. No muchos: Australia, que fue la primera, Nueva Zelanda, Francia, Finlandia, Reino Unido (con menos fuerza), y EE.UU. para el consumo del Medicaid, el seguro federal para los pobres. No consienten el engaño. Claro que la industria farmacéutica es poderosa y hábil para aguar las medidas que le disgustan. Pero aun así, en casi todas esas naciones el precio medio de los medicamentos es más bajo y crece pausadamente, y la información al médico mucho más cierta, permitiéndose distinguir entre la pseudonovidad y la novedad.

En España, sin embargo, los políticos no quieren evitar el engaño, incluido el actual gobierno de izquierdas que se precia de justo defensor de lo público. Las medidas que, desde hace tiempo, se adoptan son sólo cosméticas, medidas para no tener que tomar medidas. Se sigue una política de entretenimiento o de hacer que se hace mientras se dejan pasar los días sin afrontar los problemas. Mire Ud., hace unos meses se aprobó la nueva Ley del Medicamento, y esa ley, que pretende modernizar el sector y ajustar el consumo de fármacos, tan excesivo, no obliga a comparar los nuevos con sus similares preexistentes. No impone el coste/efectividad ni la eficacia relativa. Al contrario, enaltece el placebo como patrón de referencia para medir la eficacia de un medicamento nuevo, cuando el placebo, que es, como Ud. sabe, una sustancia inerte, nunca puede revelar si la novedad es un avance terapéutico o una pseudonovidad que no añade nada. La única explicación de los ensayos con placebo, dice con ironía Richard Nicholson, un bioético británico, es que así no se puede percibir que son muy pocos los nuevos fármacos que mejoran a los ya disponibles. El placebo cubre el gran engaño de la industria y, al parecer, la legislación española también.

Esto podría ser la razón de la generosidad de las farmacéuticas al financiar centros de investigación, como BIOCAT, u otras operaciones de nuestros gobiernos. La industria invertiría dinero para conservar el favor del poder político.

*- ¿Existe alguna vinculación entre la industria farmacéutica y los hospitales y facultades universitarias como las de medicina o económicas? ¿Por qué la industria farmacéutica coloca sus poderosos tentáculos en esos ámbitos? ¿Cree usted que el espacio público debería aceptar esas intervenciones?*

El sector farmacéutico forma parte del sanitario, así que la relación o, como Ud. dice, la vinculación industria/hospital entra en la naturaleza de las cosas. Lo que ocurre es que el dinero de la industria la ha degradado a una compra de voluntades. En busca de recetas, paga reuniones, cursos, proyectos de investigación, aparatos, etc. En los hospitales, la industria siempre se muestra como un dádívoso calculador que espera que el dinero regalado le sea devuelto con creces.

La relación con las facultades de economía, centros de estudios, escuelas de negocios o sociedades profesionales, es también de compra. La industria las subvenciona para conseguir que el ámbito académico no sea crítico, sino amistoso, y produzca trabajos con prestigio universitario en defensa de las patentes, los precios, el consumo, etc., en defensa de los beneficios de las farmacéuticas. Compran la protección de una red intelectual reconocida. Desde luego que el espacio público, como Ud. lo llama, no debería aceptar donaciones de la industria, ni en dinero ni en especie. Ayudan, claro que ayudan, y en ocasiones cubren necesidades perentorias de los servicios médicos, pero nunca podrán compensar la desintegración moral y las ineficiencias que pronto producen.

*- ¿Qué porcentaje de los ensayos públicos son financiados directamente por la industria farmacéutica? ¿Por qué realizan esas inversiones? Si los ensayos son públicos no se corre el riesgo, en buena lógica, que pueda haber apropiación privada de esos resultados. ¿La hay?*

Autores americanos, numerosos, recuerdo ahora a Abramson y a Spitz, estiman que el 70% de todos los ensayos clínicos es pagado directamente por las farmacéuticas. Una cantidad de dinero enorme, porque cada año se hacen decenas de miles de ensayos clínicos. Se dirá, y es cierto, que este tipo de ensayos, en los que participan seres humanos, están sujetos a unas normas legales exigentes (autorizaciones de comités de ética, protocolos, plazos, etc.). Pero también es cierto que la intención científica y la interpretación de los resultados de la prueba escapan a las regulaciones, y que una experimentación independiente e imparcial pudiera tener gravísimas consecuencias para una industria que engaña, vendiendo la mayoría de sus novedades a precios de avances terapéuticos cuando no lo son (recuerde Ud. que nada menos que el 85% tienen una eficacia relativa nula o casi nula). Sería un riesgo insoportable para la industria que la venta y beneficios previstos de un nuevo producto dependieran de criterios científicos neutrales. Como dice McHenry, un filósofo y bioético de la universidad de California, la estrategia de la industria ahora no es aceptar la evidencia, sino defender “las moléculas”, las novedades. Así que, necesariamente, la ciencia ha de flexibilizarse y someterse al marketing y las normas gubernamentales, también. De un modo u otro la industria diseña y controla muchos trabajos científicos. Mire Ud., en el 2004, creo, el fiscal general de Nueva York procesó a GlaxoSmithKline por ocultar datos clave de sus ensayos clínicos. Y este no es un caso aislado, hay decenas. ¿Quiere esto decir que todos los ensayos clínicos pagados por las farmacéuticas son tendenciosos? Claro que no. A la propia industria no le convendría. Pero el que paga manda, y la financiación por la industria del 70% de todos estos

trabajos constituye sin duda una tremenda corriente de contaminación de la medicina y la ciencia públicas (incluso en las investigaciones revisadas por pares es frecuente el fenómeno llamado de “sesgo de patrocinio” o conclusiones favorables al financiador).

Por cierto, el que paga no sólo manda sino que también compra, así que yo no diría que hay una apropiación privada por la industria si el precio que cobra el hospital por el ensayo clínico es el justo (cosa que dudo, pero eso es otra historia).

*- Pero si es así, si es como usted dice, ¿cómo es posible que las comunidades científicas afectadas permitan un control de estas características? Tal como se suele entender el espíritu científico y la finalidad de la ciencia, lo que usted crítica parece un sinsentido, es como si la ciencia dejase de ser "conocimiento desinteresado" y pasara a convertirse en un asunto de negocios y de poderes económicos. Pero, verdaderamente, Science is not business. ¿No deberían levantar su voz de alarma las revistas científicas de prestigio? The Lancet, por ejemplo, no tiene nada que decir frente a asuntos como éste.*

Bueno, para las farmacéuticas la ciencia carece de interés si con ella no se hace “business”, y este criterio lo han contagiado –con dinero, claro- a buena parte de la comunidad científica. Las contribuciones o donaciones de la industria han crecido el 900% en tan sólo 20 años, entre 1980 y 2000, según Lemmes. Y naturalmente también aumentó su influencia en todos los aspectos. Cuando la industria lo cree conveniente, “alquila” a científicos o médicos y a través de ellos diseña ensayos y otros trabajos de investigación clínica, recoge y analiza los resultados, enseña los datos que le son favorables y oculta o retrasa los que no le gustan, compra a médicos y académicos prestigiosos, los que llama KOLs (key opinion leaders), para que firmen artículos que escriben unos “ghostwriters” (generalmente los departamentos de marketing o de relaciones públicas de las empresas), publica esos artículos en respetables revistas médicas y además los utiliza como referencias en el material de propaganda de sus productos (nada menos que el 11% de todos los artículos aparecidos en 1998 en las publicaciones médicas norteamericanas procedía de ghostwriters, y se estima que el porcentaje es hoy mucho mayor). En fin, como le digo, médicos y académicos relevantes son pagados por la industria para que firmen artículos que no escriben basados en datos que no recogen ni analizan y, en ocasiones, ni ven. La infección por el dinero de la industria está tan extendida en la comunidad científica que la entrega de cheques por algo que no se hace o se hace mal, es decir, por faltas de ética, ha adquirido ya una cierta naturalidad. Muchos piensan que si no lo hago yo, lo hará otro.

*- ¿Y no se producen resistencias en la comunidad científica?*

Claro que hay médicos y científicos que resisten y censuran tal degradación, incluso con vehemencia, como el profesor Drummond Rennie, de la Universidad de California, que ha calificado de lamentable, escandalosa y alarmante la actitud de las universidades y los científicos. Pero los críticos no son suficientes para detener la enfermedad. Lo cierto es que

la influencia de la industria ha emborronado todas las cosas de tal modo que en la literatura científica es difícil distinguir lo genuino de lo falso. Mire Ud., los editores de las principales revistas médicas del mundo (New England, Lancet, Journal of American Medical Association, Annals of Internal Medicine y otras más) se sintieron obligados a advertir conjuntamente que el actual control de la investigación clínica por las compañías farmacéuticas podría hacer que acreditadas publicaciones médicas participasen en engaños o tergiversaciones. O sea, de hecho los editores se reconocen incapaces de asegurar el rigor de los textos que publican, y honestamente lo avisan. Pero hay algo peor...

*- ¿Algo peor?*

Sí, efectivamente, hay algo peor, y es que además de la investigación clínica, la industria ya infecta los centros de creación del conocimiento científico (universidades, institutos especializados, etc.). Ensucia las fuentes y la misma naturaleza de la investigación básica. Verá Ud., la participación financiera de las farmacéuticas origina un clima de trabajo que empuja a los investigadores a tener más en cuenta las posibilidades comerciales del proyecto que su valor intelectual y beneficio público. La industria promueve una investigación que busca dinero por medio de la comercialización del conocimiento; orientada hacia la transferencia de tecnología, los derechos de propiedad intelectual y las patentes, y que, por tanto, considera los datos científicos como bienes personales y confidenciales. El escrutinio público y el debate abierto que permiten a otros investigadores verificar y repetir los resultados, algo imprescindible para el avance de cualquier ciencia, se hacen imposibles. La industria aísla a los investigadores y promueve la apropiación privada del conocimiento científico. Le voy a leer un párrafo de un informe, ya no reciente, de la Comisión de Evaluación Tecnológica del Congreso de Estados Unidos sobre nuevas formas de desarrollo de la biotecnología, párrafo que Sheldon Krimsky, profesor de la Universidad de Tufts, recoge en este libro titulado, como Ud. ve, Science in the private interest, un libro excelente. Dice así: “Las relaciones universidad / industria pueden afectar adversamente al ámbito académico inhibiendo el libre cambio de investigación científica, minando la cooperación entre departamentos, creando conflictos entre pares y retrasando o impidiendo la publicación de resultados de la investigación. Además, la financiación dirigida puede reducir el interés de los científicos por los proyectos sin suficientes posibilidades comerciales, y así dañar indirectamente la investigación básica que se hace en las universidades”. Y voy a leerle otro párrafo, mejor dicho, una pregunta, también del libro de Krimsky: “¿Pueden las universidades preservar el libre cambio de ideas entre estudiantes y profesorado a la vez que cumplen los acuerdos con la industria?” Una pregunta que debería dar que pensar a aquellos, cada vez más, que en España animan con entusiasmo la asociación de la universidad o de centros de investigación básica con la industria. Lo que Krimsky llama la “desenfrenada comercialización de nuestras instituciones”.

*- ¿Afirmaría usted entonces que no sólo la industria española sino que las grandes multinacionales del sector están corruptas? ¿No estamos entonces ante una situación*

*muy peligrosa? Estamos hablando de la salud, de la vida de las personas.*

Claro que estamos hablando de una situación muy peligrosa. A lo largo de esta conversación hice ver varias veces que la industria farmacéutica engaña, está asentada de raíz en el engaño, y que para ocultarlo y mantener sus excepcionales rentas corrompe la investigación y los investigadores, primero, y trasmite a los médicos informaciones falsas, después. Pero más responsable que la industria, mucho más, son los gobiernos, y concretamente las autoridades farmacéuticas que saben todo y consienten casi todo. Una benevolencia oficial que, desde luego, la industria agradece de muchas formas. Es frecuente, por ejemplo, que cuando los altos funcionarios de farmacia son cesados encuentren en la industria trabajo con excelentes retribuciones.

*- ¿Cómo cree usted entonces que debería orientarse de forma justa y razonable la investigación farmacéutica en un país como el nuestro?*

Ahora, en los minutos de una entrevista, no me atrevo a esbozar un proyecto de política de investigación farmacéutica, que requiere, claro, reflexión y debate. Pero sí le diré dos cosas: una, yo no subvencionaría, como ahora se hace, a las compañías farmacéuticas que investigan; eso es su interés, diría que su necesidad, porque sin obtener medicamentos nuevos no se puede competir en el mercado farmacéutico, y sin la posibilidad de competir una empresa no tiene razón de ser, se extingue. ¿Por qué el Estado va a estimular con subvenciones algo que las compañías están obligadas a hacer para vivir? Y dos, no mezclaría, por motivos que antes comenté, la investigación básica que debe potenciar el Estado con la investigación mercantil de las farmacéuticas.

*- ¿Cuáles son las causas del creciente y supuestamente imparable gasto farmacéutico? ¿El envejecimiento de la población? ¿Quién ha sugerido, por ejemplo, que se consideran enfermedades la calvicie, la timidez, ciertos síntomas de la adolescencia, incluso el malhumor? ¿Debería contenerse este gasto? ¿Cómo hacerlo?*

El gasto se acelera por un conjunto de causas, unas empujan el volumen del consumo y otras los precios. Las principales son la aparición de nuevos productos, siempre más caros; la inflación farmacéutica o actualización de los precios de los medicamentos no nuevos; los avances tecnológicos clínicos que alargan la supervivencia de muchos pacientes, en su mayoría tratados con fármacos; la cronicidad de las enfermedades prevalentes en nuestras sociedades que requieren el uso prolongado o de por vida de medicamentos; las terapias intensivas modernas en ciertos padecimientos; la creciente medicalización de las limitaciones naturales del cuerpo humano, como las que Ud. cita de calvicie, timidez, sexo apagado, etc. que ahora pueden ser tratados con medicinas; y también el envejecimiento de la población, aunque a lo largo del tiempo su influencia es mucho menor de la que se le atribuye (está probado que en aquellos países donde la población mayor de 65 años ha crecido más rápidamente, el gasto sanitario no ha aumentado con mayor rapidez que en aquellos otros donde la población anciana creció con más lentitud). En resumen, el gasto crece porque

aumenta el coste por día de tratamiento, aumenta los días de tratamiento por enfermo y aumenta el número de enfermos. Entonces, preguntará Ud., ¿hay que aceptar el incremento del gasto? En España, de ninguna manera. Aquí el gasto es desmedido y su coste de oportunidad muy gravoso (el coste de oportunidad es en este caso el valor de lo mucho que deja de hacerse en otros sectores de la asistencia pública al destinar recursos a farmacia; dicho de otro modo, en el marco de un presupuesto sanitario finito y siempre escaso, el rápido aumento del gasto farmacéutico reduce el dinero a asignar a la atención primaria, los hospitales e inversiones. Contenerlo es, pues, indispensable y apremiante para la sanidad pública. ¿Cómo? Hay que contar primero con una decisión política firme. El gobierno ha de estar dispuesto a abandonar el hacer que se hace con medidas de corto recorrido (rebajas que disminuyen el coste, pero no el consumo; precios de referencia encogidos; descuentos de la industria; incentivos ridículos a los médicos, etc.). La contención es un proceso permanente, un trabajo constante de vigilancia del gasto junto a una actitud firme de resistir su crecimiento con las medidas eficaces, gusten o sean impopulares. Algo difícil para los políticos que viven al día, sin pensar en mañana (como Luis XV, “après moi, le déluge”) y eluden enfrentamientos con la industria y con los ciudadanos votantes. Es indispensable para el Sistema, pero no creo que se haga nada más que ir trampeando irresponsablemente todo el tiempo que se pueda. Después, dirán, que salga el sol por Antequera.

*- ¿Desea añadir algo más? ¿Cree que hay algún punto esencial que no hemos tocado?*

Pues sí, diré algo más, porque no quiero dejar de señalar cómo las farmacéuticas mitifican descaradamente su investigación cada vez que afirman (y lo hacen con mucha frecuencia, en una coordinada campaña) que la obtención de un nuevo medicamento es un proceso de enorme riesgo financiero y elevadísimo coste. Dos engaños más. Verá Ud., es obvio que la inversión en cualquier proyecto de investigación siempre está envuelta en incertidumbre. Pero esta inseguridad, este riesgo natural disminuye mucho cuando el inversor puede diversificar su cartera en varios proyectos, como ocurre con la investigación de una empresa farmacéutica, que generalmente sigue a la vez varias líneas distintas. La Oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso de EE.UU., a la que antes me referí, estima que la diversificación permite incluso eliminar el riesgo en el desarrollo de nuevos medicamentos, eliminar, dice, no sólo disminuir. Además, la industria farmacéutica recibe una especial seguridad añadida en las naciones con sistemas de salud de libre acceso universal, donde la efectividad de la demanda farmacéutica está garantizada con dinero público, lo que reduce la inestabilidad del mercado y por ello el riesgo de la innovación. La industria sabe que cualquier nuevo fármaco nace con la certeza de que el Estado sufragará su consumo para todos que lo necesiten. En fin, ese “enorme” riesgo según la industria es, en la práctica, pequeño o quizá nulo.

Y algo similar puede decirse del coste “elevadísimo”. También está hinchado. Desde luego no es barato poner en el mercado un medicamento verdaderamente nuevo. Exige no pocos recursos financieros. No pocos, pero cuántos, qué

cantidad concreta, se desconoce. La industria oculta desde siempre las cuentas de la investigación (mantuvo durante 9 años, y ganó, una batalla legal contra la General Accounting Office, de EE.UU., que pretendía revisarlas), y no es posible saber qué gastos incluye en dicha partida ni, claro, el coste real de un nuevo fármaco. No hay datos ciertos que puedan ser contrastados. Las cifras que se manejan y airean son simples estimaciones teóricas y académicas pagadas, salvo excepciones, por la industria. En recientes anuncios en

prensa, Farmaindustria asegura que el coste de un nuevo medicamento es de “más de €800 millones” pero Public Citizen Congress Watch, una organización de consumidores establecida en Washington, muy respetada por su independencia y rigor, lo calcula en unos €90 millones; es decir, €710 millones menos. Una diferencia tan desmedida que sólo es posible si alguien miente, y el que más se beneficia de hacerlo es la industria.

## Investigaciones

**La información de Gran Pharma: Un peligro creciente**  
Traducido y editado por Boletín Fármacos de: Big Pharma’s health information: a growing danger, *Rev Prescrire* 2006;26(278):863-865; y Declaración: Información al paciente elaborada por la industria farmacéutica. Una amenaza a la salud pública, *ISDB*, 4 de mayo de 2007.

Según la Comisión Europea, para mantener la competitividad de la industria farmacéutica hay que eliminar las barreras que impiden que la industria farmacéutica se comunique directamente con el público

Después de un fallido intento de cambiar la legislación europea, la Comisión y la industria farmacéutica están dispuestas a alcanzar su objetivo durante el 2007.

Cinco asociaciones europeas o internacionales se han unido para luchar contra esta iniciativa, y han hecho pública una declaración explicando los principios fundamentales que deben guiar la provisión de información confiable sobre temas salud y enfermedad para que beneficie a todos los pacientes [a].

Las compañías farmacéuticas tienen mucho interés en hacer propaganda dirigida a los consumidores de los productos que necesitan receta, pero la legislación europea se lo prohíbe. Solo se permiten campañas de vacunación. También hay algunas excepciones nacionales como son los productos para dejar de fumar.

Este marco legislativo ya se está interpretando en una forma bastante flexible en varios países miembros de la Unión Europea. Además, la definición europea de propaganda de medicamentos no incluye: “*afirmaciones relacionadas con salud o enfermedades humanas, que no hagan referencia, ni siquiera indirecta, a los productos medicinales*” [1,2].

Como es de esperar, las compañías farmacéuticas y otras organizaciones aliadas a la industria, explotan estos pretextos al máximo. Durante la última década han desarrollado una plétora de herramientas y técnicas, como artículos de periódico, que discuten síntomas o problemas de salud, que con frecuencia inducen al autodiagnóstico; y anuncian el descubrimiento de un medicamento nuevo que es prometedor; programas de televisión y de radio en el que los líderes de opinión repiten los mismos mensajes en múltiples ocasiones; campañas en las aulas de clase; y campañas de prevención en espacios públicos e incluso en las calles utilizando diferentes medios de comunicación.

En un intento interminable de mejorar la competitividad, las compañías más influyentes y la Comisión Europea decidieron a finales de 1990s deshacerse de los obstáculos que quedan para que se desenfrenen la propaganda en Europa, incluyendo la regulación que impide que la publicidad se dirija directamente al consumidor. A continuación describimos las etapas principales de este plan.

### **2001: La máscara de la G10, y el intento fallido de modificar la directriz sobre medicamentos para humanos**

En marzo 2001, la Comisión Europea (Dirección de Empresas e Industria, y la Dirección de Salud y Protección del Consumidor) formaron el G-10 “un grupo de alto nivel para la innovación y la provisión de medicamentos.” El grupo tenía 13 miembros, y solo un representante de los pacientes que compartía la mesa con Comisionados europeos, Ministros de salud de los estados miembros, y el presidente de GlaxoSmithKline por ejemplo....

Las conclusiones de este grupo de trabajo se publicaron en mayo de 2002, después de solo tres reuniones, y reflejaban las prioridades de la industria. Este documento se utilizó para justificar la Directriz sobre medicamentos para humanos que se presentó al Parlamento Europeo en 2001 [3].

*Un programa piloto que involucraba a tres enfermedades crónicas:* El memorando con la propuesta para cambiar la Directriz (2001/83/EC) (incluyendo la propaganda), mencionaba abiertamente los objetivos: “(...) *Se propone que haya publicidad dirigida al público sobre tres clases de medicamentos. Esta información obedecerá los principios de buena práctica que adopte la Comisión y el código de buena conducta que escribirá la industria*” [4]. Los tres problemas de salud que se habían identificado para el proyecto piloto de la Comisión correspondían a enfermedades crónicas: asma, diabetes e infección por VIH.

*Fuerte reacción del Parlamento Europeo:* La Comisión y las compañías farmacéuticas intentaron disfrazar la propaganda como “información sobre enfermedades y tratamientos” a través del uso de eufemismos. Estos esfuerzos fueron en vano.

El Parlamento Europeo se percató de que estaban intentando empezar a cambiar el marco legal para conseguir que gradualmente Europa permitiera la propaganda dirigida al

consumidor para medicamentos que precisan receta. Concedores del impacto tan negativo que la propaganda dirigida al consumidor ha tenido en Estados Unidos y Nueva Zelanda, los parlamentarios europeos rechazaron la propuesta de cambiar el artículo 88: 494 votos contra 42 votos a favor [5-7].

*Tres años más tarde; el Foro Farmacéutico, una máscara nueva:* A finales de 2005, la Comisión Europea reemplazó el G10 con un nuevo grupo “el Foro Farmacéutico” (“una plataforma política de alto nivel”, nada menos) para seguir la discusión sobre tres temas que había iniciado el ex G10, incluyendo la información sobre medicamentos para los pacientes [b].

*Secretismo:* Este forum, mucho más grande que la G10, incluye a dos comisionados europeos (Empresa e Industria, y Salud y Protección del Consumidor), tres ministros de tres estados miembros, 3 representantes del Parlamento Europeo, representantes de cinco federaciones de la industria europea, y representantes de profesionales de la salud, pacientes y de compañías de seguros.

Sin embargo, la lista completa de miembros del Forum nunca se ha publicado, como tampoco se conocen los criterios de selección, la forma como opera el Foro, ni como se manejan los conflictos de interés. Los informes que han escrito algunos participantes sugieren que varias docenas de personas van a Bruselas para participar en cada uno de los tres grupos de trabajo, incluyendo uno sobre información para los pacientes. También mencionan que los métodos de trabajo del grupo no están bien definidos y los objetivos están poco claros. Dos informes, no muy bien hechos, que hizo públicos el comité responsable de liderar el Foro, y un informe interino bastante vago, están disponibles en la página de Internet de la Comisión Europea, pero tienen muy poca información concreta [8,9].

*Falsedad:* El 29 de septiembre de 2006, durante la primera reunión del Foro Farmacéutico (que se formó después de un trabajo preliminar), el Comisionado Europeo de Empresas pronunció un discurso en el que mencionaba claramente los objetivos [10]. Según el Comisionado, el estado de la información de salud en Europa es “insatisfactorio, e incluso inaceptable”. Mencionó que el acceso a la información para los que no tienen acceso a internet o no hablan inglés es inadecuado. Por lo tanto hay que mejorar el acceso a la información, y hay que esforzarse en que “los ciudadanos y los profesionales de la salud confíen en la información que proporciona la industria.”

El Comisionado describió a la industria farmacéutica como la fuente de “información” que tiene “el conocimiento, la habilidad y los recursos...” necesarios para transmitirla [c] [10]. El Comisionado responsable de Salud y Protección del Consumidor declaró que “la industria puede contribuir a proveer información en la que se puede confiar. La industria quiere tener un papel legítimo en dar a conocer sus propios productos.” [11]

La Comisión lamentó que “su último intento de modernizar la legislación hubiera fracasado” [refiriéndose a la derrota masiva de la propuesta de 2001], y anunció que en el 2007

presentaría un informe al Consejo y al Parlamento Europeo para modificar los aspectos relacionados con la información al paciente [10].

### **“Representantes de los pacientes” defendiendo lo que dice la industria**

Según una descripción vaga del “Foro Farmacéutico” que aparece en la página de internet de la Comisión Europea, los pacientes están representados por el Foro Europeo de Pacientes.

*Voceros de Gran Pharma:* Esta organización se creó en 2003 y un informe de una encuesta que realizó Acción Internacional para la Salud en julio de 2005 la describe [al Foro Europeo de Pacientes] como “un modelo de secretismo y de conflictos de interés” [12]. La evidencia es abundante: las actividades de esta organización están financiadas por la industria farmacéutica; los eventos se llevan a cabo con organizaciones que representan a la industria farmacéutica; y cuando el Foro Europeo de Pacientes representó a pacientes en el Comité de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), no se informó sobre las fuentes de financiamiento [d]. A pesar de eso la Comisión Europea le da a esta organización el papel central cada vez que se tiene que representar los derechos de los pacientes, incluyendo las discusiones sobre la información de salud para pacientes.

*Financiamiento de la industria:* “Amigos de Europa” también dio su opinión sobre la información para pacientes en Europa. Presentándose como un centro de reflexión (*think tank*) independiente de las instituciones europeas, “Amigos de Europa” publicó un informe sobre información para el paciente en septiembre de 2006. Este informe se basaba en entrevistas con 15 representantes de los diferentes sectores afectados, y fue financiado en su totalidad por Pfizer [e] [13].

El informe menciona al Foro Europeo de Pacientes y las conclusiones del proyecto “Paciente Informado” de la Universidad de Cambridge (financiado por Johnson&Johnson), y concluye que hay información de salud insuficiente en Europa. “Un acercamiento prometedor” fue la distinción entre anuncios dirigidos al consumidor que nadie solicita, que deberían estar prohibidos, e “información, incluyendo algo de propaganda, que se otorga a solicitud del consumidor (...)” que debería estar permitida [13].

Estos pocos ejemplos demuestran el tipo de dialogo artificial que se utiliza en las conversaciones entorno a la información para el paciente que organiza la Comisión Europea.

### **El 2007: un año clave**

Tras este periodo de preparación, la Comisión Europea y la industria farmacéutica están dispuestas a que el 2007 sea un año decisivo en la desregulación de la “comunicación” entre la industria y el público. En Francia, “los programas de adherencia al tratamiento” que maneja la industria son parte de la misma ofensiva [14], así como el “diálogo” organizado por el ministro de salud francés sobre información al paciente [15].

Durante el Foro Europeo de Salud que tuvo lugar en Octubre 2006 en Gastein (Austria), las compañías farmacéuticas reiteraron su deseo de poder hacer publicidad de sus productos directamente al público, incluso si la Federación Europea de Industrias Farmacéuticas sigue utilizando el término “fuentes de información” que los pacientes deben recibir y que no se consideraran como propaganda [16, 17].

Un grupo de parlamentarios europeos, el Patient Information Network (PIN) también ha pedido que se retire la prohibición de hacer propaganda directamente al consumidor [18]. Es posible que las conclusiones del Foro Farmacéutico sean la base sobre la que se escriba la legislación.

### **Una reorientación para defender los intereses públicos**

Esta situación provocó que Prescrire, Medicines in Europe Forum, Acción Internacional para la Salud (Europa), y Association Internationale de la Mutualité publicaran una declaración conjunta [a] titulada Información relevante para ciudadanos con capacidad para decidir.

Esta declaración enfatiza un principio básico, que la industria farmacéutica no puede proveer información relevante, comparativa y apropiada sobre asuntos relacionados con la salud (por ejemplo: la información que los pacientes necesitan). En un mercado competitivo, las compañías farmacéuticas tienen que presentar sus productos como más efectivos que otras opciones de tratamiento y de prevención. La declaración también recuerda a sus lectores que Europa no es un desierto de información, como han dicho las compañías farmacéuticas y la Comunidad Europea, y describe muchos ejemplos de información confiable e independiente.

Esta declaración será una herramienta útil para los que, en la batalla que se avecina, opten por trabajar para asegurar que los pacientes sigan recibiendo información independiente de los intereses creados de los que tienen medicamentos que vender.

### **ISDB la considera una amenaza a la salud pública**

En una Declaración del 4 de mayo de 2007 la International Society of Drug Bulletins (ISDB) expresaba su posición con respecto a la información al paciente elaborada por la industria farmacéutica, y lo hacía en los siguientes términos:

“La Comisión Europea está apoyando la demanda de la industria farmacéutica para lograr una influencia directa sobre los pacientes [1,2]. Se espera que en septiembre de 2007 la Comisión introduzca una propuesta legislativa con esta finalidad. Una muestra de la mala calidad que se espera de esta información, es la información al paciente diabético elaborada recientemente por el Pharmaceutical Forum, en el que se encuentra implicada la industria farmacéutica.

La ISDB advierte de que la industria no es una fuente de información veraz y fiable y que es un error confundir el hacer publicidad con la información. Por el contrario, es necesario limitar la influencia de la industria sobre los

pacientes así como sobre los prescriptores. Lo que es necesario es mejorar el uso de los medicamentos mediante información fiable, independiente y comparativa para que los pacientes y el público en general puedan tomar decisiones informadas [3].

Existen únicamente dos países en el mundo que permiten la publicidad directa al consumidor (PDC) de medicamentos que necesitan receta para ser dispensados: EEUU y Nueva Zelanda. En ambos países, se ha mostrado que la PDC tiene efectos perjudiciales sobre la salud. Los mensajes de la industria farmacéutica hacen hincapié en unos pocos fármacos, éxitos de ventas, exagerando sus efectos y minimizando sus riesgos, confundiendo así a los pacientes y haciendo presión sobre los médicos para que prescriban medicamentos que de otra manera no lo harían. La falta de información comparativa hace que el público no pueda elegir entre varias opciones.

Hace sólo 5 años los parlamentarios de la Unión Europea rechazaron ampliamente el intento de introducir publicidad directa al paciente que necesita receta (494 votos en contra frente a 42 votos a favor). La mayoría de los actuales miembros del Parlamento Europeo han sido elegidos recientemente y apenas conocen estos hechos [4].

Este nuevo movimiento para introducir la PDC viene disfrazado como “acciones para mejorar la calidad de la información disponible dirigida al público”. El principal actor tras este movimiento es el Pharmaceutical Forum, un grupo de trabajo carente de legitimidad democrática que consiste en dos comisionados y tres parlamentarios de la Unión Europea, ministros de los Estados miembros, menos de cinco asociaciones de la industria farmacéutica, representantes de los profesionales de salud y las aseguradoras. Los pacientes están “representados” por el Foro Europeo de Pacientes, a su vez patrocinado por la industria farmacéutica.

¿Por qué debemos ir de la mano de la industria para desarrollar información al paciente? Los profesionales de la salud, consumidores y asociaciones de pacientes que son independientes de la industria farmacéutica, autoridades y financiadores de la salud no han esperado a que la industria se interese por la información al paciente. De hecho existen muchas fuentes de información de calidad disponibles al público en Europa y a nivel internacional [3].

La industria se siente muy segura de que se permitirá la PDC o un equivalente: las compañías de marketing ya ofrecen seminarios sobre cómo utilizar esta nueva oportunidad de ganar más dinero. A las compañías farmacéuticas más les valdría hacer los deberes y suministrar los medicamentos debidamente etiquetados y acompañados de prospectos mejorados para el paciente.

El camino elegido por la Comisión y el Foro Farmacéutico se dirige en la dirección errónea. Promoverá el uso indiscriminado de medicamentos, aumentará el consumo de los mismos y será perjudicial para la salud (más reacciones adversas, más errores de medicación) y como resultado provocará un aumento de los costes sanitarios. El mercado

de los medicamentos, no es un mercado cualquiera. Los pacientes no son consumidores.

Por ello, ¿cómo aumentar la competencia de las compañías farmacéuticas? Fabricando medicamentos que ofrezcan una ventaja terapéutica real, tal y como se definió en la “Declaración de Avance en Terapéutica” de la ISDB [5]. A diferencia de las pseudo-innovaciones, estos medicamentos no necesitan grandes campañas de marketing”.

#### Notas del artículo de Rev Prescrire

- a. “Información de salud relevante para los ciudadanos con capacidad para decidir. Declaración conjunta: HAI/AIS Europa, ISDB, AIM, BEUC, Foro Europeo de Medicamentos” en Sección Comunicaciones del Boletín Fármacos 2007;10(3).
- b. Los otros dos temas son los precios de medicamentos y su eficacia relativa [19]
- c. Un ejemplo francés pone estos temas en perspectiva. Una encuesta realizada en 2003 por el Centro de Investigación para el estudio y la observación de las condiciones de vida (Credoc), a petición de las autoridades de salud, basándose en una muestra representativa de 2007 personas, demostró que el 76% de las personas encuestadas habían encontrado fácilmente respuestas a sus preguntas sobre asuntos de salud, y que solo 4% encontraron grandes dificultades. Los encuestados dijeron que las principales fuentes de información fueron los médicos (94%), farmacéuticos (30%); y el internet aparecía en séptimo lugar con 4% [20]
- d. Esta violación del artículo 63 de la regulación 726/2004 sobre el funcionamiento de la agencia europea de medicamentos fue denunciada al Presidente del Parlamento Europeo (con quién se consulta para nombrar al comité directivo de la EMEA), pero no tuvo repercusiones significativas [12]
- e. Entre otras actividades, el debate de los amigos de Europa sobre la directriz REACH fue financiada por Unilever [21].

#### Referencias del artículo de Rev Prescrire

1. “Article 86 of Directive 2001/83/EC”, non amended by Directive 2004/27/EC. Website <http://eur-lex.europa.eu> consultada el 23 de octubre de 2006: 2 páginas.
2. “Article L. 5122-1 du Code français de la santé publique”. Website <http://www.legifrance.org> consultado el 23 de octubre de 2006: 1 página.
3. Prescrire Editorial Staff “Reorienting European medicines policy - An industry-serving pharmaceutical policy” *Prescrire Int* 2002 disponible en <http://www.prescrire.org/alaUne/dossierEurope3En.php>
4. Prescrire Rédaction “Redresser le cap de la politique du médicament (suite). Publicité directe au public: la desastreuse expérience américaine” *Rev Prescrire* 2002; 22 (232): 703-706.
5. Prescrire Rédaction “Europe et médicament. Resultats du vote en première lecture sur les projets de Directive et de Règlement relatifs aux médicaments à usage humain” *Rev Prescrire* 2002; 22(234): 852- 854.

6. Prescrire Editorial Staff “Medicines in Europe: the most important changes in the new legislation” *Prescrire Int* 2004 disponible en <http://www.prescrire.org/alaUne/dossierEuropeSynthese2En.php>
7. Prescrire Rédaction “Publicité grand public pour les médicaments de prescription: abus et confusion” *Rev Prescrire* 2006; 26 (277): 777-778.
8. Pharmaceutical Forum “1st meeting of the Steering Committee” 6 December 2005, and “2nd meeting of the Steering Committee” 30 March 2006. Website <http://ec.europa.eu/health> consultado el 23 de octubre de 2006: 11 páginas.
9. Pharmaceutical Forum “First progress report” 29th September 2006. Website <http://ec.europa.eu/health> consultado el 23 de octubre de 2006: 8 páginas.
10. Verheugen G “Pharmaceutical Forum: delivering better information, better access and better prices” Brussels 29 September 2006. Web site <http://europa.eu> consultado el 23 de octubre de 2006: 4 páginas.
11. Kyprianou M “Pharmaceutical Forum: delivering better information, better access and better prices” Brussels 29 September 2006. Website <http://europa.eu> consultado el 23 de octubre de 2006: 5 páginas.
12. HAI “Does the European Patients' Forum represent patient or industry interests? A case study in the need for mandatory financial disclosure” 14 July 2005. Website <http://www.haiweb.org> accessed 23 October 2006: 7 páginas.
13. Friends of Europe “Background report - Information for patients - The EU's policy options” September 2006. Website <http://www.friendsofeurope.org> accessed 23 October 2006: 21 páginas
14. Prescrire Éditorial Staff ““Programmes d'aide a l'observance” des firmes pharmaceutiques: non merci !” *Rev Prescrire* 2006; 26(277): 779.
15. “Annonce consultation mise en place par M. Xavier Bertrand”, meeting of 2 October 2006: 1 página.
16. Hofmann J “Patient information still causing controversy” *Scrip* 2006; (3199): 6.
17. Mazière M “Compétitivité - Le casse-tête de l'Europe” *Pharmaceutiques* October 2006: 37-41.
18. “Call for action - Patient Information Network (PIN) - European Parliament” 21 March 2006: 1 página.
19. Pharmaceutical Forum “Introduction” Website <http://ec.europa.eu> consultado el 23 de octubre de 2006: 4 páginas.
20. Credoc “Enquête” Conditions de vie et aspirations des français “Chapitre 2. L'information et l'implication du grand public en matière de santé” (extract) Website <http://www.sante.gouv.fr/htrn/dossiers/credoc/> consultado el 23 de octubre de 2006: 7 páginas.
21. Friends of Europe “Policy makers lunch debate - How safe is Reach making Europe's consumers?” Website <http://www.friendsofeurope.org> consultado el 23 de octubre de 2006 2006: 1 página.

#### Referencias de la Declaración del ISDB

1. Pharmaceutical Forum “Public consultation on Health-related information to patients: the diabetes information package, and the quality principles”. Disponible en: <http://ec.europa.eu/enterprise/phabiocom/>.

2. European Commission “Draft report on current practice with regard to provision of information to patients on medicinal products, in accordance with article 88a of Directive 2001/83/EC”, as amended by Directive 2004/27/EC on the community code relating to medicinal products.
3. Joint declaration by HAI Europe, the ISDB, BEUC, the AIM and the Medicines in Europe Forum “Relevant information for empowered citizens” 3 October 2006: 9 pages. Website: <http://www.isdbweb.org> (accessed 30 April 2007: 8 pages).
4. To learn more about this ‘historical background’ read the text “BigPharma’s health information: a growing danger in Europe” In Joint position of the Medicines in Europe Forum, the International Society of Drug Bulletins, Health Action International Europe “Health information: A clear division of roles is needed to protect public health” March 2007. Website: <http://www.isdbweb.org>: 2 pages.
5. ISDB Declaration on therapeutic advance in the use of medicines; Paris 15-16 November 2001. Website: <http://www.isdbweb.org>: 12 pages.

## América Latina

### Argentina: Pruebas controvertidas con medicamentos en PAMI y proyectos de ley que intentan cubrir vacíos legales

Editado por Boletín Fármacos de: Mario Wainfeld, Ocaña confirmó la prueba ilegal de medicamentos, *Página 12* (Argentina), 27 de marzo de 2007; Pedro Lipcovich, Un proyecto para cubrir el vacío legal en la investigación médica, *Página 12* (Argentina), 16 de abril de 2007; Información sobre tarea parlamentaria.

A fines de marzo de este año se dio a conocer que entre el año 2004 y el 2005 se habían realizado investigaciones clínicas para experimentar con un antibiótico llamado tigeiclina en pacientes con neumonía intrahospitalaria que se atendían en un hospital del PAMI [Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP)] de la ciudad de Rosario, provincia de Santa Fe. “Estaban usando a la gente y eso es algo que no permitiré”, dijo la titular del PAMI, Graciela Ocaña. “Se usaba toda la infraestructura hospitalaria y a los pacientes del hospital para hacer estas pruebas cobrando 40.000 dólares”, agregó e insistió en que jamás existió aprobación de las autoridades del PAMI para los experimentos [a].

La investigación clínica fue promovida por el laboratorio Wyeth Pharmaceuticals, con sede central en EE.UU. Los dos médicos involucrados (uno de ellos era el Director del policlínico y el otro quien dirigió la investigación) fueron desvinculados del PAMI.

Ocaña ratificó que hay pruebas de que el laboratorio le abonó a uno de los médicos más de US\$40.000. Los datos mencionados por Ocaña surgen de un sumario administrativo en el que actuó el fiscal Carlos Stornelli, titular de la Unidad Fiscal de Investigación de delitos cometidos en el PAMI (UFI).

La pesquisa demuestra que las pruebas se hicieron, al menos, con nueve pacientes. Se elaboraron historias clínicas paralelas que se remitieron al laboratorio por fax, directamente desde el policlínico.

En la Argentina no hay una ley que regule las investigaciones clínicas, un vacío que muchos especialistas consideran riesgoso. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología médica (ANMAT) hace la gestión administrativa. Los permisos deben

determinar taxativamente en qué establecimientos se realizarán los experimentos, tener la aprobación de éstos y están además supeditados al consentimiento escrito de los pacientes.

Tras corroborar los hechos principales, la UFI radicó una denuncia penal, que tramita en el Tribunal Federal N° 3 de Rosario. El sumario está agregado a ese expediente, que tramita su etapa probatoria.

Cuando se realizaron medidas cautelares en el marco de esa causa apareció una autorización de la ANMAT. Sus autoridades aseguran que la autorización existió siempre. El PAMI y la UFI tienen una posición muy diferente. Sus autoridades relatan que, cuando se corroboró la realización de los experimentos, la UFI le pidió a la ANMAT que confirmara si había autorización para hacerlos en el policlínico en cuestión. Según informan autoridades del PAMI, hay tres respuestas escritas de la ANMAT negando que existiera esa autorización. Informan que constan en la causa penal.

No es la única divergencia seria con el PAMI. La ANMAT aduce que el consentimiento lo prestó el Comité de Ética de Docencia e Investigación del hospital. Ocaña explicó ante varios medios que esa supuesta venía, cuya existencia no le consta, es nula. Negó toda competencia y autoridad al comité, que “se creó al solo efecto de probar esos medicamentos”. Tratándose de un organismo público era menester la aprobación de sus autoridades centrales, que jamás existió. De hecho, no estaban anunciadas de lo que sucedía.

En sus declaraciones en el sumario, el ahora ex Director del policlínico (que adujo la existencia de la autorización aunque dice no haberla visto) había reconocido que “el comité de ética era externo al instituto” y que él, siendo entonces Director, no sabía “cómo se integra ni de quién depende”.

Manuel Limeres, titular de la ANMAT, señaló que la investigación efectuada en el Policlínico de PAMI de Rosario había sido autorizada por ese organismo en 2004, previo dictamen del comité de ética correspondiente, y cuestionó que -fuera del control de la ANMAT- “haya médicos que, en hospitales públicos, puedan efectuar ensayos clínicos por su cuenta”.

Según señaló Limeres, la Disposición 5.699 de la ANMAT, del 15 de septiembre de 2004, autorizó la realización de un “Estudio Fase III destinado a evaluar la eficacia de la tigeciclina en el tratamiento de pacientes con neumonía intrahospitalaria” en cinco instituciones, ya que “el protocolo de investigación fue autorizado por los comités de Docencia e Investigación de los centros donde se llevará a cabo”, entre los cuales se incluye el Policlínico Marcelino Freyre PAMI II de Rosario. Según precisó Limeres, “el 22 de febrero de 2005 le fue comunicado al fiscal Paul Starc que el estudio estaba autorizado”.

El titular de la ANMAT estimó “muy discutible que un profesional, trabajando en un hospital público, cobre honorarios por su cuenta por efectuar este tipo de investigaciones”, y señaló que regular esa conducta “está por fuera de la jurisdicción de la ANMAT”.

Para Limeres, “sería muy oportuno que se dictara una ley para regular la investigación clínica, incluyendo la actividad de los comités de ética”.

#### *Proyectos de Ley*

Argentina tiene algunas disposiciones de organismos técnicos pero carece de una ley abarcativa sobre investigaciones biomédicas. La Diputada Graciela Rosso presentó a fines de marzo de este año un proyecto de ley de Investigaciones Clínicas con Medicamentos, Productos Médicos, Productos Biológicos, Terapia Génica y Terapia Celular, y advirtió que “en las actuales circunstancias, es muy probable que se estén haciendo muchos estudios de investigación clínica sin autorización ni conocimiento de las instituciones respectivas” [b].

Ya en el año 2000, las legisladoras Adriana Bevacqua y Bárbara Spínola habían presentado un proyecto en este orden que no llegó a tratarse.

Ignacio Maglio –jefe de la sección Riesgo Médico Legal del Hospital Muñiz–, quien había intervenido en la redacción de aquel proyecto, precisó que “la regulación actual corresponde a la Disposición N° 5330 de la ANMAT, dictada en 1997: en su momento fue un avance importante, fue una de las primeras normas en América Latina, pero, al ser dictada por un organismo técnico, resulta de jerarquía inferior”.

La ley que se dicte debería “impedir las ‘investigaciones safari’, patrocinadas por industrias del Primer Mundo que vienen a países débiles para estudiar patologías prevalentes allá, pero quizá no acá. Enfermedades como el Chagas, el paludismo, el dengue, la tuberculosis, no son de interés para las empresas farmacéuticas –observó Maglio–: a esto se responde con un principio contenido ya en la Declaración de Helsinki, por el cual las investigaciones deben estar en línea con las necesidades sanitarias locales”.

Más aún, según Héctor Barberis –profesor de Bioética en la Universidad del Salvador y Secretario de la Comisión de Derechos Humanos del Colegio Público de Abogados de Buenos Aires–, “si un ensayo clínico se puede hacer en un país desarrollado, debería hacerse allí, y no en un país dependiente. Porque las sumas en juego son muy

importantes: la entidad que alberga el ensayo puede cobrar hasta US\$8.000 por cada paciente que sume al proyecto, y hay mucho dinero disponible para poner en todas las reparticiones públicas donde haga falta convencer a alguien”.

Rosso advirtió que en Argentina hay tres condiciones que favorecen el descontrol: el sistema de salud que suele tolerar que sus instituciones sean utilizadas para estos estudios sin estar anoticiadas; los médicos que se prestan a hacerlos por dinero y resultan mucho más baratos que los médicos de los países desarrollados, donde, por lo demás, existen regulaciones fuertes; por último, las condiciones étnicas de la población argentina que favorecen que los resultados sean aplicables a países desarrollados.

La ley, según exige Maglio, debería garantizar a los pacientes que participaron del ensayo el acceso al producto una vez demostrada su seguridad y eficacia, pues pasa mucho tiempo hasta que el Estado o las obras sociales incluyan su cobertura, y en ese plazo las personas quedan sin tratamiento.

Tanto Maglio como Barberis anticiparon el debate que el proyecto de Rosso habrá de atravesar en las comisiones legislativas. Para Barberis, por ejemplo, debería atenderse especialmente la situación de los menores de edad –quienes de acuerdo con la Declaración de Helsinki no deben ser incluidos en ensayos clínicos, salvo casos especiales–, y de las personas consideradas incapaces. También sería importante destacar la responsabilidad legal de la empresa que organiza la investigación. Maglio requiere la inclusión de grupos como las comunidades originarias, así como la aplicabilidad de la ley a estudios epidemiológicos, y destaca la importancia de que se incluya el tema de los conflictos de intereses.

También sería conveniente regular la actividad de los comités de bioética. Según señala Maglio, en Argentina, a diferencia de Brasil, no hay una autoridad que acredite a los comités. Así muchas entidades no cuentan con comités propios y cualquier grupo puede constituirse como “comité independiente”, aparentando cumplir lo requerido por la Disposición N° 5.330. “Las empresas farmacéuticas buscan el comité que ponga menos problemas y dé su aprobación más pronto: no les preocupa la plata que inviertan sino los tiempos de aprobación, para aprovechar cuanto antes los beneficios de la patente”, afirma Maglio.

Con respecto a los Comités de Ética también ha habido labor parlamentaria. El 27 de junio de este año obtuvo media sanción en la Cámara de Diputados el proyecto de ley encabezado por el Diputado Canteros, sobre régimen y normas para el funcionamiento de comités de ética de la investigación en salud [c].

#### *Notas de los editores:*

- a. Se puede consultar una noticia sobre este mismo caso publicada en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2007;10(2), titulada “Argentina: Cobayos de tercera edad para una prueba ilegal”. Asimismo se pueden ver otros casos controvertidos sobre ensayos clínicos con medicamentos a los que hicimos mención

en números anteriores del Boletín Fármacos (BF), por ejemplo:

- “Nigeria: Lleva a Pfizer a juicio por un estudio sobre meningitis infantil” en la Sección Ética y Derecho del BF 2007;10(3).
  - “Costa Rica: Epidemia de ensayos clínicos. Informe especial”, de Evelyn Vargas Carmona, Directora del Periódico Alternativo Pregonera (Costa Rica) y que reproducimos en la Sección Ética y Derecho del BF 2006;9(3).
  - “Argentina: Denuncias por investigación de medicamentos sin consentimiento en hospital neuropsiquiátrico de mujeres” en la Sección Ética y Derecho del BF 2006;9(2).
  - “Argentina: Investigaciones clínicas con medicamentos y vacunas en hospitales públicos de Córdoba y Santiago del Estero fuertemente cuestionadas” en la Sección Reportes Breves del BF 2006;9(1).
- b. El texto de proyecto de Ley se puede consultar en: <http://www1.hcdn.gov.ar/provxml/expediente.asp?fundamentos=si&numexp=1159-D-2007>
- c. El texto aprobado con media sanción se puede consultar en: <http://www1.hcdn.gov.ar/dependencias/dsecretaria/Periodo2007/PDF2007/SANCIONES/1663-D-2006.pdf>

### **Argentina: Si es con fin terapéutico el uso de marihuana, no es delito**

Resumido de: Eduardo Videla, Si es con fin terapéutico, no es delito, *Página 12* (Argentina), 30 de abril de 2007.

Contribución de Marcelo Lalama

La tenencia de marihuana para un consumo vinculado con la salud de quien la posee, aunque no tenga prescripción médica y siempre que no involucre a terceros, no es un delito. Así lo resolvió la Cámara Federal porteña, al sobreseer a una mujer a la que se le secuestró cannabis destinado –según logró acreditar– al uso terapéutico. El fallo revoca el procesamiento por tenencia simple –un delito penado con prisión de uno a seis años– que había dictado contra la acusada la jueza federal María Servini de Cubría. La resolución de la Cámara no se pronuncia sobre las propiedades medicinales de la hierba, pero admite que si el consumo contribuye a que la persona pueda calmar los dolores crónicos que padece, es legítimo, siempre que no afecte la salud pública.

El fallo está en la misma línea de otro pronunciamiento de la misma Cámara, dictado hace un año, que considera no punible la tenencia de drogas para el consumo personal (la Ley 23.737 fija para esos casos penas de dos meses a un año de prisión) si es que se produce en el ámbito privado y no constituye proselitismo o riesgo para terceros. Con ese criterio, inaugura una tendencia que va en contra de la jurisprudencia de la Corte con mayoría automática, que en 1990, convalidó la represión de la tenencia de estupefacientes, sea cual fuere su finalidad.

Ahora, el nuevo fallo –al que tuvo acceso *Página 12*– introduce un nuevo elemento: los conceptos de salud

individual y salud pública, y el derecho a que ambos sean respetados.

La Cámara ya se había pronunciado en este caso en marzo de 2006: en aquella ocasión, también revocó el procesamiento, dictó la falta de mérito de la imputada y le ordenó a Servini de Cubría que indagara sobre la utilización terapéutica como una posible causa de justificación: “Corresponde analizar si la imputada, al tiempo del hecho, sufría una dolencia física de tal magnitud que, dada su particular situación, tanto económica como personal, la haya colocado en la necesidad de sobrellevarla mediante el consumo de los estupefacientes que le fueran secuestrados, de modo que esa tenencia pueda reputarse justificada”, dijeron los jueces en el fallo.

Un año después, Servini de Cubría la volvió a procesar por tenencia simple. Rechazó de plano los argumentos del uso medicinal porque no había logrado probar –según dijo– “que estuviese llevando a cabo un tratamiento terapéutico en base al suministro de marihuana, en razón de que ningún galeno le recetara tal sustancia”. La Cámara consideró que Servini no había investigado lo suficiente y le pidió que dictara un nuevo fallo.

### *Finalidad terapéutica*

En una resolución unánime, los camaristas de la Sala II consideraron que en el análisis de la posible finalidad terapéutica, descartado por la jueza, “no debió haberse obviado la perspectiva subjetiva del consumidor”. Es decir, si al paciente “le hace bien” el consumo de cannabis y le calma el dolor, independientemente de la prescripción médica.

Se encontraron 90 gramos de cannabis y eso podría ser compatible con una actividad de distribución. Pero los jueces consideraron debidamente acreditado que la existencia de esa cantidad era compatible con un uso individual habitual, dada la afección crónica que padece la mujer.

El tribunal coincidió con la defensa en la “irrelevancia penal” de la conducta que se investiga, ya que “del contexto en el que se verificó la tenencia destinada al uso personal de la imputada –en la intimidad de su vivienda– no se deriva ningún elemento que permita atribuirle la finalidad de desarrollar un consumo que trascienda de sí misma, abarcando un número indeterminado de sujetos”.

“De este modo –enfatan los jueces– queda descartado el riesgo potencial para la salud pública que puede justificar la restricción al ámbito de privacidad individual que conlleva la intervención punitiva que regla la Ley 23.737.”

En el fallo, los jueces no se pronuncian sobre las propiedades terapéuticas de la marihuana, un tema sobre el que hay bibliografía a favor, “pero que no está científicamente acreditado”, según explicaron a *Página 12* fuentes judiciales vinculadas con el caso. Pero entendieron que el solo hecho de que una sustancia le permita a una persona superar un estado de dolor o sufrimiento, representa un beneficio para la salud de esa persona, aunque no haya mediado la opinión de un médico en su prescripción.

Los jueces, para eso, establecieron cuál es el límite entre el derecho a la salud individual y la preservación de la salud pública, que es el bien jurídico que, a su criterio, debería proteger la ley.

### **Argentina: Acusan a Bayer por los graves efectos de un medicamento para bajar el colesterol**

Editado de: Pedro Lipcovich, *Página 12* (Argentina), 6 de agosto de 2007

Entró en su tramo final en Buenos Aires un juicio inédito en el mundo: el que un particular entabló contra la multinacional farmacéutica Bayer por los efectos perjudiciales que, en 1998, le había causado el medicamento Lipobay (cerivastatina), contra el colesterol –que en 2001 fue retirado del mercado–: luego de tomarlo durante un mes, el paciente, de pronto, empezó a sufrir graves efectos adversos, entre ellos una enfermedad que prácticamente disuelve los músculos y lo dejó hasta hoy con discapacidad. Según el dictamen de los peritos oficiales en el juicio, “las alteraciones son atribuibles al consumo de Lipobay”. El peritaje, además, al comparar los prospectos del mismo medicamento en EE.UU. y en la Argentina, enumera una serie de graves efectos secundarios sobre los que allá se advertía, pero acá no. El juicio también involucra al médico que recetó el Lipobay, acusado de haberlo prescripto sin efectuar antes los análisis clínicos necesarios y sin intentar primero que la persona solucionara el problema, modificando su estilo de vida; el doctor, en cambio, le entregó una promoción del laboratorio para obtener una segunda caja gratis.

En octubre de 1998, Flavio Rein, que tenía 41 años, fue al médico a hacerse un chequeo. Los análisis indicaron que tenía elevado el colesterol. El doctor le indicó una dieta hipograsa, gimnasio y, todas las mañanas, una pastilla de Lipobay. Una mañana, cuando habían transcurrido 32 días, Rein se despertó mal: “No veía nada con el ojo izquierdo y, cuando quise pararme, las piernas no me sostenían”. Fue internado en una clínica, donde le diagnosticaron rhabdomiólisis. En esta enfermedad, por efecto de un tóxico – como puede serlo el monóxido de carbono o, llegado el caso, un medicamento–, las masas musculares del cuerpo literalmente se van disolviendo. Esto no solo lleva a crecientes grados de invalidez: las moléculas procedentes de la disgregación muscular dañan el riñón hasta causar insuficiencia renal.

Rein –que había practicado deportes toda su vida– estuvo casi cinco meses sin poder caminar. Hasta hoy tiene dificultades para movilizarse y fuertes dolores musculares. Perdió el 70% de la visión en uno de sus ojos. Según el perito oficial Adolfo Zutel, estos efectos son “reacciones adversas a la cerivastatina, ya que aparecieron dentro del mes de la ingesta de la misma y obligaron a la suspensión del tratamiento”.

En cuanto al médico que prescribió el Lipobay, la demanda de Rein afirma que omitió indicar a su paciente, antes de recetar nada, un cambio de hábitos alimentarios de hasta tres meses, y señala “la relación existente entre los laboratorios

medicinales y los galenos”, destacando que “se ofrecen ventajas económicas a los que recetan medicamentos de un determinado laboratorio”. La demanda incluye el “cheque” N° 12.381, emitido por Bayer y firmado por el médico, que este le entregó a Rein para que, luego de terminada la primera caja de Lipobay, pudiera recibir una segunda caja gratis, “como si fuera una promoción de figuritas”, observa la demanda. Rein no llegó a utilizar el “cheque” porque los efectos adversos se presentaron con la primera caja. La demanda también señala que el médico omitió efectuar controles médicos, especialmente hepáticos, durante la administración del fármaco.

Además, el dictamen del perito Zutel compara los prospectos del mismo producto en el país y en EE.UU.: en la Argentina “resulta insuficiente” y en EE.UU. “es amplia”. El prospecto de EE.UU., a diferencia del local, “indica con claridad que se deben realizar controles hepáticos, no solo previos, sino a las 8 y 12 semanas”; “comienza hablando de rhabdomiólisis e informa que la aparición de dolores y debilidad muscular se da en el 0,4% de los pacientes”; “dice que se debe suspender el fármaco en cualquier condición que predisponga a insuficiencia renal”; señala “efectos adversos” que el prospecto local omite como “pancreatitis, hepatitis crónica, necrosis hepática fulminante, alopecia, ginecomastia, pérdida de la libido, disfunción eréctil, progresión de cataratas, fiebre, cefalea, anorexia, hipertensión, angina de pecho, colitis, constipación, diarrea, úlcera duodenal, náusea, anemia, alteraciones de la vista” y otros; advierte además, a diferencia del prospecto de la Argentina, que “los efectos inhibidores sobre la fertilidad masculina no se han investigado en un número adecuado de hombres”.

Simultáneamente, a Rein se le desencadenó una disfunción de la glándula tiroidea, que hasta entonces no había traído problemas clínicos: el informe del perito advierte que “existe una estrecha relación entre hipotiroidismo, hipercolesterolemia y toxicidad por estatinas (es decir, no solo el retirado Lipobay sino muchos de los medicamentos en uso para bajar el colesterol): la asociación de hipotiroidismo y toxicidad muscular ha sido descrita en pacientes tratados con sinvastatina, cerivastatina y pravastatina”. El perito sostiene que “el tratamiento con Lipobay actuó como disparador para la alteración tiroidea que subsiste” y considera “inaceptable que en un prospecto no figure que la asociación de estatinas e hipotiroidismo aumenta la ya relativamente frecuente reacción adversa muscular ante las estatinas”. La otra perito oficial interviniente, Miriam Masticchio, advirtió también que “en la buena práctica médica se debe evaluar la función tiroidea antes de iniciar tratamiento medicamentoso con estatinas”.

### *“Arreglar”*

“Creo que este es el único caso en el mundo donde un juez está por dictaminar acerca del Lipobay”, señaló Patricia Venegas, abogada de Rein y profesora de Obligaciones Civiles en la Facultad de Derecho de la UBA. “La política de Bayer siempre fue ‘arreglar’ extrajudicialmente con los demandantes para impedir que sucediera lo que está pasando en este juicio: que se probara la relación causal entre el Lipobay y problemas de salud severos.”

Luciano Viglione –director de relaciones institucionales de Bayer– admitió que “a nivel internacional, este es el único juicio por el Lipobay del que yo tenga conocimiento: el señor Rein está en su derecho de acudir a los tribunales, y por nuestra parte solo hablaremos cuando la Justicia se expida”. El representante de la empresa precisó que “Bayer no ha reconocido ninguna relación causal entre el Lipobay y efectos adversos como los presentados en la demanda; lo que hizo solo fue retirar el medicamento del mercado”. El Lipobay –conocido en EE.UU. y otros países como Baycol– fue retirado mundialmente en 2001, luego de haberse registrado más de cien fallecimientos vinculados con su prescripción.

Flavio Rein, por su parte, contó que “hace unos años me quisieron ‘arreglar’ pero, como todavía no se había retirado el medicamento del mercado, no estaba en mi conciencia aceptar un dinero sabiendo que ese producto iba a seguir matando gente; yo le pedí a la persona del laboratorio que cambiaran el prospecto de la Argentina para que fuera igual al de EE.UU., pero no me hicieron caso. Entonces seguí adelante con las acciones y dormí tranquilo”.

Rein comentó que “a mi madre, que tiene 80 años, de nacimiento le falta un antebrazo, por un medicamento que había tomado mi abuela cuando estaba embarazada de ella. Son cosas que yo no quiero permitir”.

#### *El negocio es la variación cosmética*

Demasiadas veces el medicamento nuevo –y caro–, recetado por el doctor, es una “variación cosmética” de un remedio ya existente, y el producto más reciente es el más riesgoso, porque los efectos adversos de un medicamento sólo se conocen realmente cuando ya estuvo por lo menos dos años en el mercado. Así lo explicó a Página/12 un médico de una entidad que promueve el uso racional de los fármacos. En el caso del Lipobay (cerivastatina), retirado del mercado por sus efectos dañinos, “los riesgos que presenta son los mismos que los de las estatinas actualmente en el mercado, sólo que se registraban con más frecuencia”. Por eso, los medicamentos para bajar el colesterol “sólo deberían ser recetados a personas con antecedentes cardíacos o con factores de riesgo como la diabetes o la hipertensión”, advirtió el especialista.

“El caso del Lipobay es un claro ejemplo de los remedios que suelen denominarse me too, ‘yo también’: no son más que modificaciones de algún remedio ya probado; no agregan nada al arsenal terapéutico pero, en términos comerciales, le permiten al laboratorio poner en el mercado un producto nuevo con una patente nueva”, señaló Martín Urtasun, integrante de la comisión directiva de Gapurmed (Grupo Argentino para el Uso Racional de los Medicamentos, integrado por reconocidos médicos).

“Por eso –continuó Urtasun–, cuando aparece un fármaco me too la regla de oro de los médicos debería ser esperar por lo menos dos años antes de recetarlos [Nota de los editores: Public Citizen recomienda siete años, lo que nos parece una recomendación más segura]: para verificar que, por lo menos, sus condiciones de seguridad sean similares a las de los que ya están en el mercado. ¿Por qué recetar un nuevo medicamento, que además nunca es barato, cuando hay otro,

ya probado, que cumple la misma función? Los efectos adversos no se terminan de conocer hasta que ha pasado un tiempo de comercialización: cuando el producto sale a la venta, ha sido probado en unos pocos miles de personas, que además habían sido seleccionadas para que no tuvieran otras enfermedades además de las que ese fármaco trata. Cuando sale a la venta, lo toman muchas más personas sin ninguna restricción: por eso el perfil de efectos adversos sólo se completa cuando el remedio se ha vendido en gran escala.”

*P: Pero sólo podrá precisarse si otros lo recetan: ¿no sería mejor que este tipo de medicamentos no se admitiera en el mercado?*

R: Casi todas las naciones aceptan estos medicamentos y esto es cuestionable. Por detrás está la enorme presión del marketing. La renta del medicamento para el fabricante se produce en especial en los primeros años, mientras tiene cobertura de patente; cuando ésta vence y cualquiera puede fabricarlo, los precios caen.

*P: ¿Qué uso de medicamentos es el más adecuado para una persona que tiene alto el colesterol?*

R: Lo primero es tomar medidas no farmacológicas: lo ideal es controlar el colesterol con dieta y ejercicio. Si esto no da resultado y tratándose de personas que ya han tenido algún problema cardíaco, los fármacos para bajar el colesterol tienen un lugar claro y efectivo en el tratamiento: reducen un 30 o 40% el riesgo de sufrir un nuevo infarto. Para personas que nunca tuvieron un problema cardíaco, el tratamiento se plantea en la franja de mayor riesgo, donde el colesterol está muy alto y, sumándose factores como la hipertensión y la diabetes, el riesgo de un futuro infarto es importante. Pero, lamentablemente, uno termina viendo mujeres de 30 años, en las que el riesgo de infarto es casi inexistente, tratadas con medicación.

#### *Nota de los editores:*

- Se pueden encontrar los antecedentes de la cerivastatina y su retiro en: “Cerivastatina y casos de rhabdomiólisis” en Sección de Medicamentos Cuestionados del Boletín Fármacos 2001;4(3); “Bayer retira del mercado la cerivastatina” en Sección de Medicamentos Cuestionados del Boletín Fármacos 2001;4(4). O también consultar: “Retiro de la cerivastatina. Estatinas y Rhabdomiólisis”. Cañas M. Medicamentos y Salud, 2000;3(3):135-139, disponible en: [http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/medicamentosysalud/mysv3n3\\_canas\\_martin\\_ce\\_rivastatina.PDF](http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/medicamentosysalud/mysv3n3_canas_martin_ce_rivastatina.PDF)

#### **Honduras: La Justicia investiga el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) por medicamentos vencidos** Editado por Boletín Fármacos

El Presidente del Sindicato de Trabajadores del Instituto Hondureño de Seguridad Social (SITRAIHSS), Héctor Escoto, denunció que al menos unos 10 tipos de medicamentos se vencieron en el Almacén Central de ese centro y están solicitando que se haga una investigación para que se deduzcan responsabilidades a quienes hayan incurrido en ese delito.

Según el dirigente sindical, algunos de los medicamentos que le fueron notificados desde hace varios meses que están vencidos son ampicilina, amoxicilina, sepotaxina, amitacina y cenatamina. “Pero falta una importante cantidad que todavía no se ha conocido y lo estamos averiguando como sindicato para darlo a conocer para que se de una explicación” [1].

El tema de los medicamentos del IHSS ha creado una situación crítica en los últimos tiempos. En la actualidad, sólo hay un 35% a 40% de abastecimiento, lo que implica un perjuicio para los ciudadanos que son los que sufren al no encontrar su medicina, señaló Escoto.

Se conoció por una fuente ligada a la Comisión de Licitación de Medicamentos del IHSS, que el vencimiento de estos fármacos se debe a que se compraron en una cantidad muy alta y finalmente no fueron utilizados todos y luego en otra licitación volvieron a comprar de los mismos medicamentos. Hay una serie de medicamentos del cuadro básico a los que ya se les cumplió el período de vencimiento en este año, como insulina y claritromisina (anestésico), entre otros.

Daniel Durón, Secretario General de la Central General de Trabajadores (CGT) y también miembro del Comité de Transparencia en Compras del IHSS, expresó que la compra de medicamentos en la última licitación fue de más 300 millones de lempiras [casi US\$16 millones], con un trámite sumamente engorroso que tarda en realizarse hasta ocho meses para que se concluya un concurso de esta dimensión. “No es concebible que una licitación pública tarde tanto tiempo y luego hay que esperar cerca de un año para que sean adquiridos los medicamentos” [1].

#### *Inspecciones en IHSS e investigación judicial*

Juan Wilfredo Castellanos, comisionado regional de los Derechos Humanos, inspeccionó la farmacia del IHSS, para comprobar si hay en existencia medicamentos vencidos en esta institución.

El funcionario actuó a raíz de una denuncia interpuesta por un paciente, quien se quejó de que en el Seguro Social le entregaron un medicamento que estaba por vencerse. “El Comisionado Nacional de los Derechos Humanos tiene la obligación de verificar que los medicamentos estén en buen estado, además constatar si le da un trato amable a quienes usan los servicios de salud”, comentó Castellanos [2].

La Fiscalía de Derechos Humanos citará a funcionarios del IHSS para que expliquen por qué se dejó vencer una cantidad millonaria de medicamentos. “Citar a funcionarios y empleados para que rindan formal declaración ante la Fiscalía es una parte obligada de la investigación”, dijo el fiscal de Derechos Humanos, German Enamorado [3]. Entre los que serán citados está el director del IHSS, Efraín Bu, auditores, encargados del almacén de medicinas y personal auxiliar.

En la inspección efectuada en el almacén de medicinas del IHSS, los encargados explicaron a los fiscales que existe un proceso de depuración para incinerar los fármacos vencidos.

Mientras la fiscalía desarrolla sus investigaciones, la junta directiva del IHSS espera un informe del Director del Instituto donde se especifique la cantidad exacta de medicamentos vencidos y el valor al que ascienden. El funcionario explicó que en la actualidad se trabaja para poner en funcionamiento un programa de inventariado con el que se evite se sigan presentando este tipo de situaciones. Se calcula que el valor de las medicinas vencidas llega a los 6 millones de lempiras.

#### *Referencias:*

1. Dejaron vencer 10 tipos de medicinas en el Seguro, *La Tribuna* (Honduras), 10 de julio de 2007.
2. Norma Pineda, Inspeccionan el Seguro en busca de medicinas vencidas, *La Prensa* (Honduras), 11 de julio de 2007.
3. A declarar funcionarios por medicinas vencidas, *La Prensa* (Honduras), 18 de julio de 2007.

## Europa

### **España: Un juez desestima la tercera demanda de 127 mujeres que tomaron Agreal (veraliprida)**

*Terra Actualidad – EFE* (España), 14 de junio de 2007

El juzgado de primera instancia nº 13 de Barcelona ha desestimado la tercera demanda que presentaron 127 mujeres contra Sanofi Aventis por los efectos adversos del fármaco para la menopausia, Agreal (veraliprida), mientras que las dos interpuestas por otras afectadas fueron estimadas parcialmente.

En su sentencia, el juez absuelve a la farmacéutica de todas las pretensiones que las demandantes mantenían contra ella, a la que exigían indemnizaciones que sumaban €7,8 millones por los daños neurológicos que aseguran les provocó el medicamento contra la menopausia.

El fallo concluye que el fármaco “no es defectuoso en el sentido legal” y que el prospecto con el que se comercializó en España “es suficiente” para advertir de los posibles efectos secundarios del mismo. Pese a reconocer que el prospecto era “sucinto, escasamente informativo y poco comprensible para las pacientes”, el juez mantiene que ese formato “era el normalizado entonces, y habitual en todos los medicamentos del mercado”.

Además, en opinión del juez, ello no exime al médico o farmacéutico que lo receta “de conocer el medicamento para poder pautarlo o dar el consejo necesario a la paciente que debiera tomarlo”, ya que su obligación es tener en cuenta “posibles reacciones adversas y demás características farmacológicas”.

La sentencia sostiene también que no ha quedado acreditado que Agreal produzca síntomas ansiosos-depresivos o

síndrome de retirada, como alegaron las demandantes, y apunta a la posibilidad de que el fármaco enmascarara patologías de base de algunas de las mujeres que lo ingirieron.

El fallo recuerda un informe pericial que aseguraba que Agreal es un medicamento útil en el tratamiento de los sofocos producidos por la menopausia, si se siguen las pautas previstas, y que los efectos adversos que genera son reversibles, en contra de lo manifestado por las demandantes.

Las mujeres que presentaron la demanda afirmaban que el fármaco les había causado depresión, crisis de ansiedad, pérdida de memoria, temblores, dolores musculares y parálisis facial, hasta el punto de que algunas de ellas intentaron suicidarse.

El juez que admitió la primera de las demandas por los efectos de Agreal, presentada por 18 afectadas, obligó a la

farmacéutica a indemnizar a tres de ellas con cuantías no superiores a los €8.000.

En un segundo fallo, a raíz de las demandas interpuestas por otras seis afectadas, el juzgado de primera instancia nº 47 de Barcelona condenó a la empresa a pagar tres indemnizaciones que sumaban €115.300, al concluir que Agreal era un fármaco “defectuoso”.

*Nota de los editores:*

- Para más información, se recomienda consultar ediciones anteriores del Boletín Fármacos (BF): “Veraliprida (Agreal): Suspensión de su comercialización en España” en la Sección Advierten del BF 2005;8(3); “Veraliprida (Agreal): Normas en síndromes de retirada. España” en la Sección Advierten del BF 2005;8(5); “España: Demandas contra Sanofi-Aventis por su fármaco Agreal” en la Sección Ética y Derecho del BF 2006;9(4).

## Estados Unidos

### **El fabricante de OxyContin reconoce haber difundido información falsa**

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: El fabricante de OxyContin reconoce engaño al público, *Associated Press*, 10 de mayo de 2007; Meier B, In Guilty Plea, OxyContin Maker to Pay \$600 Million, *The New York Times* (EE.UU.), 10 de mayo de 2007; Meier B, Narcotic Maker Guilty of Deceit Over Marketing, *The New York Times* (EE.UU.) 11 de mayo de 2007; Silvia S. Simonetti, EE UU: Consumo récord de analgésicos, *Clarín* (Argentina) 21 de agosto de 2007.

La firma Purdue Pharma L.P., su presidente, el abogado principal y su ex director médico deberán pagar US\$634,5 millones en multas por haber afirmado que el medicamento OxyContin (oxicodona HCl) era menos adictivo y menos sujeto de abuso que otros analgésicos, señaló el fiscal John Brownlee. Purdue Pharma también ha convenido, entre otras cosas, la supervisión independiente de sus prácticas.

La declaración de culpabilidad, que se hizo bajo acuerdo, ayudó a resolver un caso nacional y se concretó dos días después de que la empresa, con sede en Stamford, Connecticut, acordó pagar US\$19,5 millones a 26 estados y al Distrito de Columbia para resolver algunas quejas en torno a que habrían animado a los médicos a prescribir excesivamente OxyContin.

Los agentes federales dijeron que los documentos internos de Purdue Pharma demuestran que antes de que el medicamento fuese lanzado al mercado, los funcionarios de la compañía ya reconocían que se iban a encontrar con una firme resistencia de los médicos a prescribirlo. Sabían que los médicos estaban preocupados por el potencial de un narcótico de alta potencia como OxyContin, del cual los pacientes podían hacer un uso abusivo o causarles adicción.

Los funcionarios de la compañía desarrollaron una campaña fraudulenta de comercialización diseñada para promover OxyContin como medicamento de liberación lenta que era menos propenso a tales problemas. El principio activo de OxyContin es oxicodona, un narcótico que se ha utilizado por muchos años. Pero a diferencia de otros medicamentos como el Percocet que contiene oxicodona junto con otros ingredientes, OxyContin es oxicodona pura, con una gran cantidad en cada tableta debido al diseño de liberación lenta.

Pero de acuerdo a los funcionarios federales, los representantes de ventas de Purdue mintieron a los médicos al disminuir en su promoción el potencial adictivo del OxyContin. Entre otras cosas, se permitió que los funcionarios de venta de la compañía inventaran sus propias evidencias científicas y las distribuyeran entre los médicos.

En una declaración, la compañía dijo: “Hace casi seis años algunos empleados hicieron, o le dijeron a otros empleados que hicieran, ciertas declaraciones sobre OxyContin a algunos profesionales de la salud que eran contrarias con la FDA -que aprobaba la prescripción de OxyContin con las advertencias expresas sobre los riesgos asociados a este medicamento. Esas declaraciones también violaban los reglamentos de la compañía que establecen que la información este sujeta a resultados de los estudios”. Finalmente, Purdue Pharma informó que se responsabilizaba por las acciones de sus empleados.

*Un estudio del uso de analgésicos*

Según un análisis que hizo la agencia Associated Press en base a estadísticas de la Drug Enforcement Agency, entre 1997 y 2005 la cantidad de los cinco analgésicos más importantes que se venden en los comercios minoristas aumentó un 90%.

En el 2005 en los comercios se compraron más de 100.000 kilos de codeína, morfina, oxicodona, hidrocodona y

meperidina. La oxycodona es la responsable de la mayoría de este aumento. El consumo de oxycodona aumentó cerca de seis veces entre 1997 y 2005.

*Nota del editor:* Se pueden consultar algunos antecedentes en el Boletín Fármacos (BF), como ser:

- “Productor de medicamentos advierte sobre abusos” en la Sección Ética y Derecho, BF 2004;7(1).
- “Un panel rechaza solicitudes para disminuir las ventas de un analgésico del que se abusa” en la Sección Ética y Derecho, BF 2004;7(1).
- “La FDA mejora la etiqueta de un medicamento abusado” en la Sección Medicamentos Cuestionados, BF 2002;5(1).
- “Un analgésico de acción lenta es responsable de sobredosis en EE.UU.” en la Sección Medicamentos Cuestionados, BF 2001;4(3).

### Los fabricantes farmacéuticos cortejan a los estudiantes de medicina

Traducido por Boletín Fármacos de: Chris Emery, Drugmakers woo med students, *Baltimore Times* (EE:UU.), 3 de junio de 2007.

Preocupa el aumento de promoción de medicamentos a futuros médicos.

Clarence Lam, estudiante de medicina, estaba encantado en el festín que una compañía farmacéutica patrocinó esta primavera en el exclusivo club de Capital Grille en Inner Harbor.

El menú de la noche consistió en un aperitivo de marisco, filete mignon como entrada y tarta de queso de postre. “Lo pagaron todo”, recordó Lam, de 26 años, estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad de Maryland. “Incluso pagaron el vino”.

Como otros fabricantes farmacéuticos, Novartis Pharmaceutical Co. paga por este tipo de eventos para cortejar a los médicos y promocionar sus productos entre los estudiantes de medicina como Lam. Cada vez es más preocupante esta táctica común de marketing en las facultades de medicina de Estado Unidos. Estudiantes de medicina y grupos de estudiantes han exigido mayores restricciones al acceso de la industria a los estudiantes de medicina del país.

La Association of American Medical Collegues ha creado un equipo especial encargado de investigar este asunto, y varias facultades han adoptado políticas que restringen dichas prácticas de marketing. Los rectores de la Universidad de Maryland y la Facultad de Medicina John Hopkins están considerando medidas similares.

Los expertos dicen que las compañías farmacéuticas se gastan unos US\$19.000 millones anuales en publicidad dirigida a médicos. Se desconoce la cantidad que se invierte en los médicos en formación, pero a menudo los estudiantes reciben pequeños regalos, almuerzos gratuitos e invitaciones a eventos pagados por las compañías farmacéuticas.

Algunas veces las invitaciones proceden de los mismos profesores que les enseñan.

Los críticos dicen que dicha exposición precoz a las ventajas del marketing genera médicos cuyas decisiones terapéuticas podrían verse contaminadas por información sesgada y por sus propios intereses económicos. Como ejemplo señalan casos muy comentados en los que las relaciones entre los médicos y la industria ponen en peligro la vida de los pacientes.

El mes pasado, Purdue Frederick Co., la compañía dueña del laboratorio que fabrica el analgésico OxyContin, admitió que engañaba a los médicos sobre las propiedades adictivas del fármaco. Un informe del año 2002 de la Drug Enforcement Administration identificó 146 fallecimientos por sobredosis de OxyContin [a].

The New York Times ha informado sobre médicos que recibieron millones de dólares por prescribir fármacos para la anemia, a pesar de las advertencias sobre la posibilidad de que estos fármacos acortasen la vida de los pacientes.

Las farmacéuticas dicen, en defensa de la industria, que estos casos son extremos y argumentan que la mayoría de los médicos y de las compañías siguen las reglas. Comentan que los representantes de las compañías proveen información importante sobre los fármacos y están suficientemente controlados por la industria y las normas federales.

Ken Jonson, vicepresidente del Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (Pharma), escribió el mes pasado en una declaración en respuesta a los casos del OxyContin y los fármacos antianémicos: “El marketing farmacéutico es uno de los métodos más importantes que poseen los profesionales sanitarios para recibir la información que necesitan para asegurar que las medicinas se utilizan de forma adecuada y de que los pacientes reciben un tratamiento seguro y efectivo.”

Los expertos también destacan que muchos de los grandes avances de la medicina se producen como resultado de la colaboración en investigación entre médicos y farmacéuticas. Algunos exponen que los médicos pueden ignorar la promoción exagerada y tomar decisiones imparciales en el momento de prescribir. Mientras tanto, las facultades de medicina y las organizaciones profesionales han comenzado a aplicar medidas para limitar el acceso de la industria a los estudiantes.

En un artículo publicado en enero en la revista *Journal of the American Medical Association*, un grupo de destacados estudiantes exigió a los centros médicos académicos, las facultades de medicina y los hospitales docentes asociados a ellas que tomen la iniciativa para eliminar los conflictos de interés entre los médicos y la industria farmacéutica. Exigieron a los centros académicos la adopción de medidas estrictas, como la prohibición de aceptar regalos y comidas gratuitas de los representantes de la industria.

Los investigadores sugieren que “el impulso de corresponder a incluso a pequeños regalos ejerce una

influencia poderosa sobre el comportamiento de las personas”.

También sostienen que las facultades de medicina deberían prohibir que los profesores, modelos para los estudiantes, acepten honorarios por conferencias como parte de las campañas de promoción de la industria. Los médicos pueden recibir cientos de dólares para promocionar un fármaco en tales eventos.

Desde la publicación del artículo, al menos siete facultades de medicina, como la Universidad de Pensilvania, Yale y Standford, han adoptado políticas más estrictas. Las políticas varían según la facultad pero siguen las sugerencias del artículo de la JAMA en cierto grado.

El pasado verano, la Association of American Medical Colleges (AAMC) formaron un grupo de trabajo para crear directrices para sus miembros.

“Muchas facultades de medicina están deliberando activamente”, dijo Dr. David Korn, vicepresidente superior de la AAMC para política de investigación.

Korn dijo que la AAMC probablemente no haría pública esas directrices hasta verano de 2008, debido a la falta de consenso entre los expertos.

También la American Medical Student Association está presionando para la instauración de restricciones más rigurosas. Esta asociación patrocina una campaña “sin fármacos” en la que recomiendan a los estudiantes que rechacen los regalos y las comidas gratuitas. “Las compañías farmacéuticas han hecho creer a las instituciones que las necesitan, pero pensamos que no es así”, dijo Justin Sanders, un estudiante de la Facultad de Medicina de la Universidad de Vermont y coordinador de la campaña.

*Falta de política en las facultades.* Según un informe publicado por la asociación de estudiantes el mes pasado, pocas facultades de medicina tienen políticas exhaustivas que limiten de forma estricta el acceso de la industria a los estudiantes.

La Universidad de Maryland y Hopkins tienen políticas para sus hospitales, que se extienden al profesorado y a los estudiantes que se forman en sus hospitales. Las facultades carecen de políticas exhaustivas al respecto, aunque los dirigentes de ambas instituciones manifiestan que están considerando nuevas normas.

Hopkins tiene varios grupos “examinando y evaluando los asuntos relacionados con los posibles conflictos de intereses”, dijo Dr. Todd Dorman, un anestesista del centro Hopkins que dirigió un grupo de trabajo que informó al decano de la facultad en marzo.

La Universidad de Maryland también contempla posibles cambios, dijo Dra. Nancy R. Lowitt, decano asociado para el desarrollo profesional. La facultad está “muy interesada” en el desarrollo de una política y aguarda las recomendaciones de la AAMC. “La clave es comprender qué relaciones (con

la industria) son válidas y cuáles comprometen nuestras decisiones”.

Mientras tanto, la industria farmacéutica continúa colmando a los estudiantes con comidas y baratijas.

A Sarah E. Sharfstein, de 31 años, le han ofrecido una variedad de artículos, aunque sólo acaba de terminar segundo curso en la Universidad de Maryland y pasa la mayor parte del tiempo en clase. En una clase sobre el diagnóstico de problemas neurológicos, un médico repartió martillos para reflejos gratis, por cortesía de una compañía farmacéutica.

“Nuestros profesores no tienen que contarnos sus relaciones económicas a nosotros o a sus pacientes”, dijo. “Por lo que no sabemos de dónde proceden”.

Sharfstein, presidenta de la división local de la asociación de estudiantes y hermana del comisionado de salud de Baltimore, Dr. Joshua Sharfstein, contrató a un ponente para hablar a los estudiantes sobre el tema en noviembre. “La única conferencia que hemos tenido en dos años sobre ética farmacéutica ha sido patrocinada por mí”, dijo.

En el tercer y cuarto año, los estudiantes permanecen a la sombra de los médicos y los residentes, recién licenciados que están comenzando a practicar la medicina. Los residentes tienen que participar en seminarios de formación continua médica, que a menudo son patrocinados por compañías farmacéuticas, que suministran un almuerzo gratis junto con la información de sus productos. A veces los estudiantes de medicina asisten a los seminarios, o al menos aparecen en la comida. También obtienen almuerzos patrocinados por la industria en las consultas de los médicos y en eventos promocionales en los restaurantes fuera del campus universitario.

Julia Skapik, de 28 años y estudiante de cuarto curso en Hopkins, es escéptica sobre la capacidad de los estudiantes de resistirse al marketing. Dijo que un profesor ofrece con regularidad almuerzos con sushi en su consulta. Te tomas 100 dólares de sushi y las compañías farmacéuticas lo pagan”, dijo.

El mismo doctor invitó a los estudiantes a una cena patrocinada por Pfizer, que promocionaba un medicamento para la esquizofrenia, Geodon. El profesor fue ponente en el evento.

“Fue una cena lujosa, de unas tres horas”, recordó Skapik. “Pensaba que era increíble que esto estuviera pasando y me preguntaba si yo era la única que pensaba que todo esto era raro”.

Dijo que se sentía incómoda aceptando comida gratis pero temía insultar a su profesor si rechazaba la oferta.

Ezana Azene, de 30 años y recién licenciada en Hopkins, dijo que “a veces los representantes de las compañías farmacéuticas dejaban caer los nombres de médicos doctores de prestigio”.

“Dirán que (el doctor) utiliza este fármaco casi exclusivamente”, dijo Azene, que va a comenzar una residencia en medicina interna en el Centro Médico de la Universidad de Maryland.

“Te pueden timar”, dijo. “Sólo te exponen los aspectos positivos de sus productos”.

Aun así, su experiencia general con los representantes de la industria ha sido positiva. “No puedes tratarlos como si fueran ogros”, añadió.

Es difícil estar al tanto de los nuevos medicamentos en el mercado, dijo Azene, por eso los representantes son una fuente importante de información.

Los médicos bien formados no se dejarán convencer por el marketing una vez comiencen a ejercer, dijo. “No me importa si el médico más importante del país prescribe un fármaco. Sólo lo utilizaré cuando considere que es adecuado. Muéstrenme los datos”, añadió.

Lam, de 26 años y estudiante de cuarto curso en la Universidad de Maryland, también ve obstáculos y promesas en las relaciones con la industria. Dijo que los doctores deberían aceptar la ayuda pero deberían permanecer escépticos.

“Las compañías farmacéuticas no son estúpidas”, dijo. “Ellos no realizarían todo este marketing si no obtuvieran algún beneficio. ¿Por qué otra razón se gastarían tanto dinero?”

Como Skapik, Lam dice que las cenas son inapropiadas pero que siente que sus mentores le presionan para asistir. Recuerda el nombre del medicamento antihipertensivo que Novartis promocionó en Capital Grille en marzo. “Era Diovan”, dijo. “Lo tengo en la cabeza, por eso de alguna forma funciona”.

#### *Nota de los editores:*

- Ver “EE.UU.: El fabricante de OxyContin reconoce haber difundido información falsa” en la Sección de Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

#### **Nuevos estudios sugieren la presencia de sesgo en los ensayos clínicos**

Traducido por Boletín Fármacos de: Robert Cohen, *New study suggests bias in drug trials, Newark Star-Ledger*, (EE.UU.), 4 de junio de 2007

A principios de junio, investigadores informaron que la afirmación de que algunos hipocolesterolemicos son mejores que otros podría estar más relacionado con la fuente de financiación del ensayo clínico que con la efectividad real del fármaco.

Un nuevo estudio publicado en la revista online con revisión de pares, *Public Library of Science Medicine* [a], contribuye al aumentar la preocupación por los sesgos que podría estar introduciendo la industria al informar sobre los resultados y

las conclusiones de los ensayos clínicos, especialmente debido al aumento de las investigaciones patrocinadas por los fabricantes farmacéuticos.

Los investigadores de la Universidad de California en San Francisco (UCSF) analizaron 95 ensayos clínicos patrocinados por la industria que tuvieron lugar entre 1999 y 2005 en los que se comparaba un fármaco para el colesterol con otro fármaco o con alternativas farmacológicas que no incluían el tratamiento con estatinas. Todos los estudios se realizaron tras la aprobación inicial de la FDA.

La UCSH halló que si los resultados favorecían al fármaco de estudio, era 20 veces más probable que el ensayo fuera financiado por el fabricante de la estatina. Y si las conclusiones o la interpretación de los resultados sobre las impresiones de los investigadores del estudio favorecían al fármaco del estudio, era 35 veces más probable que el ensayo fuera financiado por el fabricante de la estatina.

“Mucha gente está preocupada por el aumento de la proporción de ensayos clínicos que están patrocinados por la industria farmacéutica”, dijo Lisa Bero, profesora de farmacia clínica en la UCSF y autora principal del estudio.

“Los resultados de los ensayos clínicos tienen un impacto en la selección e inclusión de medicamentos en los formularios de las compañías de seguros de salud y por lo tanto influyen mucho en las prescripciones de los médicos”, dijo. “Si los resultados de un ensayo clínicos están determinados en gran medida por quién paga el ensayo, entonces no podemos conocer realmente qué fármaco es mejor”.

Un estudio anterior que analizó los ensayos clínicos post-comercialización patrocinados por la industria y en los que se comparaban fármacos antipsicóticos llegó a una conclusión similar.

Alan Goldhammer, vicepresidente de Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA), un grupo comercial destacado, comentó que “no estaba seguro del valor de leer los ensayos clínicos en los resúmenes y agregar muchos datos.”

Dijo que las compañías farmacéuticas buscan “realizar las preguntas adecuadas” y “respetar los resultados de los ensayos clínicos”.

En el caso de los estudios post-comercialización, una compañía no puede cambiar su prospecto o utilizar un estudio que compara su fármaco con un competidor con propósitos de mercado, a menos que el ensayo se realice de manera apropiada y obtenga la aprobación de la FDA. “Nuestras compañías se dedican a la realización de ensayos clínicos. Es una de las cosas que saben hacer”, dijo.

El estudio de la UCSF examinó los ensayos publicados que incluían siete estatinas diferentes y analizó la relación entre los resultados y factores como el diseño del estudio, el tamaño de la muestra, la profundidad y el tipo de análisis, así como la fuente de financiación.

El análisis incluyó estudios de los fármacos Zocor (simvastatina) de Merck, Pravachol (pravastatina) de Bristol-Myers Squibb, Lipitor (atorvastatina) de Pfizer, Lescol (fluvastatina) de Novartis, Crestor (rosuvastatina) de AstraZeneca, Menacor (lovastatina) de Merck, que ya no se encuentra a la venta, y Baycol (cerivastatina), un fármaco de Bayer que se retiró del mercado en el año 2001 debido a la presencia de efectos secundarios graves.

Los investigadores evaluaron un total de 192 estudios y basaron su análisis en 95 estudios que fueron patrocinados y financiados por compañías farmacéuticas. Aproximadamente un tercio de los 192 estudios no revelaron su fuente de financiación.

El estudio de la UCSF dijo que el error más importante en la mayoría de los ensayos era la falta de criterios de valoración de resultados, como infartos o mortalidad, los cuales se consideran mejores indicadores en el diseño de ensayos que criterios menos directos como los niveles lipídicos.

“La falta de criterios de valoración de resultados reales en estas comparaciones directas de fármacos es decepcionante ya que los estudios no nos proporcionan la mejor información que necesitamos para elegir una estatina u otra”, dijo Bero.

Los médicos dicen que el descenso de los niveles de colesterol LDL en sangre con estatinas reduce casi en un tercio el riesgo de padecer un infarto o un ACV. Las estatinas recaudaron unos US\$35.000 millones en todo el mundo el año pasado, casi US\$13.000 millones solo con Lipitor.

Bero destacó que el mercado de las estatinas es muy competitivo, “por eso es tan importante disponer de información válida para elegir entre una estatina u otra. Aquellos que eligen los fármacos que deben incluirse en un formulario terapéutico o en un plan de seguros deberían ser escépticos sobre estos tipos de ensayos”.

Los investigadores de San Francisco manifestaron que existe un número de factores que podrían explicar por qué los resultados tienden a favorecer al patrocinador del fármaco del ensayo. Las compañías farmacéuticas pueden financiar selectivamente aquellos ensayos que pueden producir con más probabilidad un resultado estadísticamente significativo al escoger una dosis inferior del fármaco comparativo. Además, los patrocinadores pueden haber escogido no hacer públicos aquellos resultados que no favorecen al fármaco que venden.

*Nota de los editores:*

- a. Refiere al siguiente artículo: Bero L et al., Factors associated with findings of Publisher trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others, *PLoS Med* 2007;4(6). La traducción de su abstract se puede consultar en la sección Ética y Derecho en este número del Boletín Fármacos.

### **La industria lucha contra la sustitución por genéricos en el tratamiento de la epilepsia**

Traducido por Boletín Fármacos de: Sarah Rubenstein, Industry fights switch to generics for epilepsy, *Wall Street Journal* (EE.UU.), 13 de julio de 2007.

En las legislaturas estatales de EE.UU., la Fundación para la Epilepsia ha estado haciendo campaña para promover proyectos de ley que dificulten a los farmacéuticos la sustitución de los antiepilépticos de marca por fármacos genéricos más baratos. Detrás de este esfuerzo están las compañías farmacéuticas – un signo de cómo la industria, desde siempre un potente cabildero en Washington, está progresivamente aumentando su presencia en los estados para alcanzar sus objetivos.

La Fundación, un grupo sin ánimo de lucro apoyado por la industria farmacéutica, argumenta que la administración de genéricos podría causar ataques epilépticos peligrosos. La FDA dice que no se han presentado pruebas claras al respecto y cree que cada genérico es equivalente al fármaco de marca comercial que copia.

Se espera que cuatro fármacos de marcas comerciales importantes que se emplean para el tratamiento de la epilepsia pierdan la patente y tengan que afrontar la competencia de los fármacos genéricos entre el 2008 y el 2010. El año pasado, estos cuatro fármacos generaron US\$5.000 millones en ventas en EE.UU., según datos de la consultora especializada en el sector salud IMS Health, lo que significa que la legislación estatal tendría un impacto significativo en los ingresos de estas industrias. Parte de esta cifra incluye las ventas de fármacos para otras enfermedades. Los fármacos genéricos son el epicentro de los esfuerzos para frenar el crecimiento de la factura farmacéutica en EE.UU. que alcanzó los US\$270.000 millones en 2006.

Cuando un médico prescribe un fármaco de marca comercial, la mayoría de los estados permiten que los farmacéuticos dispensen, de forma automática, un genérico considerado como equivalente por la FDA. La legislación para el tratamiento de la epilepsia podría llegar a convertirse en una excepción a la regla, ya que muchos de los proyectos de ley exigen la aprobación explícita del médico antes de que se pueda hacer el cambio. El estado de Tennessee ha aprobado una versión más suave, se requiere la notificación al médico pero no su consentimiento. Aproximadamente otros 25 estados consideraron durante el año pasado alguna forma de restricción a la ley vigente.

Este no es el único tema de salud que se ha discutido principalmente a nivel estatal. En este mismo año, Merck & Co. presionó a los estados para que uno de los requisitos de ingreso a las escuelas fuera que las chicas preadolescentes se vacunasen contra el cáncer cervical. Merck dejó de ejercer presión directa en febrero, pero un grupo de legisladoras estatales que han recibido fondos del fabricante siguen presionando para que se cambien las leyes.

A menudo los estados actúan más rápido que el Congreso, dijo Jan Faiks, que dirige la política estatal para Pharmaceutical Research and Manufacturers of America

(PhRMA), la asociación comercial de la industria farmacéutica. La legislatura estatal puede pasar “de una idea a la firma del gobernador en 90 días, a veces incluso menos”, comentó. “Así que lo más rápido es actuar en los estados”. Las contribuciones de la industria farmacéutica y sus empleados a las campañas de los candidatos estatales han aumentado de unos US\$4,6 millones en 2000 a aproximadamente US\$8,8 millones en 2006, de acuerdo con los datos del National Institute on Money in State Politics. Según el Center for Public Integrity, la industria farmacéutica se gastó más de US\$44 millones en *cabildeo* en los estados en 2003 y 2004, los últimos años de los que se disponen de cifras.

En las legislaturas estatales, al igual que en el Congreso, es frecuente que la industria farmacéutica reclute grupos sin ánimo de lucro que trabajan en temas de salud y a organizaciones de pacientes para que les ayuden a promover su agenda.

En el caso de la epilepsia, son las filiales estatales de la Fundación Nacional para la Epilepsia, más que las propias compañías, las que han ejercido mayor presión entre los legisladores. La fundación y sus filiales reciben fondos de los productores de antiépiléticos. Según su informe anual, GlaxoSmithKline PLC y UCB SA donaron entre US\$500.000 y US\$999.999 cada uno en 2006 a la Fundación Nacional. Abbott Laboratories y una unidad de Johnson&Johnson contribuyeron entre US\$100.000 y US\$499.999 cada uno. Representantes de las cuatro compañías forman parte del comité directivo de la fundación, así como el director de PhRMA: Billy Tauzin.

La fundación y sus filiales tuvieron unos ingresos aproximados de US\$77 millones en 2005, de los cuales unos US\$48 millones procedieron de becas estatales y federales. La fundación argumenta que la diversificación de sus fuentes de financiación les protege de las influencias inadecuadas de las compañías farmacéuticas, y que los miembros del comité de dirección que trabajan para la industria no participan en las discusiones sobre la sustitución por genéricos. Los dirigentes de la fundación señalan que, en general, los proyectos de ley requerirían que las modificaciones al tratamiento, incluyendo la sustitución de una marca comercial por un genérico, fueran aprobadas por un médico.

“Estamos hablando de vidas humanas y no de opciones de compra o del valor de acciones y cómo esto afectaría las ganancias de las compañías. Resultaría insultante para nosotros discutir esto”, dijo Sindi Rosales, directora de la filial de Texas, uno de los estados que consideraron cambios en la legislación durante este año. También dijo que las compañías farmacéuticas son “socios fabulosos” y que “han sido de una ayuda extraordinaria” en varias áreas, y que sin embargo dejan que la fundación tome sus propias decisiones.

Los ejecutivos de las compañías, por su parte, dicen que su papel como lobbistas fue limitado y que los proyectos de ley fueron principalmente iniciativa de la fundación, aunque saben que en algunos casos se involucraron representantes de la industria.

Los ejecutivos dicen que el objetivo de estas actividades es proteger la salud de los pacientes. “Nuestro interés no es egoísta al defender nuestros propios productos”, dijo Richard Denness, vicepresidente de la belga UCB. “Es una preocupación real en las mentes de los prescriptores... En el esquema de este tipo de cosas, todo lo que se necesita es que ocurra un evento trágico en uno o dos pacientes”.

A finales de la década de los 90, la Fundación Nacional para la Epilepsia, con sede en Landover, Maryland, comenzó a preocuparse por informes anecdóticos sobre pacientes que sufrieron ataques epilépticos y efectos secundarios tras un cambio en el tratamiento con fármacos antiépiléticos. Algunos de los episodios se produjeron en pacientes que pasaron de un fármaco de marca comercial a un genérico. También preocupaban los casos de pacientes que pasaron de una versión genérica de un fármaco a otra versión genérica del mismo fármaco.

Cuando la FDA aprueba la utilización de un fármaco genérico, requiere a los fabricantes que demuestren que sus copias aportan una cantidad similar de ingrediente activo al torrente sanguíneo que el fármaco original. Sin embargo, la FDA no exige una equivalencia exacta; eso supondría un obstáculo imposible de flanquear, pues siempre existe una ligera variación en la forma en que diferentes individuos absorben el fármaco. La fundación teorizó que algunos fármacos genéricos tenían diferencias significativas con respecto a las marcas comerciales. Esta diferencia, postuló, significa que los pacientes van a tener una cantidad inferior o superior del fármaco en la sangre, lo que puede provocar en algunos de ellos la aparición de ataques epilépticos o efectos secundarios. Los directivos de la fundación expusieron la idea en una reunión con la FDA que tuvo lugar en 1999.

La respuesta de la FDA fue: “Muestren los datos”, recordó Sandy Finucane, que supervisa la política estatal y federal para la fundación. La FDA, indiferente ante los datos, se mantuvo firme en su posición de que la diferencia era demasiado pequeña para tener un impacto tangible en los pacientes. Para demostrar que los ataques epilépticos son consecuencia directa del cambio, habría sido necesaria la realización de un ensayo clínico de gran tamaño para obtener el tipo de evidencias que la FDA necesita, dijo Finucane. La fundación pensó que sería difícil inscribir pacientes en un ensayo de este tipo y que los costes eran totalmente prohibitivos, dijo Finucane. La fundación no ha presionado sobre este asunto durante años, más allá de haber hecho declaraciones políticas y haber fomentado, entre pacientes y médicos, la notificación de problemas a la FDA.

A principios de 2006, surgió nuevamente el asunto cuando en Illinois se propuso legislación que requería la autorización del médico para sustituir el medicamento. Ése es el estado sede de Abbott Laboratories, que fabrica Depakote, un fármaco antiépilético líder que deberá enfrentar la competición de los genéricos en el próximo año. El proyecto de ley fue aprobado, pero se suavizaron los términos. Un directivo de la Fundación para la Epilepsia en Illinois manifestó que Abbott financió actividades de intimidación para que se aprobase un proyecto de ley más estricto que se estuvo considerando este año, pero que

finalmente no se aprobó. Abbott dijo que apoya algunas de las iniciativas de la fundación pero rechazó dar más detalles.

En mayo de 2006, la Fundación Nacional para la Epilepsia concertó un encuentro de expertos médicos para examinar la cuestión. El comité identificó la falta de estudios válidos que demostraran problemas al cambiar de fármaco, dijo su presidente, Steven Schachter, neurólogo de la Facultad de Medicina de Harvard. No obstante, recomendó a los médicos que aprobasen explícitamente los cambios, citando los informes anecdóticos de ataques epilépticos y la peligrosidad de los mismos.

El otoño pasado, la Academia Americana de Neurología realizó una declaración con una recomendación similar. La Academia manifiesta que recibe financiación de los fabricantes para los programas de formación pero no para el desarrollo de pautas clínicas.

En un encuentro en septiembre de 2006, la Fundación Nacional comunicó a sus filiales que si querían presionar para que se aprobase legislación para regular los cambios de medicación, la fundación proporcionaría modelos de propuestas de leyes y apoyo, dijo Finucane. También les dijo que "se mantuvieran independientes de cualquier compañía que pudiera estar interesada en el asunto". Los más de 50 grupos afiliados actúan de forma autónoma.

La promotora de un proyecto de ley en Georgia, la republicana Charlice Byrd, manifestó que la primera persona que trató con ella el asunto de los cambios de fármacos antiepilépticos fue un directivo de UCB. La compañía belga fabrica el antiepiléptico Keppra. Byrd dice que se mostró comprensible porque su madre tuvo epilepsia.

Charlotte Thompson, que desde septiembre de 2006 es directora ejecutiva de la filial de la fundación en Georgia, dijo que supo del proyecto de ley tras escucharlo de UCB. "Cuando nos enteramos de que (Byrd) había presentado el proyecto, examinamos y estudiamos los datos disponibles, y "nos subimos al carro", dijo Thompson. Seis lobbistas de tres compañías formaron un comité creado por la Fundación Nacional para la Epilepsia para trabajar sobre el proceso legislativo, dijo.

Byrd comentó que varios miembros de compañías farmacéuticas ofrecieron su apoyo. El enviado de Abbott, Guy Mosier "fue de gran ayuda educando a los legisladores sobre la importancia del asunto y promoviendo que el objetivo de esta parte de la legislación era únicamente proteger a los pacientes", dijo Byrd. Mosier no quiso hacer comentarios al respecto.

Byrd presentó el proyecto de ley en Cámara Baja de Georgia en enero de 2007. En la vista del 7 de febrero del comité salud de la Cámara, Lasa Joiner, directora ejecutiva de la Asociación de Psiquiatría de Georgia, testificó a su favor. Joiner era en ese momento parte del grupo de presión de Glaxo, hecho que no mencionó en la vista. En una entrevista, dijo que no desveló sus lazos con la compañía Glaxo porque la compañía no le había pedido intervenir a favor del proyecto de ley. Dos días después, los pacientes con epilepsia y sus padres visitaron las oficinas de los

legisladores para solicitarles el apoyo al proyecto de ley. Ms. Thompson dijo que los lobbistas de las farmacéuticas acompañaron a los visitantes.

Kimberly Oviedo reveló que su hija de 6 años sufrió ataques epilépticos el año anterior tras haber cambiado a una versión genérica del antiepiléptico Zonegran. Dijo que apoyaba el proyecto de ley porque "no quería que ninguna otra persona tuviera que pasar por lo mismo que hemos pasado con nuestros hijos". Oviedo también tiene un hijo epiléptico.

El proyecto de ley fue aprobado por la Cámara Baja de Georgia por 161-0 votos el 28 de febrero de 2007, pero se paralizó en el Senado después de que grupos de representantes de farmacéuticos y de fabricantes de genéricos manifestaran su franca oposición en la Cámara. A menudo las farmacias obtienen mayores márgenes de beneficios con la venta de genéricos que cuando venden fármacos de marcas comerciales.

Thompson dijo que la Fundación planea un encuentro con el presidente del Senado de Georgia este verano para intentar obtener su apoyo para el próximo periodo.

En Texas, filiales de la Fundación para la Epilepsia decidieron acercarse a un directivo de Abbott tras decidir que presionarían para que se aprobase un proyecto de ley, dijo Rosales, la directora de uno de los grupos afiliados. Abbott y otras farmacéuticas ayudaron a financiar el cabildeo de la fundación en Texas, dijo.

Rosales, cuya hija solía tener ataques epilépticos, dijo que le preocupaba el proyecto de ley pero también que la percibieran como una "portavoz de la industria farmacéutica". No obstante, contrató los servicios de Santos Alliances, una firma que también representa PhRMA, para presionar en nombre del grupo. Rosales dijo que resultaba difícil encontrar un representante sobre asuntos relacionados con la salud que no trabajase también para la industria farmacéutica. Frank Santos, director de la firma contratada, dijo que PhRMA "no estaba involucrada de ninguna forma" con el proyecto de ley.

En una vista en marzo en el Senado de Texas, Ron Hartmann, un representante de un fabricante de genéricos que es propiedad de la suiza Novartis AG, testificó contra el proyecto de ley. Dijo que sospechaba que el proyecto de ley estuviera "menos centrado en los ciudadanos de Texas que en proteger la cuota de mercado de unas cuantas fármacos de marca comercial que iban a perder su protección de patente en unos pocos años".

El senador Kyle Janek, promotor del proyecto de ley, respondió que Hartmann había "puesto en duda sus motivaciones", y añadió que, si Hartmann se "abstuviera de hacerlo", entonces él se abstendría de calificar a Hartmann como un "cómplice de alto precio". Hartmann se disculpó. En 2006, el senador Janek recibió unos US\$19.000 en contribuciones de campaña procedentes de los fabricantes farmacéuticos. Dijo que promovía el proyecto de ley porque era lo mejor para los intereses de los pacientes.

El proyecto de ley fue aprobado por el Senado del estado en abril de 2007, pero no fue aprobado por la cámara de representantes tras un debate en su comité de salud. Tres de los miembros del comité comentaron en entrevistas posteriores que eran escépticos sobre el proyecto de ley porque pensaban que había sido impulsado por las compañías farmacéuticas. Los grupos de presión de los fabricantes de genéricos y los farmacéuticos se opusieron al proyecto de forma considerable.

Mientras tanto, algunos médicos están presionando para que se realice un estudio que resuelva las dudas sobre el asunto. Michel Berg, neurólogo y presidente del grupo del trabajo de la Sociedad Americana de la Epilepsia que examina el cambio de tratamientos, ha comenzado a tratar con la FDA sobre qué tipo de ensayo sería necesario. Por ahora, Gary Buehler, director de la oficina de la FDA para fármacos genéricos, dice que la FDA se muestra escéptica acerca de que el cambio de fármaco pueda provocar ataques epilépticos. “La única forma de clarificar este asunto es a través de un buen estudio”, dijo Buehler.

#### **Exelon (rivastigmina): Acusan a Novartis por afirmaciones falsas sobre su eficacia**

Resumida de: *EFE*, 14 de agosto de 2007

La FDA acusó a la empresa farmacéutica Novartis de hacer afirmaciones falsas sobre la eficacia y riesgos de su medicamento Exelon (rivastigmina) prescrito contra el mal de Alzheimer, informó el organismo.

En una carta fechada el 8 de agosto, la FDA pidió a Novartis que corrija esas afirmaciones (disponible en: [http://www.fda.gov/cder/warn/2007/Exelon\\_wl.pdf](http://www.fda.gov/cder/warn/2007/Exelon_wl.pdf)). “Desde una perspectiva de sanidad pública estas violaciones son una preocupación porque sugieren que Exelon es más seguro o efectivo que lo que se ha demostrado”, indicó en la carta. En la misiva la FDA agregó que Novartis a su vez alienta el uso de Exelon en circunstancias que no son aquellas en las que se ha demostrado que es segura y efectiva.

Una portavoz de Novartis dijo que la firma analiza la carta y que responderá como se le pidió el 22 de agosto. “Tomaremos las medidas necesarias para garantizar que todos nuestros materiales de promoción cumplan plenamente con las normas de la FDA”, agregó.

#### **Abelcet (anfotericina B): Advertencia a Enzon por propaganda engañosa**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Enzon Warned for ‘Misleading’ Advertising, *FDA News.com* (EE.UU.), 8 de junio 2007

La FDA ha pedido a Enzon que retire un anuncio que la agencia considera engañoso sobre el antifúngico Abelcet (anfotericina B). Según una carta que la FDA envió al director ejecutivo de Enzon, Jeffrey Buchalter, el 21 de mayo, el anuncio de la compañía exagera los beneficios del producto, dice que es superior a otros sin que esto se haya comprobado, y da una impresión equivocada de la efectividad del medicamento. La FDA solicitó que la compañía:

- Envíe una respuesta por escrito indicando si piensa retirar el anuncio
- Haga una lista de todos los materiales que utilizan para promover a Abelcet y que violan las normas
- Describa sus planes para discontinuar el uso de estos materiales y diseminar información verdadera, no engañosa y completa.

*Nota de los editores:* La carta puede obtenerse en [www.fda.gov/cder/warn/2007/Abelcet\\_wl.pdf](http://www.fda.gov/cder/warn/2007/Abelcet_wl.pdf)

#### **En Nevada una ley exige que las compañías adopten un código de conducta para la promoción**

Traducido por Boletín Fármacos de: Powell BF, New Nevada Law Requires Companies to Adopt a Marketing Code of Conduct, *FDA Law blog* (EE.UU.)

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

#### **La Asamblea de Nueva York aprueba la propuesta de ley sobre la transparencia de los gestores de programas de beneficios farmacéuticos (PBMs)**

Traducido por Boletín Fármacos: New York: PBM Transparency Bill Unanimously Passes Assembly, Nota de prensa de la oficina del Congresista Richard Gottfried, 7 de junio de 2007

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

## Asia

#### **China: Condenan a muerte a otra autoridad de la agencia de medicamentos**

Editado por Boletín Fármacos de: Condenado a muerte otro mandatario de la agencia del medicamento china, *EFE / El Mundo* (España), 6 de julio de 2007; Débora Altit, Ejecutado el ex director de la agencia del medicamento

china, condenado por aprobar fármacos adulterados, *Europa Press* (España), 10 de julio de 2007; Las autoridades chinas ejecutaron hoy al que fuera director, *Infobae* (Argentina), 10 de julio de 2007; Abid Islam, China-EE.UU: Aliviando tensiones por normas de calidad, *Inter Press Service* (EE.UU.), 6 de agosto de 2007

Dentro de la cruzada que el gobierno chino está intentando llevar a cabo contra la proliferación de medicamentos falsos en su territorio y a raíz de varios incidentes de seguridad sanitaria que han traspasado sus fronteras, ha sido condenado a muerte otro funcionario. Se trata de Cao Wenzhuang, ex director del departamento de registro de medicamentos, dependiente de la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos (SFDA).

Cao se convirtió así en el segundo funcionario sentenciado a la pena capital en este año. Zheng Xiaoyu, quien se desempeñó como director de la agencia del medicamento entre los años 1998 y 2005, fue ejecutado el 10 de julio tras haber sido condenado por recibir regalos y dinero y por abandono de sus obligaciones durante su mandato [a].

Cao Wenzhuang ha sido hallado culpable de aceptar sobornos y de negligencia por el Tribunal Popular Intermedio N° 1 de Pekín, según ha informado la agencia oficial de noticias Xinhua. El tribunal descubrió que Cao había aceptado más de US\$315.700 y señaló que el condenado había “buscado beneficios” de dos compañías farmacéuticas mediante la aprobación de sus medicamentos y equipos mientras ejerció su cargo entre 2003 y 2005.

Cao ha sido condenado a muerte con posibilidad de conmutación, si en los próximos dos años muestra arrepentimiento y buena conducta, por el cargo de sobornos, y además tendrá que cumplir siete años por negligencia en el cumplimiento de sus responsabilidades. Todas sus propiedades han sido confiscadas por las autoridades y quedará privado de sus derechos políticos de por vida, según el veredicto.

La sentencia a muerte de Zheng Xiaoyu también podía haberse visto reducida si prosperaban los recursos interpuestos. Sin embargo, el Tribunal Popular Supremo, encargado de revisar la condena, concluyó que “Las pruebas eran suficientes y la pena a muerte adecuada”. “La negligencia de Zheng ha socavado la eficacia de los controles de fármacos en China, al poner en peligro la vida y la salud pública y causado un impacto social muy negativo”, reza en su sentencia el Tribunal.

#### *Otras medidas del gobierno*

“Los pocos funcionarios corruptos [de la SFDA] son la vergüenza de todo el sistema, y los escándalos han revelado algunos problemas muy graves”, declaró la portavoz de la

agencia, Yan Jiangying, en una rueda de prensa organizada por la SFDA como parte de una campaña para mejorar imagen”. “Deberíamos reflexionar seriamente y aprender la lección”, agregó la portavoz, que insistió sin embargo que China es un país en vías de desarrollo, y por tanto, con unos cimientos en el campo de la salud pública creados tarde y mal.

Sun Xianze, director del departamento de coordinación de seguridad de la SFDA, aseguró que el país tiene que solucionar estos problemas para evitar el grave riesgo de perjuicio para la credibilidad de China en el mercado global. Sun reconoció que estos accidentes “no sólo afectan al sano desarrollo de la industria, sino que también tienen un impacto en la economía y la estabilidad social”.

Por este motivo, el Gobierno chino está reforzando los controles de calidad y seguridad en alimentación y fármacos. El año pasado esta administración rechazó las licencias de producción de 5 farmacéuticas, retiró 128 certificados de producción y rechazó 1.437 solicitudes de licencia para empresas que no cumplieran con los “requisitos técnicos”.

A fines del mes de julio, funcionarios estadounidenses viajaron a Beijing, donde firmaron un acuerdo inicial para reforzar las normas de seguridad y asegurar el cumplimiento de las mismas, informó la agencia estatal de noticias china Xinhua. Todavía no se conocen los detalles del texto acordado entre los altos funcionarios del Ministerio de Salud y la Administración de Medicamentos y la FDA.

Los dos países buscan “incrementar la cooperación y el intercambio de información” en temas de seguridad alimentaria y de medicamentos, dijo el ministro de Salud de EE.UU., Mike Leavitt, en una declaración previa a la firma del acuerdo. También, “y a pedido de las autoridades chinas, mejorar la capacidad técnica de los entes reguladores de ese país para asegurar que sus exportaciones se ajusten a las normas de calidad estadounidenses”, agregó el funcionario estadounidense.

#### *Nota de los editores:*

- a. “China: Condenan a muerte el ex director de medicamentos” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2007;10(3).

## Generales

### **La publicidad de fármacos cambia para ganarse al médico y al paciente**

Editado por Boletín Fármacos de: Isabel Perancho, La publicidad de fármacos se renueva para ganarse al médico, *El Mundo* (España), 31 de marzo de 2007; El marketing DTC se mueve on-line, *PM Farma*, 19 de julio de 2007.

Tanto en el caso de tener que captar la atención del médico o del paciente, los formatos clásicos de los anuncios farmacéuticos están cambiando. Se recurre a “creativos” o

agentes publicitarios que tratan a los medicamentos como cualquier otro bien de gran consumo, buscan “modernizar la estética”, que no sea “aburrido” el mensaje y apelan al aspecto emocional del profesional de la salud; estudian en detalle si dirigen sus mensajes a los médicos o las médicas; e invierten recursos en nuevas tecnologías y “campañas de educación” para llegar a los potenciales consumidores.

Para los anuncios de medicamentos las agencias están recurriendo a agentes publicitarios y trucos del gran

consumo para “enganchar” a los prescriptores. En 15 segundos tienen que captar la atención y convencer, pues ese es el tiempo que dedica un lector a ver un anuncio en un periódico o una revista. Y el mismo que destina un médico a observar el mensaje publicitario de un laboratorio farmacéutico que pugna para que su producto le resulte atrayente y lo elija a la hora de extender una receta.

Según Javier Agudo, director general creativo en España de la agencia Ogilvy Healthworld, “los médicos se comportan como cualquier consumidor. En su elección, además de un componente racional, hay otro emocional. La comunicación científica no es el único estímulo”. Esta idea ha propiciado un cambio radical en la publicidad de medicamentos dirigida a este colectivo, un terreno tradicionalmente “aburrido” para la mayoría de los creativos, que huían de este sector. “Pensaban que era muy rígido”, reconoce Agudo. Hace 10 años los anuncios se limitaban a mostrar la caja del producto con un mensaje sobre su eficacia. “No había concepto creativo ni estrategia”, agrega.

Las cosas han cambiado. Hoy un antihistamínico que se disuelve en la lengua sin necesidad de acompañarlo de un vaso de agua se vende a través de la imagen de una sonriente pareja que se divierte en un carrusel. 'Sácale la lengua a la alergia', reza el anuncio, mientras el chico de la foto hace lo propio. O un atractivo “cuarentón” se asoma, también sonriente, a una revista médica para recomendar un antiepiléptico bajo la leyenda 'La última crisis que recuerda es la de los 40.'

Las agencias están aplicando los trucos que emplean para vender productos de gran consumo y reclutando profesionales de ese campo con el fin de dinamizar sus anuncios. La diferencia es que, debido a las restricciones que la normativa impone a la publicidad de este tipo de productos, “no puede ser tan agresiva y se basa en una creatividad más inteligente”, señala Javier Jato, director creativo ejecutivo de McCANN Healthcare.

“Hay que ser brillante en la ejecución pero sutil en la concepción. Aquí te diriges a un consumidor informado y exigente. No puedes mentir”, añade. Para Alberto Rosa, director creativo de ENE Publicidad, otros factores han favorecido que los anuncios médicos hayan tardado más en modernizar su estética y lenguaje. “La evolución ha sido más rápida en otros sectores por el simple hecho de que pueden publicitar sus productos en muchos medios. Aquí no podemos anunciar medicamentos de receta al público, así que sólo disponemos de las revistas y eventos profesionales para dirigirnos al médico. Eso cierra el camino a la creatividad”.

#### *Feminización*

El sexo es otro elemento que ha propiciado cambios. La feminización de la profesión médica es un hecho. La mayoría de los médicos son mujeres. “Ahora, si introducimos una imagen de un médico pensamos mucho si utilizar la de un hombre o una mujer y se suele poner mujeres como ejemplo”, dice Agudo.

Los creativos opinan que el factor femenino no ha influido en la estética ni en el mensaje, aunque Jato subraya que ellas son más receptivas a la publicidad: “Están más acostumbradas a los anuncios de las revistas, el hombre está habituado a una comunicación más árida”.

Pero, ¿tiene realmente un anuncio el poder de influir en la prescripción? Rosa opina que la respuesta es positiva “si puedes mostrar la diferencia respecto a otros, impactar y dejar claro el mensaje del producto. También sirve para que el fármaco sea fácilmente reconocido por una imagen gráfica o una leyenda”.

En todo caso, los anuncios no suelen ir solos, sino aderezados con potentes campañas de comunicación global que repiten el mensaje en los congresos médicos o a través de la visita comercial en las consultas. Estas otras herramientas de marketing también se han modernizado e incorporado el atractivo de las nuevas tecnologías para encandilar a la audiencia de bata blanca.

#### *Medios on-line para llegar a los consumidores*

Los fabricantes también están aprovechando los medios on-line para crear relaciones con los consumidores y están economizando la difusión tradicional y los medios escritos para promover los fármacos en forma directa a los consumidores, de acuerdo a la última Investigación de Chequeo de la Industria DTC de Cegedim Dendrite.

“La industria farmacéutica americana está utilizando tecnología para crear un mejor diálogo proactivo con los consumidores”, ha afirmado Carl Cohen, Presidente de soluciones de marketing para Cegedim Dendrite, que promueve servicios y productos de tecnología al sector farmacéutico global.

De acuerdo a la investigación anual, las compañías farmacéuticas en 2007 incrementarán su gasto en actividades on-line tales como sitios web, búsqueda de “engine marketing” y correo electrónico. Además, para alentar a los pacientes a que tomen sus medicinas -tanto inicialmente como a largo plazo- las compañías están confiando más en programas educacionales en farmacias y oficinas de los médicos y boletines informativos. Al mismo tiempo, la televisión nacional, publicidad de TV, radio y correspondencia directa encabezarán la lista de un menor gasto.

“El crecimiento continuo de la tecnología y los medios on-line para crear y sostener relaciones con los consumidores, junto con la baja en la publicidad masiva tradicional de marketing” dice Cohen “confirma que las compañías farmacéuticas pueden utilizar medios alternativos para enfrentar efectivamente el impacto de un mayor costo de publicidad general y con resultados más rápidos. Al mismo tiempo, la industria farmacéutica está utilizando nuevas propuestas para ayudar a los pacientes a cumplir con tomar sus prescripciones”.

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

### **Traficantes de Salud. Cómo nos venden medicamentos peligrosos y juegan con la enfermedad**

Miguel Jara

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 320, Editorial: Icaria, Barcelona - Colección Antrazyt, Precio: €30,00

Miguel Jara es un periodista investigador que se ha especializado en temas de salud y ecología. Con *Traficantes en Salud*, Jara ha puesto a disposición del público un libro bien documentado sobre el rol de la industria farmacéutica en el uso y abuso de los medicamentos que consumimos, un aspecto poco conocido en el mundo hispano parlante.

La mayoría nos acercamos a los medicamentos como si fueran pastillas o gotas mágicas que en un espacio breve de tiempo restauran nuestra salud, nos facilitan la digestión después de una comida suculenta, nos permiten dormir a pleno pulmón a pesar del estrés producido por el trabajo, incrementan nuestro placer sexual, y, si somos perseverantes y tomamos todos los días anti-inflamatorios u otros medicamentos recomendados por la industria para condiciones crónicas, aumentan nuestra esperanza de vida con calidad.

No queremos aceptar la definición iconoclasta que alguien ofreció de los medicamentos: un veneno que a veces sirve para algo. Nos ayudará a aceptarla el saber que cada año en EE.UU. hay 2,2 millones de reacciones adversas y que los medicamentos son la cuarta causa de muerte (más de 100.000 muertes anuales), es decir casi más del doble de muertes de soldados estadounidenses durante los 10 años de guerra en Vietnam.

Hay muchas razones que explican estas cifras. Entre ellas se pueden mencionar los errores en el diagnóstico y en la dispensación, prescripciones innecesarias, reacciones adversas, interacciones iatrogénicas entre medicamentos, medicamentos adulterados, y uso inapropiado. A manera de ejemplo y utilizando de nuevo datos de EE.UU., Philip Tierno, Director de Microbiología y de Inmunología del Centro Médico de la Universidad de Nueva York nos indica que de los 90 millones de recetas de antibióticos que se prescriben en ese país anualmente unos 50 millones son innecesarias o inapropiadas.

La importancia del libro de Jara estriba en explicar minuciosamente, con abundancia de citas y ejemplos, el papel que juega la gran industria farmacéutica en la tragedia que constituyen los medicamentos. En el primer capítulo expone el suministro contaminado de hemoderivados que causó un número elevado de muertes en España y en otros países. Sigue los casos más conocidos de Vioxx de Merck y de Lipobay/Baycol de Bayer, la tragedia en los años 50 de talidomida, y una discusión de las razones por las que una serie de medicamentos que han sido retirados del mercado, no sin antes haber producido muertes y graves reacciones adversas, fueron aceptados para su comercialización y permanecieron en el mercado durante bastante tiempo después de que se conociera sus efectos perjudiciales para la salud. En este capítulo el autor también examina otros

medicamentos que se prescriben innecesariamente gracias a las presiones que la industria ejerce sobre los médicos y las agencias reguladoras.

Los títulos del segundo y tercer capítulos “Crímenes Corporativos,” y *El Secuestro de las Salud*” son indicativos de sus contenidos, es decir, una revelación de la conducta de la industria farmacéutica, de sus prácticas poco éticas, sus fraudes, corrupción, trucos ilegales para extender el periodo de exclusividad, manipulación de los ensayos clínicos y ocultación de resultados no deseados incluyendo serias reacciones adversas, la creación de enfermedades, la labor de los visitadores médicos en la promoción medicamentos no necesarios, el gasto inusitado en publicidad, y la abundancia de regalos a los médicos. Para el segundo capítulo Jara ha escogido doce empresas importantes, entre las que se encuentran Abbot, AstraZeneca, Baxter, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Merck, GlaxoSmithKline, Johnson&Johnson, Lilly, Sanofi-Aventis, quizá la única grande que ha quedado fuera es la suiza Novartis.

El lector quedará sorprendido de las acciones que las empresas farmacéuticas son capaces de llevar adelante para competir e incrementar sus ganancias. A pesar del tono acusador y el enfado con que Jara describe y explica la conducta de la industria, no hay nada de exagerado ni sesgado en estos capítulos. La cierto es que se pueden escribir varios libros sobre la falta de ética de la industria y sus consecuencias negativas para la salud y Jara nos ha ofrecido una buena selección de ejemplos.

Las grandes empresas farmacéuticas son transnacionales de forma que sus decisiones trascienden las fronteras de los países en las que están incorporados. Jara dedica la última parte del libro a discutir los beneficios que un mundo globalizado ofrece a estas corporaciones gigantescas, cuyo poder económico y político es muy superior a la gran mayoría de los gobiernos del mundo. Jara no tiene problemas en caracterizar los abusos de las transnacionales en los países de escasos recursos, en particular los altos precios que el monopolio de las patentes les permite imponer, de terrorismo global. La relación entre las transnacionales y el gobierno de EE.UU. (tu proteges mis intereses y yo te ayudo en la financiación de las campañas electorales) está bien presentada, así como los esfuerzos de las ONGs internacionales que a veces pero no siempre consiguen ganar alguna pequeña batalla a favor de los pobres del mundo que necesitan medicamentos.

A parte de entrevistas que el autor ha llevado a cabo en España, la mayor parte de la información proviene de fuentes secundarias. Entre estas se encuentran revistas médicas internacionales, periódicos y semanarios de varios países, documentos oficiales, y textos que han examinado diferentes aspectos de los temas tratados por Jara. El experto encontrará algunas imprecisiones técnicas que no invalidan la evaluación que el autor hace de la industria farmacéutica y de los peligros a que nos somete, incluyendo la muerte, por aumentar sus ganancias.

El resultado es un libro repleto de información bien sustentada que todos debiéramos leer ya que en algún momento todos tendremos que tomar medicamentos. Este libro nos ayudará a ser muy precavidos en el uso de medicinas, a indagar—y hoy día hay muchas fuentes para hacerlo— sobre reacciones adversas e interacciones antes de someternos a tratamientos prolongados, y a no demandar medicamentos durante la consulta médica. Exigir a nuestros gobiernos y a las agencias reguladoras un mayor control de las multinacionales farmacéuticas es una conclusión obvia de Traficantes de Salud. Como ciudadanos debemos movilizarnos para que estos abusos que causan muerte y enfermedad no continúen.

Finalmente, en solidaridad con los enfermos de los países de menos recursos debemos apoyar las acciones de organizaciones tales como Médicos sin Fronteras, Acción Internacional para la Salud y aquellas otras que están invirtiendo recursos y esfuerzos para que la industria farmacéutica haga económicamente accesible todos los medicamentos que los pobres necesitan.

Antonio Ugalde  
Editor, Boletín Fármacos

**Briefing paper on ethics in clinical trials N°1: Examples of unethical trials** (*Informe sobre la ética en los ensayos clínicos N°1: Ejemplos de pruebas no éticas*)

SOMO / WEMOS

Año: 2006, Idioma: Inglés, Páginas: 16

Documento completo en:

[http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples\\_of\\_unethical\\_trials\\_nov\\_2006\\_NL.pdf](http://www.somo.nl/html/paginas/pdf/Examples_of_unethical_trials_nov_2006_NL.pdf)

Este documento reúne ejemplos conocidos sobre ensayos clínicos que violan los códigos de ética. Si bien el enfoque está basado en países en desarrollo, el documento incluye algunos casos recogidos en diversos países del mundo, como risperidona en India, cariporida en Argentina, los ensayos de tenofovir en la transmisión de VIH, entre otros. El objetivo es ofrecer una mirada ilustrativa en conflictos de conducta ética presentes en ensayos clínicos.

**Neglected diseases: A human rights analysis**

(*Enfermedades olvidadas: Un análisis de los derechos humanos*)

Paul Hunt et al. - Social, Economic and Behavioural Research (SBR) / WHO

Año: 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 64

Disponible en:

[http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/seb\\_to\\_pic6.pdf](http://www.who.int/tdr/publications/publications/pdf/seb_to_pic6.pdf)

“... A los fines de este informe, las enfermedades olvidadas (EO) son aquellas enfermedades que principalmente afectan a la gente que vive bajo la pobreza en los países en desarrollo, particularmente en áreas rurales.

Hay una clara conexión entre las EO y los derechos humanos (DDHH). Éstas, como su definición indica, se dan en los países pobres en donde hay más probabilidades de que los DDHH no estén garantizados. Este informe intenta proporcionar a los profesionales de la salud una comprensión de los DDHH, de cómo la infracción de los DDHH es causa y resultado de las EO y cómo un acercamiento de los DDHH puede contribuir a la lucha enfermedades descuidadas.”

**Curso intensivo de actualización de posgrado: Ética de la investigación y responsabilidad social en salud III**

Fecha: del 4 de septiembre al 6 de noviembre de 2007

Lugar: Buenos Aires, Argentina

Auspiciado por: Cátedra UNESCO de Bioética de la Universidad de Buenos Aires

Director: Dr. Salvador D. Bergel

Coordinadora General: Mg. Patricia Sorokin

Días y hora de realización: Martes de 18 a 21horas.

Informes e inscripción: Departamento de Posgrado

Avda. Figueroa Alcorta 2263 – 2° Piso

[posgrado@derecho.uba.ar](mailto:posgrado@derecho.uba.ar)

## Revista de revistas

**El Código de Ética Médica de Brasil comparado con el de once países**

Traducido por Boletín Fármacos de: Vianna J, Rocha L, Comparison of the code of medical ethics of Brazil with those of eleven countries, *Rev Assoc Med Bras* 2006;52(6):435-440.

*Objetivo:* Comparar el Código de Ética Médica del Consejo Federal de Medicina de Brasil con los códigos de diferentes países para con ello poder mejorar la comprensión de su estructura y contribuir al cumplimiento de sus objetivos.

*Métodos:* Se estudiaron 11 países de los cinco continentes: Argentina, Chile, Canadá, EE.UU., Portugal, Reino Unido,

Sudáfrica, Egipto, China, India y Australia. La información se obtuvo a través de internet, mediante el acceso a las páginas de las agencias reguladoras y de las asociaciones médicas. Los códigos fueron descriptos y comparados según el tipo de organización que elaboraba el documento, el alcance geográfico, la obligatoriedad, la fecha de elaboración, la organización de las reglas y los documentos complementarios.

*Resultados:* Los códigos de ética médica estudiados tenían las siguientes características: el 59% los había elaborado la agencia reguladora de la medicina del país, el 92% eran de alcance nacional, el 67% eran obligatorios para todos los médicos y el 73% se actualizaron por última vez después del

año 2000. Se observó una relación entre la organización elaboradora, la obligatoriedad y el alcance geográfico de los códigos. También se vio la necesidad de actualizar sistemáticamente los códigos, que suele hacerse a través de documentos complementarios; y se detectaron posibles problemas en la comprensión del contenido de los mismos. Se pensó en la posibilidad de elaborar guías por tópicos que incluyeran una pequeña explicación sobre cada uno de los temas.

*Conclusión:* Este estudio presentó sugerencias para el Código de Ética Médica de Brasil, entre ellas la necesidad de revisar y actualizar el código; organizar las guías para incluir explicaciones y justificaciones, y separar las resoluciones de carácter ético, mejorando su divulgación.

### **Distorsiones en la Política Nacional de Medicamentos provocadas por las acciones judiciales**

Traducido por Boletín Fármacos de: Vieira F, Zucchi P, Distorções causadas pelas ações judiciais à política de medicamentos no Brasil / Distortions to national drug policy caused by lawsuits in Brazil, *Rev Saúde Pública* 2007;41(2):214-222

*Objetivo:* Describir el impacto de los procesos judiciales que exigen la entrega de medicamentos en diversos aspectos de la política nacional de medicamentos.

*Métodos:* Estudio descriptivo, de tipo cuali-cuantitativo. Se analizaron todos los procesos judiciales iniciados por ciudadanos contra la Secretaria Municipal de Salud de San Pablo que estuvieron relacionados con la entrega de medicamentos. Para la recolección de datos se utilizó un formulario estandarizado y se incluyeron todos los procesos iniciados durante el 2005.

*Resultados:* Se interpusieron 170 acciones contra la Secretaria que exigían la provisión de medicamentos. Los servicios del Sistema Único de Salud (SUS) originaron 59% de las prescripciones (26% en los servicios municipales y 33% en los demás). Las enfermedades más frecuentemente involucradas fueron la diabetes y el cáncer (59%). El 62% de los medicamentos solicitados estaban incluidos en la lista de medicamentos del SUS. El gasto en medicamentos que no están incluidos en la lista del SUS (o que no forman parte del Registro Municipal de Medicamentos esenciales) fue de R\$876.000, y el 73% se hubieran podido sustituir por otros medicamentos de la lista. Del gasto total, el 75% se destinaron a antineoplásicos, cuya eficacia clínica todavía no está lo suficientemente comprobada. Dos de esos medicamentos ni siquiera estaban registrados en Brasil.

*Conclusiones:* La mayor parte de las demandas judiciales para exigir medicamentos se podrían evitar si se tuvieran en cuenta las recomendaciones del Sistema Único de Salud, de la organización de atención en oncología y los formularios de medicamentos. Cuando no se tienen en cuenta estas recomendaciones se pone en riesgo la Política Nacional de Medicamentos, la equidad en el acceso, y el uso racional de medicamentos en el Sistema Único de Salud.

### **La FDA y el caso de Ketek**

Traducido y resumido por el Boletín Fármacos de: Ross DB, The FDA and the case of Ketek, *NEJM* 2007;356(16):1601-1603.

Hace tres años la FDA aprobó la telitromicina diciendo que se trataba del primer medicamento de una nueva clase de antimicrobianos capaces de evitar que se desarrollen resistencias. Desde entonces, Ketek se ha asociado a docenas de casos de problemas hepáticos. El Congreso de EE.UU. ordenó dos investigaciones para determinar si la FDA, al analizar la información presentada con la solicitud de comercialización, había aceptado información fraudulenta sobre la seguridad de Ketek y datos de ensayos clínicos realizados con metodologías inadecuadas.

David Ross participó en la evaluación de Ketek y en este artículo describe lo que se puede aprender de esa experiencia.

El Ketek fue revisado por la FDA en tres ocasiones. Durante la primera revisión se detectaron muchos problemas de seguridad, incluyendo la posibilidad de interacciones, efectos adversos sobre la agudeza visual, y una aparente asociación con hepatitis hepatocelular. Un comité de asesores pidió a Sanofi-Aventis que hiciera otro estudio de seguridad en pacientes que podrían recibir tratamiento con Ketek si se aprobaba su comercialización.

Este estudio de seguridad, que involucró a 24.000 pacientes y en el participaron 1.800 médicos, comparó las tasas de incidencia de efectos adversos sobre el hígado, corazón y la vista entre los pacientes tratados con Ketek y los tratados con amoxicilina + ácido clavulánico. El estudio se terminó en cinco meses y se concluyó que los dos tratamientos tenían el mismo perfil de seguridad.

Una inspección rutinaria de la FDA del médico que inscribió al mayor número de pacientes (más de 400) descubrió que había cometido fraude, y que incluso había inscrito a pacientes inexistentes. También se inspeccionaron las oficinas de otros nueve médicos, quienes también habían inscrito a muchos pacientes, y se descubrieron violaciones serias en la forma como se había llevado a cabo el estudio. A pesar de esto, la FDA presentó los datos del estudio al comité asesor sin revelar los problemas que habían detectado. Los oficiales han dicho que tenían prohibido divulgar la información porque se había abierto una investigación criminal. En esta segunda reunión el comité votó 11 contra 1 a favor de la aprobación de Ketek.

Los problemas con la calidad de la información ocasionaron que hubiera una tercera reunión en la que se analizaron datos europeos sobre estudios de seguridad postcomercialización; sin embargo, este tipo de estudios nunca se toman en cuenta al evaluar si un medicamento debe comercializarse. En este caso la FDA no verificó la calidad de la información, ni si Sanofi-Aventis sabía que los datos del estudio que se había discutido durante la segunda reunión eran fraudulentos, lo que va en contra de las políticas de la FDA.

Posteriormente se cuestionó la eficacia de Ketek, que se había demostrado únicamente en ensayos clínicos de no-

inferioridad, es decir que no sirven para determinar que un producto es superior a otros tratamientos, y que permiten demostrar que un medicamento inferior a otros tratamientos es más efectivo que el placebo. Esta práctica se había aceptado para problemas de salud que se autolimitan, pero en el 2004 se decidió que no debía seguirse haciendo para casos parecidos al que estamos describiendo. A pesar de eso la FDA aprobó el Ketek en base a ensayos clínicos de no-inferioridad. Además se presionó a los revisores de la FDA para que cambiasen sus conclusiones.

A los siete meses de haberse aprobado la comercialización de Ketek, en febrero 2005, ocurrió la primera muerte por hepatotoxicidad, sin que detonara una respuesta por parte de la FDA. En enero 2006 se detectó a través de un informe electrónico que había habido tres casos de hepatotoxicidad en un solo centro médico, incluyendo el de febrero 2005. Esto provocó una reunión urgente de los expertos de la FDA y la emisión de un comunicado en que la FDA decía que Ketek es un medicamento seguro, lo que justificaba mencionando el estudio que incluía información falsa. Para ese momento la comunidad científica ya se había empezado a enterarse del problema, y en junio de 2006 ya se había decidido que el Congreso iba a investigar el caso.

La FDA no cambió la etiqueta de Ketek para advertir sobre la posible hepatotoxicidad hasta 16 meses después de que se detectara el primer caso; y no fue hasta el 12 de febrero de 2007 que se retiró el permiso de comercialización para la sinusitis bacteriana aguda y para la exacerbación aguda de la bronquitis, dos indicaciones para las cuales Ketek no había demostrado ser efectivo.

*Nota de los editores:*

- Ver “Telitromicina: Restricción de las indicaciones e investigación por falsificación de datos en EE.UU. Cambios en el etiquetado. Canadá, EE.UU. y Unión Europea”, Boletín Fármacos 2007;10.

**Factores asociados con los resultados de ensayos clínicos publicados que comparan dos medicamentos: Razones por las que unas estatinas aparentan ser más efectivas que otras**

Traducido por Boletín Fármacos de: Bero L et al., Factors associated with findings of Publisher trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others, *PLoS Med* 2007;4(6).

Artículo disponible en:

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0040184>

Entre los ensayos clínicos que se publican, los que paga la industria farmacéutica, a diferencia de los que no paga la industria, tienden a presentar con más frecuencia resultados y conclusiones que favorecen al medicamento comparado con el placebo. Este estudio analizó la asociación entre la fuente de financiamiento, las características del diseño del estudio que contribuyen a reducir el sesgo, y otros factores que podrían influir en los resultados de los ensayos clínicos aleatorios y controlados (RTCs) que se realizan para comprar estatinas.

*Métodos y resultados:* Este es un estudio transversal de 192 RTCs publicados entre enero de 1999 y mayo de 2005, que comparan una estatina con otra estatina, o con otro medicamento. Dos codificadores analizaron la siguiente información de cada uno de los estudios: información sobre como se mantuvo el secreto sobre el tratamiento que se había asignado a cada participante, sesgos de selección, si se trataba de un estudio monoenmascarado o bienmascarado (*single or double blinding*), el tamaño de la muestra, la fuente de financiamiento, los conflictos financieros de los autores, las medidas de impacto que se utilizaron, y las conclusiones (en el análisis de replicabilidad entre los dos codificadores se obtuvo una kappa ponderada de 0,8 a 0,97). En caso de desacuerdo, los codificadores discutieron el caso hasta ponerse de acuerdo.

Las *variables que se estudiaron fueron las siguientes:* si el estudio se había sometido a revisión por pares o no; el factor de impacto de la revista en que se publicó el estudio; la afiliación de los autores (universidad, gobierno, privado sin ánimo de lucro, industria, hospital, otro, sin poder determinar); el país, el tipo de diseño (paralelo o de cruce), el tipo de tratamiento en el grupo control (otra estatina u otro medicamento); el tipo de medida de impacto (medidas intermedias como niveles de lípidos, función endotelial, diámetro arterial; o medidas clínicas como accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, muerte); tamaño de la muestra; los resultados (favorable si tenía significancia estadística  $<0,05$  o un intervalo de confianza que excluyera la falta de diferencia y el resultado era favorable al medicamento en estudio; inconcluso; o desfavorable). Si había varias medidas de impacto, con que el medicamento fuese favorable para una de esas medidas ya se clasificaba como favorable); la conclusiones; la información sobre el financiamiento (fuente de financiamiento, los conflictos de interés y el papel de quién financiaba el estudio en su diseño y el análisis de los datos).

Entre las características del diseño se prestó especial atención a las técnicas para reducir el sesgo. La asignación aleatoria y el secreto sobre el grupo al que se asigna a cada participante en el estudio; y si el análisis se hace en base a todos los participantes en el estudio (análisis basado en la intención de tratar y por pacientes a los que no se les da el seguimiento completo), y es de asignación secreta tanto para los médicos como para los pacientes.

Para identificar las asociaciones entre las variables independientes y los resultados favorables y las conclusiones se hizo regresión logística univariada y multivariada. La mitad de los RTCs los había financiado la industria (95/192), y el 30% (70/192) no mencionaban la fuente de financiamiento. La mayor parte de los estudios (98%, 189/192) utilizaban medidas de impacto intermedias.

Entre los problemas de diseño se encontró que se había hecho mal en enmascaramiento de los participantes, que no se ocultaba el grupo al que se habían asignado los pacientes, seguimiento inadecuado de los pacientes, y al hacer el análisis no se hacía sobre la totalidad de la muestra (*intention to treat analysis*).

Según el análisis multivariado de la totalidad de la muestra, los ensayos que estaban bien enmascarados tenían menos probabilidades de informar de resultados favorables para el medicamento en estudio, y al controlar otras variables el tamaño de la muestra se asoció con conclusiones favorables.

El análisis multivariado de los RTCs financiados por la industria, el financiamiento de los productores del medicamento que se estaba estudiando se asoció con resultados (cociente de posibilidades=20,16 [IC 95% 4,37-92,98],  $p<0,001$ ) y conclusiones (cociente de posibilidades=34,55 [IC 95% 7,09-168,41],  $p<0,001$ ) favorables para el medicamento en estudio, después de controlar otros factores.

*Conclusiones:* cuando se compara una estatina con otra o con otros medicamentos, los RTCs suelen presentar resultados y conclusiones que favorecen al producto del que financia el estudio. Este tipo de sesgos se tienen que tener en cuenta al decidir el medicamento que se va a utilizar.

#### **EE.UU: Un video de la BBC revela los secretos de los ensayos clínicos con paroxetina**

Comentario editado y traducido de: Collier J, Inside Big pharma's box of tricks, *BMJ* 2007;334:209.

Video disponible en inglés en:

<http://news.bbc.co.uk/2/hi/programmes/panorama/6291773.stm>

Correos electrónicos confidenciales revelaron que GSK alteró los resultados de ensayos clínicos con Seroxat o Plaxil (paroxetina) y no mencionó una asociación con un aumento de suicidios entre adolescentes, y también revela cómo utilizó a médicos y revistas clínicas de reconocido prestigio.

En este programa, la BBC presenta las estrategias que GSK utilizó para demostrar la efectividad de la paroxetina en el tratamiento de la depresión infantil a pesar de que los ensayos clínicos no eran favorables. Las familias de los niños que se han suicidado tras iniciar tratamiento con paroxetina llevaron a GSK a juicio y GSK tuvo que permitir el acceso a sus archivos confidenciales.

Karen Barth Menzies trabaja para una compañía de abogados que representa a las familias y ha estado estudiando miles de documentos relacionados con la paroxetina y dijo: "Incluso cuando tienen ensayos clínicos que demuestran que la paroxetina ocasionará efectos adversos en algunos niños, siguen diciendo que el estudio demuestra que el medicamento es muy efectivo y seguro para los niños."

El ensayo clínico más grande que se ha realizado con paroxetina se llevó a cabo en EE.UU. en los 1990s y se llamó estudio 329. El Dr. Neal Ryan, psiquiatra infantil de la Universidad de Pittsburg, recibió dinero de GSK y aparece como coautor en el estudio 329. En el 2002 también dio una conferencia sobre la depresión infantil en un congreso auspiciado por GSK, dijo que la paroxetina podía ser un tratamiento adecuado para los niños y luego le comentó a

una periodista de la BBC, Shelley Jofre, que probablemente más que aumentar disminuía las tasas de suicidio infantil.

Una de las sorpresas fue que al revisar los archivos, Jofre descubrió que los correos electrónicos que había enviado en el 2002 al Dr. Ryan sobre la seguridad de la paroxetina, habían sido remitidos a GSK con una nota donde el Dr. Ryan preguntaba como debía responder. También descubrió una nota de una de las personas encargadas de relaciones públicas para GSK en la que se decía: "Habíamos planeado mucha publicidad alrededor de este estudio, hasta que vimos los resultados. En definitiva, el estudio no demostró que el medicamento sea efectivo para tratar la depresión en adolescentes, y no queremos hacer publicidad sobre esto."

En estudio se publicó en el Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry, que es el número uno en salud mental en el mundo, con datos que se habían manipulado para exagerar los beneficios y minimizar los problemas. Los autores del artículo no habían analizado el informe del estudio, los editores no se dieron cuenta de que los datos estaban alterados y tampoco se fijaron en el conflicto de interés de los autores. El video también revela que GSK no le proporcionó la información necesaria a la agencia reguladora y que la agencia tampoco reconoció ni respondió a los problemas de forma oportuna.

GSK promocionó la paroxetina para su uso en adolescentes pero las agencias reguladoras nunca aprobaron su utilización en pacientes de esa edad.

*Nota de los editores:*

- Ver: "Glaxo-Smith-Kline exige a sus empleados no divulgar la falta de eficacia de su medicamento", Boletín Fármacos 2004;7(2).

#### **Los litigios y la definición de los riesgos de los medicamentos**

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Kesselheim AS and Avorn J, The role of litigation in defining drug risks, *JAMA* 2007;297(3):308-311.

Una de las formas de conseguir información sobre efectos adversos de medicamentos, algunos comportamientos irregulares de la industria, y fallos en el sistema de regulación es a través de los litigios que interponen las agencias de gobierno o los pacientes. Las dos partes involucradas en el juicio tienen que compartir información que previamente no se había divulgado, y tienen que proveer información veraz o enfrentar las consecuencias de violar las normas del proceso.

En este artículo se analiza el impacto de los litigios iniciados por pacientes contra la industria farmacéutica y el de las investigaciones gubernamentales sobre la prácticas presuntamente ilegales de la industria.

*Valdecobix.* Se solicitó el permiso de comercialización para el tratamiento de la dismenorrea, osteoartritis, artritis reumatoidea, y el dolor agudo en el 2001. La FDA aprobó el permiso para las primeras tres indicaciones y, en respuesta a

la solicitud del productor, se negó a compartir los datos de seguridad y eficacia de los ensayos clínicos realizados para probar su efecto analgésico diciendo que se trataba de un secreto comercial, a pesar de que se esperaba que los médicos lo prescribieran *off-label* para tratar el dolor. La FDA solo entregó la información de seguridad cuando Public Citizen inició juicio. Según Public Citizen, el oficial médico de la FDA detectó un exceso de efectos adversos, incluyendo muertes. El valdecoxib acabó siendo retirado del mercado ese mismo año.

*Paroxetina.* El fiscal de Nueva York descubrió que GlaxoSmithKline había ocultado los resultados de un ensayo clínico que indicaban un aumento de suicidios entre los adolescentes que consumían este medicamento. GSK se defendió diciendo que no podía hablar sobre esos estudios porque la paroxetina no había recibido la autorización para utilizarse en ese grupo de población. El juicio del gobierno y otras investigaciones obligaron a GSK y a otros productores de inhibidores de la recaptación de la serotonina a divulgar la información. La FDA lanzó un aviso alertando a los médicos que vigilasen si empeoraba la depresión en los pacientes tratados con este tipo de antidepresivos o si presentaban riesgo de suicidio, y enfatizando que el único antidepresivo aprobado para la población pediátrica es la fluoxetina.

*Olanzapina.* Unos años después de que se aprobase su comercialización aparecieron estudios vinculándola al aumento de peso y a la depresión. A principios de 2003, una serie de juicios iniciados por los pacientes acusaron a Eli Lilly de no haber advertido sobre la posibilidad de desarrollar este efecto adverso. En septiembre de 2003 la FDA solicitó cambios en la etiqueta para resaltar más prominentemente este efecto secundario; y en junio de 2005 Eli Lilly acordó pagar 650 millones de dólares para dirimir más de 8.000 juicios.

*Cerivastatina.* Fue retirada del mercado después de que se vinculara a 31 muertes y muchas hospitalizaciones, sobre todo por rhabdomiolisis. A través de los juicios se descubrió que Bayer, desde 1999, había recibido informes sugiriendo que cerivastatina tenía un riesgo 10 veces superior de provocar rhabdomiolisis que las otras estatinas, pero que no los había procesado. Un memorandum interno decía, “Si la FDA nos pregunta tendremos que darle la información, pero si no la tenemos no podemos dársela.”

*Rofecoxib.* Este caso es parecido al de cerivastatina. Merck ocultó información sobre infartos de miocardio y minimizó el impacto de los efectos adversos de tipo cardiovascular. La información se obtuvo a través de un emplazamiento legal a los cinco años de haberse publicado el artículo, para entonces rofecoxib ya había sido retirado del mercado.

*Troglitazona.* Es este caso, el productor no analizó las razones por las que los pacientes abandonaban un ensayo clínico controlado con placebo. 21 de los pacientes se retiraron por presentar problemas hepáticos. Además cuando aparecieron casos de hepatotoxicidad se minimizó la magnitud del problema y no se mencionaron los casos de insuficiencia hepática. La compañía no reveló esta información hasta el año de haber comercializado el

producto. Muchos pacientes recibieron compensación por el daño causado.

Los casos de cerivastatina, rofecoxib y troglitazona revelaron: (a) la necesidad de asegurar que los datos de los ensayos clínicos se analizan correctamente y llevaron a que se exigiera el establecimiento de registros accesibles por el público; y (b) de que las revistas médicas revisen mejor los manuscritos y se aseguren de que los autores revelan sus conflictos de interés.

Los litigios también han potenciado cambios en las agencias reguladoras. En el caso de paroxetina, los juicios iniciados por pacientes obligaron a que se discontinuara un anuncio que había aprobado la FDA; y tres meses más tarde la FDA exigió que el productor cambiase la etiqueta. El caso de dexfenfluramina reveló la necesidad de que FDA esté mejor informada de lo que sucede en otros países, en 1995 la autoridades belgas habían advertido sobre la aparición de valvulopatías cardíacas en pacientes que consumían este producto. En este mismo caso, la FDA tampoco consiguió obligar al productor a que colocase una caja de etiqueta negra para advertir sobre el riesgo de valvulopatía. Este medicamento se retiró del mercado antes de que se hicieran cambios a la etiqueta. En el caso de cisaprida, la FDA estuvo insistiendo durante cinco años para que se modificase la etiqueta pero no lo consiguió, y el medicamento también se retiró del mercado.

No se puede afirmar que todos los cambios en el uso y etiquetado de medicamentos se deban al sistema legal, pero en cada uno de estos casos el sistema legal contribuyó a cambiar el comportamiento de la industria y/o de la entidad reguladora. En algunos casos la contribución del sistema legal ha sido negativa, por ejemplo, el antiemético, piridoxina/doxilamina se retiró del mercado por atribuirse, falsamente, riesgo de producir malformaciones congénitas. Los críticos también dicen que los juicios pueden reducir el interés de la industria por desarrollar productos nuevos.

En juicios recientes, basándose en que la industria no tiene obligación de proveer más información que la que la FDA requiere, la FDA ha testificado a favor de la industria; y en enero de 2006 sacó nueva regulación diciendo que sus decisiones respecto a la seguridad de los medicamentos anulan prácticamente todo lo que hagan los estados (incluyendo las cortes estatales). Cuando la FDA autoriza la comercialización de un producto, se absuelve a la industria de su responsabilidad de evaluar adecuadamente o de ocultar información sobre los riesgos asociados a sus productos.

Los autores reconocen que conviene evitar juicios frívolos, pero opinan que los límites al sistema legal que se han aprobado recientemente ocasionarán una disminución de la calidad de la información sobre los riesgos de los medicamentos. Los estudios de caso demuestran que la información que se presenta para solicitar el permiso de comercialización es insuficiente para proteger a los pacientes, y que los abogados han conseguido obtener información de seguridad importante para los consumidores.

### Conflictos de interés y guías de diagnóstico y tratamiento independientes

Editado y traducido por el Boletín Fármacos de: Steinbrock R. Guidance for Guidelines, *NEJM* 2007;356:4; Tanne JH, US guidelines often influenced by industry, *BMJ* 2007;334:171.

Las guías clínicas, cuando están bien hechas, pueden ser de gran utilidad para los médicos y para el sistema de salud. Sin embargo, en EE.UU. el 35% de 685 profesionales que han contribuido a la elaboración de guías han declarado tener conflictos de interés. La calidad de las guías es muy heterogénea y con frecuencia son el centro de controversia.

En 1995, el Congreso de EE.UU. decidió recortar el presupuesto de la Agencia de Políticas de Salud e Investigación (Agency for Health Care Policy and Research) porque especialistas en cirugía de espalda estaban en desacuerdo con las guías de tratamiento que había divulgado la agencia porque no recomendaban cirugía. A partir de entonces la agencia dejó de producir guías.

En 1997, Richard Klausner, el director del Instituto Nacional del Cáncer, y otros profesionales se escandalizaron cuando los Institutos Nacionales de la Salud decidieron no recomendar los mamogramas de rutina en mujeres de 40 años.

Se han criticado, por ser demasiado restrictivas y por facilitar que los seguros no paguen ciertos tipos de tratamiento, las guías de la Asociación Americana de Enfermedades Infecciosas para el tratamiento de la enfermedad de Lyme.

En 2006, Eli Lilly financió el desarrollo de guías para el tratamiento de la sepsis y coordinó su lanzamiento con una campaña publicitaria de Xigris (drotrecogin alfa). Por otra parte, Amgen, otros productores de eritropoyetina, y DaVita, una compañía de diálisis, participaron en el desarrollo de las guías para el tratamiento de la anemia en pacientes que reciben diálisis de la Fundación Nacional del Riñón.

En el 2004, el Programa Nacional de Educación sobre el colesterol actualizó sus guías y luego se supo que la mayoría de los miembros del grupo de expertos tenían conexiones financieras con los productores de estatinas, quienes se podían beneficiar mucho de lo que recomendasen las guías.

En 1999, el Reino Unido creó un grupo independiente para elaborar las guías para el sistema nacional de salud: NICE ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Entre 2003 y 2006 sacó 36 guías, y algunas de ellas también han generado controversia. Por ejemplo, Pfizer y Eisai solicitaron a una corte británica que bloqueara la diseminación de unas guías que podrían reducir el uso de medicamentos contra el Alzheimer.

Los Institutos Nacionales de Salud también hacen revisiones y emiten declaraciones consensuadas pero el proceso es largo, 18 meses, y costoso, unos US\$500.000; solo se publican 3-4 al año. La Agencia para Investigación y Calidad de los Servicios de Salud (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) hace revisiones sistemáticas y publica 20-25 al año.

La única forma de asegurar la calidad de las guías es garantizar que grupos independientes financien su elaboración y no permitir la injerencia de personas con conflictos de interés. En el caso de EE.UU. se podría volver a otorgar esa responsabilidad a AHRQ, o se podría crear una organización independiente tipo NICE.

### Las características y el impacto de los visitantes médicos en la gabapentina

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Steinman MA et al., Characteristics and impact of drug detailing for gabapentin, *PLoS Medicine* 2007;4(4):e134.

Artículo disponible en:

<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1855692>

Los visitantes médicos son una de las estrategias más exitosas que tiene la industria para promocionar sus productos. Hay pocos estudios que documenten lo que sucede durante estas visitas y los estudios que se han publicado generalmente son de centros académicos y las encuestas se hacen bastante tiempo después de la visita, con lo cual los encuestados tienden a recordar las impresiones generales pero no los detalles. Por otra parte, es posible que los que trabajan en centros académicos tiendan a dar respuestas socialmente más aceptables.

En este estudio se analiza información recopilada por una agencia de información en salud, Verispan, que se especializa en hacer estudios de mercado para la industria farmacéutica. Esta base de datos se obtuvo a través de un juicio contra el productor de gabapentina, Parke-Davis, en el que se alegaba que a mediados de los 90s la agencia había promovido este producto para usos no aprobados o *off-label*. En ese momento, gabapentina solo se había aprobado como tratamiento co-adyuvante de las convulsiones parciales, pero había interés en utilizarla para el tratamiento del dolor, de las enfermedades psiquiátricas, y para otros problemas.

Verispan solicitó a una serie de médicos de todo el territorio estadounidense que al final de la visita del representante médico llenaran un pequeño cuestionario en el que se describían las características de la visita. En este estudio los autores solo incluyeron las visitas cara a cara entre un representante de Parke-Davis y un máximo de tres médicos; además la visita no podía formar parte de ningún programa de formación continuada.

Se obtuvo un total de 116 cuestionarios de 97 médicos diferentes. El 78% de los cuestionarios eran de 1996, el resto de los años 1995, 1997-1999.

Más de la mitad de las visitas se hicieron a médicos especialistas no neurólogos (56%); la mayoría eran internistas, médicos generales y osteopáticos. La duración media de la visita fue de cinco minutos. Los visitantes médicos promovieron gabapentina para usos no aprobados en el 44 (38%) de las visitas, incluyendo 26 visitas en las que solo se habló de usos no aprobados. En una escala de 0-5, siendo 5 la puntuación máxima, los médicos clasificaron la evaluación de la visita como 4-5 en el 46% de las visitas

en que solo se hablaba de usos no aprobados, en el 71% de los casos en que se discutían indicaciones aprobadas y no aprobadas, y en el 70% de los casos en que solo se mencionaron indicaciones aprobadas (49/70).

El 46% de los médicos (50/108) dijeron que prescribirían más gabapentina, y ninguno dijo que reduciría la cantidad de prescripciones. Los médicos que dijeron que aumentarían la prescripción tenían mayor probabilidad de no ser neurólogos, antes de la visita prescribían menos gabapentina que el resto de médicos, y el encuentro con el visitador médico lo habían tenido con uno o dos colegas suyos.

Los autores advierten que en general los médicos no saben distinguir si el contenido de la información que presenta el visitador es válida y fiable, o no; y que es la percepción que tengan de la calidad de la información y las características de la relación interpersonal lo que contribuye a que cambien sus hábitos prescriptivos. Otro factor que parece influir en la intención de prescribir es la percepción que sus colegas tienen del producto.

*Notas de los editores:*

- El artículo contiene una bibliografía bastante extensa.
- Se pueden consultar los siguientes artículos del Boletín Fármacos (BF):
  - Actualización sobre la promoción ilegal de gabapentina (Neurontin), BF 2003;6(1).
  - Pfizer pagará 358 millones por publicitar ilegalmente un antiepiléptico en EE.UU., BF 2004;7(3).

**La estructura y el funcionamiento de los comités de ética de investigación en África: Un estudio de caso**

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Kass NE et al., The structure and function of research ethics committees in Africa: A Case Study, *PLoS Medicine* 2007;4(1).

Artículo disponible en:

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371%2Fjournal.pmed.0040003>

La Universidad de Johns Hopkins tiene una beca para capacitar en bioética a tres profesionales africanos por año. Entre los profesores y los estudiantes hicieron un cuestionario para documentar la historia, la composición, el funcionamiento, el financiamiento, las fortalezas y los retos de los comités de ética (RECs) con los que los estudiantes habían establecido algún tipo de relación. La encuesta se realizó por correo electrónico.

El comité más antiguo se creó en 1967 en Sudáfrica. Seis de los 12 comités estudiados tienen la aprobación del gobierno federal de EE.UU. (Federal Wide Assurances), lo que

significa que pertenecen a instituciones que han recibido fondos estadounidenses para investigación y han colaborado con grupos de investigación de ese país.

Los comités constan de entre nueve y 31 miembros, y la mayoría incluyen a representantes de diferentes disciplinas y grupos (clínicos, científicos sociales, farmacéuticos, estadísticos, clero, abogados, nutricionistas, representantes de la comunidad). Uno de ellos solo estaba compuesto por médicos y científicos, y dos de ellos no tenían representación de la comunidad.

Todos los RECs exigían que los miembros se abstuvieran de participar en la discusión de sus propios proyectos, pero mencionaron que había otros conflictos de interés, por ejemplo, algunos se sentían incómodos revisando los protocolos de colegas, otros dijeron que los miembros de la comunidad no querían rechazar protocolos porque generalmente generan puestos de trabajo, y otros mencionaron que las instituciones se benefician económicamente de los estudios y no siempre se hacen las preguntas que hay que hacer.

La mayoría de los RECs necesitaban más infraestructura y tres de ellos no tenían ningún tipo de financiamiento. La mayoría cobraban por revisar protocolos, desde US\$5 a 585. Cuatro de los comités pagaban a sus miembros por analizar los casos.

Los retos más importantes que enfrentan los RECs es la falta de entrenamiento y de presupuesto, sobre todo para poder dar seguimiento a los protocolos. Otro de los retos es evitar convertirse en simples robots que se dedican a aprobar proyectos para acceder a financiamiento internacional. Uno de los entrevistados mencionó que dados los niveles de corrupción, tanto extranjeros como políticos, los investigadores pueden intervenir y dañar la integridad del proceso. Tampoco tienen forma de prevenir que los investigadores contacten a diferentes RECs hasta que uno de ellos autorice el proyecto (*REC shopping*).

**Impacto de la publicidad sobre los suicidios en pediatría en la práctica médica de EE.UU.**

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Nemeroff CB et al., Impact of Publicity Concerning Pediatric Suicidability Data on Physician Practice Patterns in the United States, *Arch Gen Psychiatry* 2007;64(4):466-472.

*Nota de los editores:* El resumen de este artículo se puede consultar en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos.

# Economía y Acceso

## Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes

### América Latina

#### América Latina: Advierten en foro amenazas que enfrenta industria farmacéutica nacional

Editado de: Advierten en foro amenazas enfrenta industria farmacéutica, *Hoy.com* (República Dominicana), 9 de mayo de 2007; Más productos farmacéuticos, *El Comercio* (Perú), 19 de junio del 2007; Mercado creciente, *La Prensa Gráfica* (El Salvador), 17 de enero de 2007; Genéricos: la industria mantiene su espacio, *El Comercio* (Ecuador), 8 de agosto de 2007.

El “Foro Latinoamericano de la Industria Farmacéutica, Santo Domingo, 2007”, realizado los días 9, 10 y 11 de mayo, tuvo como tema central “El desafío de la industria farmacéutica nacional frente a los Tratados de Libre Comercio” [a]. Se abordaron las amenazas que enfrenta la industria de medicamentos nacional y se advirtió que de no tomarse medidas el sector pudiese desaparecer. De manera paralela se desarrolló el III Taller Latinoamericano de Patentes.

Se indicó que los principales problemas que amenazan el sector farmacéutico son las preferencias a los medicamentos genéricos importados y no los elaborados a nivel nacional, así como el problema del contrabando y falsificación de medicinas.

En el foro participaron como expositores, el profesor Frederick Abbott, abogado y profesor de derecho internacional en Florida State University College of Law de los EE.UU., el Dr. Francisco Rossi, Director de IFARMA y ex director del INVIMA, Colombia, así como el profesor Carlos María Correa, de la Universidad de Buenos Aires, consultor internacional experto en propiedad intelectual y el Embajador de la República Dominicana ante Bélgica y la Unión Europea, Federico Cuello.

Durante su exposición Cuello expresó que el futuro es sombrío para la industria farmacéutica de América Latina, no obstante, existen esperanzas, para que este sector, no sólo sobreviva, ante las restricciones impuestas por los Tratados de Libre Comercio (TLC), sino para que también se expanda.

Dijo que la preferencia de llenar el mercado de productos genéricos importados se debe a decisiones comerciales. Sostuvo que el dinero utilizado para esas compras de medicamentos importados está vinculado a las fuentes de los recursos que financian los proyectos de cooperación. Planteó la necesidad de que todo se haga por licitación pública. En este sentido indicó que “tanto que se ha insistido en que haya una Ley de contratación pública que coloque a todos en igualdad de condiciones”.

En tanto, Rossi, explicó que lo que se discuten son reglas de juego que en general favorecen mucho más a las empresas multinacionales y quitan espacios a las empresas nacionales para acabar con ellas y quedarse solas en el mercado. Dijo que es importante desarrollar políticas en varios ámbitos en las que se encuentra la política de promoción de la competencia, basada en no limitar el derecho que tienen las industrias nacionales de competir en el mercado farmacéutico y ofrecer a los pacientes medicinas muy buenas a precios mas bajos.

“Las multinacionales desean que nadie pueda competir, si hay algo que se busca en la protección intelectual es justamente eso, no tener competencia, así poder poner el precio que ellas quieren”. Dijo que uno de los espacios que le queda a la industria nacional es proteger la posibilidad de competir.

#### Algunos datos

La elaboración de productos farmacéuticos en Perú crecerá 3% en este año, ante el incremento de las inversiones de laboratorios nacionales, con la finalidad de elevar su capacidad instalada y abastecer los requerimientos del sector privado (tanto de productos de marca como genéricos) y del sector público, estimó la consultora Maximixe [b]. Precisó que el sector privado concentra el 76% de las ventas de los laboratorios, mientras que el público el restante 24%.

Asimismo, la consultora señaló que este año las exportaciones de productos farmacéuticos alcanzarían los US\$11,3 millones, 6,5% más que lo registrado el 2006, gracias a las mayores compras de Argentina y Bolivia y a la mayor participación de laboratorios nacionales en procesos de licitación de compras públicas de países vecinos.

A su vez, la importación crecerá 10% hasta US\$228,6 millones, alentada por las buenas perspectivas en torno a la venta de medicamentos en el mercado local (13,5% en el 2007, para llegar a US\$546,5 millones) y el aumento de los canales de distribución minorista.

En el caso de El Salvador el mercado de medicamentos ha crecido significativamente. De acuerdo con la Asociación de Distribuidores de Productos Farmacéuticos (DIPROFA), hasta agosto de 2006, se contabilizó un mercado total de \$155 millones en ventas de medicinas, lo que representa un crecimiento de 7,9% respecto de agosto de 2005.

Sin embargo, Guatemala sigue teniendo el mercado más grande en Centroamérica y El Salvador tiene el segundo lugar. “El Salvador y Guatemala juntos hacen el 60% de toda el área de Centroamérica, para efectos de mercado farmacéutico”, señala Mauricio Santamaría, Presidente de DIPROFA.

El crecimiento del mercado salvadoreño en materia de medicamentos se debe a un aumento de precio en las medicinas de un 2,7%; el incremento de volumen de ventas, con un 4,3%; y la introducción de nuevos productos, con un 2,6%.

A junio del 2003 las ventas de las 44 empresas productoras y comercializadoras de genéricos puros y con marca que operan en Ecuador alcanzaban los US\$21 millones. A junio del 2007 esa cifra se ubicó en US\$37 millones. Sin embargo, esta elevación no significa que las firmas hayan incrementado su participación en el mercado total de medicamentos, ya que en el mismo período, el sector mantuvo un crecimiento similar, al pasar de US\$421 millones a US\$634 millones. Este paulatino incremento ha hecho que varias empresas nacionales e internacionales realicen nuevas inversiones, con el objetivo de mantener su espacio en el mercado ecuatoriano.

Una de ellas es la compañía de capital colombiano Tecnoquímicas, productora de la marca MK, que abrió sus operaciones en el Ecuador 1993 y ha elevado su participación en el mercado ecuatoriano. Sus ejecutivos tienen previsto realizar una inversión de US\$6 millones este año. El año anterior la compañía registró US\$18 millones en ventas y este año espera un 11% más, es decir, US\$20 millones. “En la actualidad ocupamos el 32 por ciento del mercado en general y los primeros en el de genéricos en el Ecuador”, enfatiza el Presidente de la junta directiva de la empresa, Emilio Sardi.

Pero el caso de Tecnoquímicas no es el único. Según la Asociación de Latinoamericana de Laboratorios Farmacéuticos (Alafar), las empresas nacionales Acromax, Ariston y Life, realizaron inversiones superiores a los US\$20 millones en los últimos años para tecnificar sus instalaciones.

Para el gerente Acromax, Enrique González, el desarrollo del mercado de los genéricos es positivo, pero muy lento, ya que es mayoritariamente de marcas. Sin embargo, las empresas no pueden dejar de hacer nuevas inversiones, ya que esto les dejaría en desventaja frente a sus competidoras internacionales, las cuales no escatiman esfuerzos para ganar el mercado ecuatoriano. Desde el 2005, dice, su empresa ha realizado inversiones en un promedio de US\$3 millones anuales para mejorar la infraestructura de las fábricas y promocionar sus productos.

A junio del 2007, el mercado local de medicamentos movió US\$634 millones. De ellos, US\$596 millones pertenecían a los productos de marcas y US\$37 millones a de los genéricos, según Alafar.

*Nota de los editores:*

- a. Se puede consultar la Declaración del Foro 2006 en “América Latina: Laboratorios en contra de los TLC que impulsa EE.UU.” en la Sección Derechos de Propiedad Intelectual y Libre Comercio en el Boletín Fármacos 2006;9(2).
- b. Más información en:  
<http://www.surnoticias.com/modules.php?name=News&file=article&sid=1665>

**América Latina: Declaración Conjunta de la Sociedad Civil Latinoamericana sobre el Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, innovación y Propiedad Intelectual (IGWG)**

Editado de: *AIS Latinoamérica*, 6 de septiembre 2007

Un grupo de expertos en salud pública, innovación y propiedad intelectual de diferentes países del mundo se reunieron del 22 al 24 de agosto en La Paz, Bolivia, para dialogar y trabajar en una Estrategia Mundial a fin de proporcionar un marco basado en las recomendaciones de la Comisión de Derechos de Propiedad Intelectual, Innovación y Salud Pública (CIPIH).

Acordaron constituirse en una alianza de instituciones de sociedad civil, exigiendo obtener el reconocimiento de los gobiernos como un interlocutor permanente y formal en el desarrollo de las actividades relativas al Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, Innovación y Propiedad Intelectual.

Participaron del encuentro: Acción Internacional para la Salud Bolivia (AIS Bolivia); Comité de Defensa de los Derechos del Consumidor (CODECO Bolivia); Red Internacional de Grupos Pro Alimentación Infantil (IBFAN Bolivia); Fundación por la Naturaleza y la Vida (FUNAVI Bolivia); Acción Internacional para la Salud para América Latina y el Caribe (AIS LAC); Asociación Brasileña Interdisciplinaria de SIDA - Red Brasileña por la investigación de los Pueblos – Grupo de Trabajo sobre Propiedad intelectual – (ABIA/REBRIP/ GTPI); y la Fundación Instituto para la Investigación del Medicamento en los Sistemas de Salud (IFARMA).

La reunión tuvo como producto la “Declaración Conjunta de la Sociedad Civil Latinoamericana sobre el Grupo de Trabajo Intergubernamental sobre Salud Pública, innovación y Propiedad Intelectual (IGWG)”, que se puede consultar en:  
<http://www.aislac.org/pdf/noticias/2007/declaracionbolivia-esp.pdf>

**Mercosur: Acuerdo de Ministros de Salud de los países miembros sobre propiedad intelectual y medicamentos accesibles**

Editado por Boletín Fármacos de: Garantizarán el acceso a medicamentos accesibles, *El Tribuno* (Argentina), 17 de junio de 2007.

Los Ministros de Salud de países integrantes del Mercosur acordaron que los derechos de propiedad intelectual estarán sujetos a garantizar la distribución de medicamentos accesibles a la población.

En una declaración conjunta que dieron a conocer el 15 de junio en Asunción, capital de Paraguay, los Ministros destacaron que los derechos de propiedad intelectual deben ajustarse a su función social. “Así, entendemos que siempre que sea necesario, se buscará implementar las flexibilidades previstas internacionalmente con el objeto de garantizar la

disponibilidad de medicamentos menos costosos, accesibles y de calidad a la población”, afirmaron.

#### *Compromiso*

Los titulares de salud reafirmaron además el compromiso de los gobiernos con la salud de los pueblos de la región y el acceso a los medicamentos. Además, ratificaron los acuerdos sobre recomendaciones de los regímenes de patentes y el acceso a los medicamentos por los estados partes y asociados del Mercosur.

La declaración conjunta también respalda el uso de la licencia obligatoria de patente farmacéutica por Brasil “como un paso importante para los países en desarrollo”. “Se debe pensar primero en garantizar el acceso para los ciudadanos, ya sean de países ricos o pobres, porque esto no es un problema de naciones de bajos ingresos, es también un problema en las grandes potencias mundiales”, aseveró Ginés González García, Ministro de Salud argentino. Agregando que “hoy en día todo está empujado por el

mercado, y al mercado no le interesan las enfermedades, les interesan los clientes”; “propiedad intelectual es un asunto de mercado, mientras que un sistema de salud es un asunto de valores”.

Estuvieron en el encuentro los Ministros de Argentina, Ginés González García; Brasil, José Gómez Temporao; Paraguay, Oscar Martínez Doldán; Uruguay, María Julia Muñoz; Bolivia, Nila Heredia Miranda; Chile, María Soledad Barría Iroume; y Ecuador, Ernesto Torres Terán.

#### *Nota de los editores:*

- Se puede consultar una declaración similar de varios Ministros de Salud de países de América del Sur reunidos en Ginebra, Suiza, el 23 de mayo del 2006, y que reproducimos en la Sección Derechos de Propiedad Intelectual y Libre Comercio del Boletín Fármacos 2006;9(3).

## **Revista de revistas**

### **Evolución del sistema internacional de derecho de protección de la propiedad intelectual: Protección de patentes para la industria farmacéutica y acceso a medicamento**

Traducido por Boletín Fármacos de: Chaves GC et al., A evolução do sistema internacional de propriedade intelectual: proteção patentária para o setor farmacêutico e acesso a medicamentos), *Cad Saúde Pública* 2007;23(2):257-267.

Este artículo discute tres fases de la evolución del sistema internacional de derecho a la protección de la propiedad intelectual y su impacto en la salud pública, especialmente para la implementación de políticas de acceso a los medicamentos. Durante la primera fase, caracterizada por las Convenciones de Paris y de Berna, los países signatarios definieron los campos tecnológicos que debían ser protegidos (y aquellos que no debían ser objeto de protección). En la segunda fase, la implementación del acuerdo ADPIC por la OMC, obliga a los países a garantizar la protección de patentes en todos los campos tecnológicos, incluyendo la industria farmacéutica. Los países también tienen la oportunidad de aprobar legislación nacional que permita, en el caso de los medicamentos, hacer uso de las flexibilidades del ADPIC. Durante la tercera fase, caracterizada por la negociación y la firma de acuerdos de libre comercio bilaterales y regionales, los países tendrán que implementar medidas ADPIC-Plus, que pueden tener consecuencias negativas para las políticas de acceso a los medicamentos y pueden impedir que se puedan utilizar las flexibilidades de ADPIC. Los autores concluyen que el estado actual del sistema de protección de la propiedad intelectual favorece a los propietarios de patentes, y que deberían reformularse para también favorecer el acceso a salud de la población.

### **Acceso a antirretrovirales genéricos: Inequidad, ley de propiedad intelectual y tratados de comercio internacionales**

Traducido por Boletín Fármacos de: Castro A, Westerhaus M, Access to generic antiretrovirals: inequality, intellectual property law, and international trade agreements, *Cad Saúde Pública* 2007;23(supl.1):S85-S96.

Actualmente varios países de bajos y medianos ingresos están aprobando leyes de protección de la propiedad intelectual más rígidas que las existentes, muchas veces para adaptarse a las exigencias de los tratados de libre comercio con los EE.UU. Tales medidas suelen incluir dispositivos que trascienden las normas sobre patentes negociadas recientemente en la Organización Mundial del Comercio, que prometían equilibrar las exigencias de la salud pública y los derechos de los propietarios de patentes. Este artículo analiza la preocupación de que este endurecimiento restrinja el acceso a medicamentos esenciales, en particular en el contexto de la pandemia de sida. El artículo examina como los tratados de libre comercio pueden ir en detrimento de los esfuerzos dirigidos a proveer el acceso universal a los antirretrovirales, y enfatiza que se debe examinar minuciosamente si se puede condicionar el desarrollo económico al endurecimiento de la legislación, sobre todo cuando está en juego la salud pública. Finalmente, se analizan los éxitos obtenidos por grupos de presión y se concluye que se necesitan más estrategias políticas y de presión para que en las negociaciones de los tratados internacionales de comercio se pueda garantizar la protección a la salud en todo el mundo.

**ADPIC, la declaración de DOHA y la decisión sobre el párrafo 6, ¿Qué pasos quedan por dar para proteger el acceso a los medicamentos?**

Traducido por Boletín Fármacos de: Kerry VB and Lee K, TRIPS, the Doha declaration and paragraph 6 decision: what are the remaining steps for protecting access to medicines? *Global Health* 2007; 24;3(1):3.

Artículo completo disponible en:

<http://www.globalizationandhealth.com/content/pdf/1744-8603-3-3.pdf>

La declaración de la Organización Mundial de Comercio sobre ADPIC y Salud Pública, conocida como la Declaración de DOHA de 2001, y la Decisión sobre la interpretación del Párrafo 6 de 2003 reafirmaron las flexibilidades que ADPIC otorga a los estados para que puedan proteger la salud pública. A pesar de estas clarificaciones, la implementación de las medidas para mejorar el acceso a los medicamentos sigue siendo incierta. Hay preocupación por las medidas ADPIC + que se han incluido en los acuerdos regionales y bilaterales de comercio, y que parecen mermar la capacidad de los pobres para acceder a medicamentos a precios asequibles.

*Métodos:* Este trabajo revisa las discusiones sobre políticas relacionadas con el comercio y el acceso a los medicamentos que han tenido lugar, a partir de 1995 y en especial desde el 2003, entre los gobiernos, las organizaciones no gubernamentales y los organismos internacionales. También analizamos los retos a la implementación de las provisiones para proteger la salud pública que hay en el párrafo 6 de la Declaración de Doha, y las medidas para proteger los derechos de propiedad intelectual que se incluyen en los acuerdos de comercio regionales y bilaterales.

*Resultados:* Si bien los estados miembros aprobaron las provisiones para proteger la salud pública que se incluyen en el acuerdo ADPIC, todavía quedan muchos retos por superar. La mayoría de países de bajos y medianos ingresos no tienen capacidad para implementar las flexibilidades de ADPIC. Todavía más irreconciliables han sido las grandes diferencias de poder e influencia entre las naciones que establecen acuerdos de comercio, dejando a los países pobres en una posición vulnerable y teniendo que aceptar la globalización de los derechos de propiedad intelectual para proteger sus intereses económicos y de comercio. Estas inequidades han quedado plasmadas en las propuestas y en las medidas ADPIC+ que ya se han adoptado, y que anteponen los intereses comerciales a los de salud pública.

*Conclusiones:* A pesar de haberse anunciado como grandes avances en el comercio internacional, la Declaración de Doha y la Decisión sobre el párrafo 6 no han resuelto el problema del acceso a medicamentos a precios asequibles. El camino a seguir debe empezar con una simplificación de su contenido para permitir su implementación. Todavía más importante, una vez que se ha llegado a un acuerdo, las protecciones que incluye ADPIC deben sentar precedente sobre las medidas que posteriormente se han tomado con otros acuerdos comerciales. Esto requiere, primero que nada, considerar estas protecciones como una necesidad básica y

un objetivo compartido de todas las negociaciones comerciales a todos los niveles.

**Buscando el equilibrio entre el privilegio del monopolio intelectual y la necesidad de medicamentos esenciales**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Martin G et al., Balancing intellectual monopoly privileges and the need for essential medicines, *Globalization and Health* 2007;3(4). Artículo disponible en:

<http://www.globalizationandhealth.com/content/3/1/4>

Esta editorial defiende que ADPIC va más allá de proteger los derechos de propiedad intelectual, en realidad otorga a las compañías farmacéuticas el monopolio intelectual. Después de hacer un breve resumen de ADPIC describe como los diferentes países han utilizado las flexibilidades de ese acuerdo y a qué costo, y propone cinco aspectos de la implementación de ADPIC que deben monitorearse:

1. ¿Debería renegociarse ADPIC para que los medicamentos nuevos para enfermedades olvidadas se desarrollaran de forma más eficiente y rápida?
2. ¿Son los medicamentos genéricos superbaratos la respuesta? ¿O para eso dependemos mucho de los bajos estándares de control del medio ambiente que tienen India y China, que son también los productores de APIs?
3. A nivel global, ¿los medicamentos esenciales son asequibles desde el punto de vista económico o tienen un costo prohibitivo? ¿Qué cambios de regulación deben hacerse para asegurar el acceso a genéricos de calidad y a medicamentos protegidos por patente sin que se segmente el problema de forma que lo que afecte a los países ricos sea diferente de lo que afecta a los países pobres?
4. La transferencia de tecnología y la inversión extranjera en países en desarrollo ¿está aumentando o disminuyendo? ¿Qué impacto tiene en la carga de enfermedad?
5. Los países en desarrollo ¿pueden implementar las flexibilidades de ADPIC para proteger la salud pública? ¿Qué cambios deben hacerse a ADPIC para facilitar que su implementación sea efectiva?

Por último, los autores afirman que es importante entender y utilizar las flexibilidades de ADPIC para conseguir mayor equidad en el acceso a los medicamentos. También es importante que los ministerios de salud coordinen con otros organismos de gobierno para presentar una agenda conjunta para el desarrollo de políticas.

**Linkage y extensión de patentes de medicamentos en Canadá y Australia**

Traducido por Boletín Fármacos de: Faunce TA, Lexchin J, "Linkage" pharmaceutical evergreening in Canada and Australia, *Australia and New Zealand Health Policy* 2007;4(8).

Artículo disponible en:

<http://www.anzhealthpolicy.com/content/4/1/8>

Los productores de medicamentos utilizan todo tipo de artimañas para extender el periodo durante el cual sus productos están protegidos por patentes. *Linkage*, es una más de estas estrategias y consiste en obligar, a través de la firma de tratados de libre comercio regionales o bilaterales con EE.UU., a las agencias reguladoras a cumplir con una serie de requisitos adicionales antes de aprobar la comercialización de un medicamento genérico.

El “linkage” aparece en muchos de los tratados de libre comercio que se han firmado recientemente. Este artículo resume lo que las agencias reguladoras pueden aprender de la experiencia australiana y canadiense para limitar el impacto negativo de estos procesos sobre los precios de los medicamentos, y consecuentemente en el acceso a los mismos.

## ***Otros temas de Economía y Acceso***

### **Reportes Breves**

#### **Nuevos aumentos de precios de medicamentos en Nicaragua**

Editado por Boletín Fármacos

Como ya ha sucedido en años anteriores [a], en los primeros seis meses del año se registraron al menos dos aumentos de precios en los medicamentos en Nicaragua. El primero fue entre fines del 2006 y principios de este año, y el Ministerio de Fomento, Industria y Comercio (Mific), organismo estatal encargado de regular los precios, primero lo negó e hizo amenazas, pero terminó justificando la legalidad del aumento por el deslizamiento que había experimentado la moneda nacional respecto al dólar. El segundo aumento se dio a conocer a principios de abril, y terminó siendo autorizado con el mismo argumento. El Ministerio de Salud se muestra preocupado por lo que representa para la población y para los fondos públicos, y está buscando caminos alternativos para los procesos de licitación.

En diciembre de 2006, dos laboratorios anunciaron nuevas listas de precios a las farmacias que abastecen. Supuestamente las solicitudes para aumento de precios, con su debida justificación, deben ser remitidas al Mific entre abril y junio de cada año, y en caso de que se apruebe el alza el Mific debe hacerla pública por medio de un comunicado, y debe mencionar de cuánto es el incremento. En el caso de estos dos laboratorios, no hubo ninguna presentación formal durante el 2006 [1].

Las autoridades del Ministerio de Salud (Minsa), por su parte, lamentaron el alza arbitraria de precios y denunciaron que varias farmacias los estaban aplicando [1].

La Asociación de Farmacias Unidas Nicaragüenses (AFUN), que cuenta con 600 farmacias agremiadas, expresó que si alguien debe asumir un alza en estos momentos son las distribuidoras de medicamentos, debido a que éstas otorgan grandes regalías y descuentos a farmacias grandes de Managua y de las cabeceras departamentales, lo que encarece los productos a las farmacias pequeñas y de poblados lejanos, afectando así a los ciudadanos más pobres del país [2].

Ni bien conocido el anuncio de nuevas listas de precios, el Mific afirmó que el aumento no gozaba de ningún tipo de autorización y que los farmacéuticos no debían aplicarlos. Según afirmaron, no se podía autorizar un “ajuste por indexación”, ya que sería extemporáneo y sin estudio

previo, pero sí advirtieron que a futuro podría llegar un ajuste de precios por el deslizamiento que había experimentado la moneda respecto al dólar [1].

Una semana después, las autoridades del Mific, quienes “revisaron” de oficio los costos de producción de los laboratorios nacionales, autorizaron un aumento que oscilaba entre 15 y 18%. Eduardo Fonseca, Secretario General del Mific, dijo que el alza fue aplicada a todas las medicinas que se producen en Nicaragua por una “indexación”. Insistió en que el alza es legal, porque está por debajo de la lista de precios que autoriza el Mific. “Si el precio que han impuesto alguno de los laboratorios nacionales fuera superior al precio máximo autorizado, nosotros podríamos entrar, multar y obligarlos a bajar el precio”, dijo [3].

Las críticas fueron variadas: no respetar el marco legal vigente en términos de regulación de precios, entre ello no haber una solicitud concreta ni haber tenido en cuenta para el análisis “de oficio” los índices del Banco Central ni las cifras de la Dirección General de Aduanas (DGA); y aplicar un porcentaje de aumento mayor que el deslizamiento de la moneda nacional [3].

Estas críticas llegaron incluso desde dentro del propio Mific. Los funcionarios Julio César Bendaña y Antonio Rodríguez Altamirano, responsables de la Dirección General de Competencia y Transparencia en los Mercados y de la Dirección de Defensa de los Consumidores (DDC), ambas pertenecientes al Mific, calificaban de “ilegal” el alza aplicada en diciembre y estudiaban informes de sus inspectores donde se señalaban 10 graves anomalías cometidas por un laboratorio, una distribuidora y tres farmacias [3].

En abril de este año los dueños de farmacia denunciaron un nuevo aumento de precios en los medicamentos, que llegaba en algunos productos y en algunas farmacias a un 7,5%. El presidente Daniel Ortega sacó un apurado comunicado diciendo que su gobierno no aceptaría un incremento en los precios de las medicinas [4,5].

La Asociación Nicaragüense de Distribuidoras de Productores Farmacéuticos (Andiprofa), que tiene afiliadas más de 60 empresas distribuidoras de medicinas, dijo que no se trataba de un alza en el precio, sino de un “ajuste cambiario en los medicamentos importados” para un

semestre, debido –una vez más- al deslizamiento anual del córdoba con respecto al dólar. Este “deslizamiento” fue parte de un acuerdo de Andiprofa con el Mific, y lo que en un primer momento trascendió como un ajuste de un 2,5% terminó en un 3,72% [4,5].

En esta oportunidad, la Asociación de Farmacias Unidas de Nicaragua (AFUN) aseguró que los dueños de farmacias se sumarían a cualquier decisión consensuada. "Si se acuerda en aras de la armonía y para destrabar la anarquía que existe en estos momentos por los precios de las medicinas, nuestra asociación está dispuesta a apoyar no más de lo que corresponde al deslizamiento y sujeto a que entre a lo inmediato a una revisión de la estructura de costo", expresó el Presidente de esta Asociación [5].

Los miembros de Andiprofa aceptaron revisar la estructura de costo y sus márgenes de ganancia que obtienen por la venta de medicinas, siempre y cuando participen todos los sectores involucrados [5].

Las autoridades del Ministerio de Salud (Minsa) se mostraron nuevamente preocupadas por el alza de precios y solicitaron que se les aplicaran sanciones duras a los laboratorios y distribuidores que llevaron adelante las subas [6].

Pocos días después del anuncio de un ajuste de 3,72% por la devaluación de la moneda, la viceministra del Mific, Leana Lacayo, garantizó que unos 200 productos farmacéuticos de los 8.944 reportados que se comercializan en Nicaragua no aumentarán de precio en el año, sin embargo, los restantes están sujetos a negociación con los distribuidores. El Minsa colaborará en la elaboración de la lista de 200 medicamentos [7].

El Mific puede multar a las empresas que han realizado incrementos de precios sin autorización. Las sanciones pueden ir desde multas en dinero hasta determinar el cierre temporal o total. El presidente del Departamento de Defensa del Consumidor del Mific, Antonio Rodríguez, quien se mostró bastante en desacuerdo con las subas y ajustes, informó que 19 empresas distribuidoras de medicamentos y tres laboratorios nacionales, habían sido notificadas de la multa que se les aplicaría, que va desde los 5.000 córdobas hasta los 16.000 por cada producto [6,7] [b].

Según Lacayo hubo conversaciones con las distribuidoras y éstas aceptaron y se comprometieron a someterse al proceso de ley y aceptar las sanciones establecidas en el Reglamento a la Ley de Defensa de los Consumidores, así como rectificar los precios alterados de los medicamentos [7].

#### *Licitaciones nacionales o compras directas*

A las autoridades del Ministerio de Salud les preocupa además cómo repercuten estos aumentos de los laboratorios y distribuidores nacionales en los procesos de licitación. Así, a mediados de febrero, se dio a conocer que la Ministra de Salud, Maritza Cuan, estaba explorando la posibilidad de comprar medicamentos de forma directa a Cuba, Venezuela y la India, aún cuando esta forma de compra no está prevista ni en la Ley de Contrataciones del Estado ni en la Ley de Farmacias [8,9].

Las declaraciones de Cuan se dieron luego de que se presentaran y abrieran las ofertas de unos 40 oferentes que participaron en una licitación nacional de compra de 181 tipos de medicamentos, proceso iniciado por la administración anterior el pasado 13 de diciembre. La licitación era por unos US\$10 millones, es decir, unos 180 millones de córdobas [8].

Según expresó la Ministra, el gobierno anterior dejó amarrada la licitación de productos médicos para favorecer a los grandes distribuidores que venden los productos hasta cinco veces más caros que lo que se puede conseguir en otros mercados. Según indicó, la compra no la hicieron en su totalidad, para poder adquirir en la próxima licitación a mejores precios. Quedaron sin adjudicar unos 30 productos. Tiene previsto utilizar algunas posibilidades que hay dentro de la ley, y que permitirían comprar en mejores condiciones en las próximas licitaciones [9].

#### *Notas de los editores:*

- a. Se puede consultar anteriores aumentos y anuncios de no más aumentos en el Boletín Fármacos (BF): “Nicaragua: Cero alza a medicinas”, Sección Ética y Derecho, BF 2005;8(2); “Nicaragua: Alza en las medicinas”, Sección Economía, BF 2005;8(3); “Nicaragua: Subieron las medicinas”, Sección Economía, BF 2006;9(3).
- b. Las distribuidoras multadas son Cedetsa, Dicegsa, Calox, Sudesa, Suministros Internacionales, Importadora y Distribuidora Carlos Fonseca, Unipharm, Apotex, Cefa, Recipe, Riestra, Euro S.A., F. Elizondo, Generic Pharma, Generifar, Infarsa, J Ruiz, Pusendorf, Bayer, Ceguel, Solka y Rappe [7].

#### *Referencias:*

1. Oliver Gómez y Melvin Martínez, Nicaragua: Desautorizan alza en medicinas, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 27 de diciembre de 2006.
2. María Haydee Brenes, Nicaragua: Dueños de farmacias también rechazan alza de precios, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 28 de diciembre de 2006.
3. Melvin Martínez y Oliver Gómez, Nicaragua: Alza hasta 18% de medicamentos nacionales, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 5 de enero de 2007.
4. Nicaragua: Otra alza encubierta en medicinas, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 10 de abril de 2007.
5. Roberto Pérez Solís, Nicaragua: Ortega no pudo parar alza de medicamentos, *La Prensa* (Nicaragua), 13 de abril de 2007.
6. Nicaragua: Minsa y Movimiento Comunal Piden fuertes sanciones por el alza de medicinas, *El Nuevo Diario*, 15 de abril de 2007.
7. Nery García, Nicaragua: Mific “parqueará” precio de 200 medicamentos, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 19 de abril de 2007.
8. Luis Galean, Nicaragua: Contraloría debe autorizar toda compra de medicinas, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 23 de febrero de 2007.
9. Melvin Martínez, Nicaragua: Licitación inevitable y medicinas más caras, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 27 de marzo de 2007.

## **Problemas con el abastecimiento de medicamentos y el Programa Farmacias Solidarias en Venezuela**

Editado por Boletín Fármacos

El Presidente de la Federación Farmacéutica Venezolana, Edgar Salas, aseguraba a principios de año que una serie de retrasos de la Comisión de Administración de Divisas (Cadivi) había causado escasez en algunos antibióticos, antihipertensivos, antidepresivos y sedantes. Aunque no podía hablar de desabastecimiento, atribuía 30% de faltas en fármacos importados a retrasos de dos y tres meses en la entrega de dólares.

En el mismo sentido, el Presidente de Laboratorios Valmorca, Guillermo Valeri, manifestó que “en el caso de los medicamentos hay que reconocer que sí se ha tenido apoyo del Gobierno para evitar el desabastecimiento.” Sin embargo añadió que a veces hay problemas en la implementación de nuevas leyes o decretos. Mencionó, como ejemplo, que la clasificación de insumos de primera necesidad que deben recibir divisas para su compra por parte de Cadivi no han incluido algunos medicamentos nuevos. El Ministerio de Industrias Ligeras y Comercio (Milco) debe primero certificar que no se producen en laboratorios nacionales. Sin esta certificación Cadivi no puede asignar divisas para su compra en el extranjero y el resultado es un atraso en las importaciones [1] [a].

En cambio, desde la cartera de Salud descartaron la escasez de medicamentos y afirmaron que había suficiente existencia para atender la demanda en los servicios públicos de salud. “Por el momento, no hay ningún indicativo de que los medicamentos estén faltando y, de hecho, el balance que realizamos arrojó que hay medicamentos suficientes para dar respuesta a cualquier circunstancia que se presente”, enfatizó el Ministro de Salud, Erick Rodríguez [2].

Al respecto, Juan Manuel Domínguez, Presidente del Programa Farmacias Solidarias (Coodifar), aseguraba que existían inventarios suficientes de medicinas en el país, “y, en aquellos casos en que hay déficit de algunos productos, los usuarios tienen la opción de llevar el genérico”, añadió. Con respecto al alza ocurrida en el dólar paralelo, indicó que esta situación no afectó a este sector, ya que “todos los insumos con los cuales se fabrican los medicamentos se compran en el extranjero con el dólar a precio preferencial, el cual es otorgado por la Comisión de Administración de Divisas (Cadivi)” [3].

### *Programa Farmacias Solidarias*

Desde principios de 2004, se viene desarrollando en Venezuela el Programa Farmacias Solidarias (Coodifar), cuyo propósito es la creación de Cooperativas de Farmacia (Coofar). Los medicamentos que se expenden en las cooperativas de farmacia tienen descuentos de hasta un 40%, gracias a los acuerdos establecidos con los distintos

laboratorios para adquirir directamente los productos en compras de contado, sin la participación de droguerías.

Hasta ahora un total de 17 laboratorios suministran sus productos al Programa de Farmacias, entre ellos figuran Bayer, Organon Venezolana, Elmor, Sankyo Pharma, OFA, Biogalenic, Galeno Química, Merk, Roche y Vargas.

El Presidente de esta iniciativa, Juan Manuel Domínguez, también ocupó el cargo de Presidente de la Cámara Venezolana de Farmacia. Anunció que se están entablando negociaciones con un gran número de laboratorios, entre ellos Leti, Pfizer, y Farma, y recalcó además, que la cooperativa que él dirige “es la única droguería que existe en el país, como asociación de este tipo, y es también, la única que traslada el mayor descuento posible a las farmacias, sobre todo a los pequeños y medianos empresarios afiliados para que puedan subsistir en el tiempo” [4].

### *Nota de los editores:*

- a. El superintendente tributario, José Vielma Mora, indicó que “hay sectores que están perturbando la economía y están haciendo ruido cuando el Ejecutivo quiere ayudar”. Iglesias agregó que Milco tiene la administración de 5.269 códigos arancelarios, pero para 3.621 códigos no se requiere realizar ningún trámite en el Ministerio antes de solicitar divisas a Cadivi. Sólo 1.648 códigos administrados por el Milco son los que requieren de un certificado de no producción o de producción insuficiente, para tramitar la obtención de divisas. Agregó que los certificados de no producción o producción insuficiente se expiden en 10 días hábiles, y no en 120 días como ha afirmado el sector industrial. El procedimiento total entre el Milco, la institución bancaria y Cadivi en ningún caso resulta mayor a 20 días hábiles, agregó. Desde la publicación de la Resolución 195 el 5 de diciembre de 2006 a febrero de 2007, el Milco dio 1.460 certificados de no producción, que incluyen más de 15.000 productos [5].

### *Referencias:*

1. González Velásquez Magdiel, Desabastecimiento de medicinas a punto de convertirse en un problema mayor, *El Carabobeño* (Venezuela), 4 de febrero de 2007.
2. Ministro de Salud reiteró que hay total abastecimiento de medicinas en el país, disponible en [www.abn.info.ve](http://www.abn.info.ve) consultado el 28 de febrero de 2007.
3. Total abastecimiento de medicinas en el país, *ABN* (Venezuela), 12 de febrero 2007.
4. Más de 20 laboratorios participarán en el Programa de Farmacias Solidarias, *El Universal* (Venezuela), 27 de diciembre de 2006.
5. Joseph Poliszuk y Ernesto J Tovar, Venezuela: Por retrasos para importar van dos meses con falta de fármacos, *El Universal* (Venezuela), 2 de febrero de 2007.

## América Latina

### **República Dominicana: El PROMESE baja sus precios y acuerda entrega gratuita a afiliados del Régimen Subsidiado del Seguro Nacional de Salud**

Editado por Boletín Fármacos de: Las “Farmacias del Pueblo” son la alternativa para toda la población, *Listin Diario* (República Dominicana), 15 de enero de 2007; Ortiz Gómez, Promese baja precios a 98 medicinas, *Hoy.com*, 1° de marzo de 2007; Medicina gratis para medio millón del Régimen Subsidiado, *Diario DigitalRD.com*, 22 de agosto de 2007

A partir del 1° de marzo, 98 medicamentos de los que se venden en las Farmacias del Pueblo instaladas por el Programa de Medicamentos Esenciales/Central de Apoyo Logístico (PROMESE/CAL) bajarán de precios en proporciones de hasta un 90%, mientras que otros 74 mantendrán sus precios, informó la Directora del programa, Dra. Elena Fernández.

Las reducciones más significativas se registran en el antiespasmódico n-butil hioscina-bromuro, con un porcentaje de 90%; cloranfenicol, con un 54,55%; amikacina, metoclopramida, omeprazol, penicilina G Procaínica, atenolol y sales de rehidratación oral, con un 50%. Las penicilinas bajarán de 15 pesos a diez, amoxicilina pediátrica pasará de 30 a 25, la permetrina para la escabiosis de 40 a 30, los tratamientos de hipertensión arterial costarán quince pesos por mes. La insulina, que en la farmacia privada puede costar RD\$1200, bajó de RD\$295 a RD\$225. También bajarán de precios los analgésicos, antiácidos, antiulcerosos, antibióticos, antigripales, antialérgicos, broncodilatadores, antimicóticos, antiparasitarios y dermatológicos, así como material descartable. Fernández dijo que todos estos fármacos cubren la mayor parte de las enfermedades que padece el país, como hipertensión, diabetes, parasitosis, enfermedades infecciosas y dermatológicas.

Entre los nuevos 15 fármacos que venderán las farmacias de PROMESE figuran el aciclovir, crema para el herpes labial, que costará RD\$15, cuyo precio en el sector privado es de

RD\$431 pesos; el ácido fusídico, antibiótico tópico, se venderá a RD\$60, mientras en las farmacias se expende a RD\$390; la venda de yeso costará RD\$20 y la venda elástica a RD\$15. Fernández explicó que las reducciones en los precios de los medicamentos se deben al volumen que se licitó el año pasado e indicó que cada día aumenta el número de personas que acude a las más de 400 Farmacias del Pueblo. Puso como ejemplo que al hospital San Lorenzo de Los Mina acuden 1.142 personas por día. Si se comparan las ventas de las Farmacias del Pueblo durante enero-septiembre del 2005 y del 2006, las ventas ascendieron de RD\$311 millones a RD\$597 millones. Casi la mitad de las Farmacias del Pueblo está atendida por farmacéuticos y el resto por personal que ha sido capacitado para la labor.

Por otra parte, el Seguro Nacional de Salud (SeNaSa) y el PROMESE/CAL firmaron a fines de agosto un contrato mediante el cual más de 530.000 afiliados del Régimen Subsidiado recibirán directamente de las Farmacias del Pueblo, sin costo alguno, los medicamentos incluidos en el Plan Básico de Salud que les sean indicados por sus médicos en el primer nivel de atención. Este contrato entró en vigencia a partir del 1° de septiembre.

#### *Algunos otros datos del PROMESE/CAL*

Además de suplir medicamentos a las Farmacias Populares, el PROMESE/CAL abastece a hospitales y clínicas rurales. De los RD\$80 millones mensuales que recibe como presupuesto, RD\$40 millones son destinados a los hospitales, RD\$35 millones a las Farmacias del Pueblo y entre RD\$5 y 8 millones a las clínicas rurales. En el caso de los hospitales, le sule más del 85% de los medicamentos que utilizan en la atención de los pacientes internados, por lo que la compra de medicinas en el mercado privado se ha reducido a menos de un 15%, lo que le genera ahorros económicos significativos, aseguran los directores de los hospitales. Además el Programa patrocina los medicamentos a programas especializados, como son los de hemodiálisis para pacientes renales (con una inversión mensual de RD\$7 millones); Neonatal (que invierte RD\$3 millones); contra el Cáncer (RD\$4 millones) y salud mental (RD\$1,5 millones).

## Europa

### **Alemania y Francia: Las cooperativas de distribución Sanacorp y Cerp Rouen se fusionan**

Editado por Boletín Fármacos de: La tendencia a la fusión toca a dos cooperativas europeas, *El Global*, 16 de abril de 2007; CE autoriza a las distribuidoras farmacéuticas CERP Rouen y Sanacorp la compra conjunta de Millenium, Europa Press, 7 de mayo de 2007; Unificación de distribuidoras farmacéuticas propiedad de farmacéuticos, *Grupo Cofares*, 4 de marzo de 2007.

Los movimientos en el mundo de la distribución siguen siendo frecuentes. Las empresas buscan nuevas estrategias de negocio que se plasman en dos direcciones fundamentalmente: la diversificación de la actividad y la integración entre operadores. En esta ocasión, las

protagonistas son las cooperativas Cerp Rouen y Sanacorp que en un proceso de fusión crearon una nueva entidad, denominada Millennium.

Sanacorp es el cuarto distribuidor de Alemania con 14 almacenes que sirven a 7.000 farmacias y Cerp Rouen es el tercer distribuidor de Francia con 30 almacenes que sirven a 5.000 farmacias.

Ambas cooperativas anunciaron el pasado diciembre su deseo de “crear una nueva sociedad con sede en Bolonia (Italia) que dirija las actividades de distribución francesa, belga y alemana”, según explica en nota de prensa la entidad francesa. El 30 de enero del presente año sellaron su proyecto de fusión y acordaron que tendrán una

participación idéntica del 50% de la misma cada una. El Comité Ejecutivo de la nueva empresa estará compuesto por dos miembros de cada uno de los comités ejecutivos de Sanacorp y de Cerp Rouen. La presidencia será rotatoria entre representantes alemanes y franceses. La estructura de la compañía, con base en Italia, será mínima, dado que la elección de este tercer país obedece exclusivamente a razones de neutralidad de la sede.

A principios de mayo la Comisión Europea autorizó la fusión, al considerar que la operación no comportará riesgos para la competencia en el mercado europeo.

Millennium representará la cuarta distribuidora farmacéutica, con una facturación de 5.300 millones de euros. Tendrá unos 5.000 empleados y abastecerá a 12.000 farmacias.

Por delante tendrán a Alliance-Boots, número uno, que factura más de 24.000 millones de euros; Celesio en el segundo puesto, que factura 20.500 millones, y Phoenix en el tercer lugar, con una facturación de 20.000 millones de euros.

Alliance-Boots es producto de un proceso de integración que se llevó a cabo hace menos de un año entre Alliance UniChem y Boots Group PLC.

### **España: Informe actualizado sobre medicamentos genéricos**

Editado por Boletín Fármacos del informe disponible en: [http://www.correofarmacologico.com/documentos/110607inf\\_ormegenericos07.pdf](http://www.correofarmacologico.com/documentos/110607inf_ormegenericos07.pdf) (8 pág.)

El Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos ha publicado un informe titulado “Medicamentos genéricos en España: una visión actualizada”, en el que se analiza la evolución de este tipo de medicamentos en los últimos años. Según este informe:

- El número de presentaciones de especialidades farmacéuticas en vigor a diciembre 2006 es de 15.314, de las que 4.090 son Especialidades Farmacéuticas Genéricas (EFG), lo que supone un 26,7% del total, incluyendo a los envases clínicos (EC) y presentaciones de especialidades hospitalarias (H). En abril de 2002 el porcentaje de EFG sobre el total era del 13%, por tanto, en 4 años se ha experimentado un aumento cercano al 14%.
- Excluyendo las presentaciones EC y H, el número de presentaciones dispensables en oficina de farmacia, a diciembre de 2006, es de 11.296, de las que 3.004 son EFG, lo que supone un 26%, frente al 13% que había en abril de 2002.
- El precio medio global (PVP+IVA) de las presentaciones de medicamentos genéricos, que aumentó entre 2002 y 2004 en un 10%, se redujo durante 2005 en un 3,7% y durante 2006, la reducción ha sido del 8,9%.

- Por presentaciones comerciales, el grupo terapéutico con mayor número es el J (Antiinfecciosos sistémicos) con 1316 presentaciones, lo que representa el 32% del total, y le sigue el N (Sistema Nervioso, 1009 presentaciones, 24%). Es relevante el caso del grupo N cuyo número de presentaciones se ha visto incrementado en 242 (un 24%).
- En lo que se refiere a la distribución terapéutica por principios activos, la clasificación presenta una tendencia semejante a la registrada durante 2005, ocupando el primer lugar los correspondientes al grupo C (Aparato Cardiovascular) y Grupo J con 32 principios activos, lo que representa el 22% del total en cada caso, N (Sistema Nervioso, 28 principios, 19%) y L (Antineoplásicos e inmunosupresores, 11 principios, 7%).
- Hay 14 principios activos con 100 o más presentaciones comercializadas, seis con más de 200 y dos - ciprofloxacino y amoxicilina/clavulánico- con más de 300.
- Solo 20 principios activos agrupan el 52,6% de todas las presentaciones de medicamentos genéricos.
- Durante 2006 ha aumentado en más de un 100% el número de presentaciones de la risperidona, alcanzando el tercer lugar entre los principios activos con más presentaciones.
- La cuota de mercado de las EFG, en unidades dispensadas, dentro del Sistema Nacional de Salud (SNS), ha pasado del 12% en 2004 al 14% en 2005, lo que representa un aumento del 21,7%.

*Nota de los editores:* Se puede consultar un resumen de un informe similar, publicado el año pasado, en la Sección Noticias de Europa del *Boletín Fármacos* 2006;9(2).

### **Reino Unido y EE.UU.: Acuerdos de riesgo compartido**

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Andrew Pollack, Pricing Pills by the Results, *New York Times* (EE.UU.), 14 de julio 2007; Andrew Jack, Drug pricing, no cure, no cost, *BMJ* 2007;335:122-123.

A las compañías farmacéuticas les gustaría poder decir que sus productos más costosos realmente valen esos impresionantes precios, apunta Andrew Pollack en una nota para el NYT. Ahora una compañía está queriendo respaldar sus dichos con dinero, ofreciendo una garantía de reembolso.

Johnson & Johnson le ha propuesto al servicio médico de Gran Bretaña (NHS, por sus siglas en inglés) que pague los costos del medicamento para el cáncer Velcade (bortezomib), solamente para las personas que se beneficien con este medicamento, que puede costar alrededor US\$48.000 por paciente. La compañía devolvería los costos de tratamiento de los pacientes cuyos tumores no se

hubiesen contraído lo suficiente después de un tratamiento de prueba.

La innovadora propuesta puede ser una señal de que la industria farmacéutica tiene la intención de avanzar hacia un nuevo paradigma de pagar de acuerdo a la eficacia (pay-for-performance P4P), en donde el precio de los medicamentos se base en su efectividad, y pueda aumentar o disminuir de acuerdo a la evidencia que vaya surgiendo.

“Pienso que los consumidores dirán, ‘si el producto funciona, te recompensaremos por él’” dijo a Anthony Farino, consultor farmacéutico de la industria en PricewaterhouseCoopers. “Si no, no te recompensaremos.”

Es demasiado pronto para decir si este tipo de paradigma puede funcionar realmente, en particular porque en muchos casos puede ser difícil evaluar cuán bien está actuando una droga. Y este avance será probablemente el más factible de países, como Gran Bretaña, donde el principal comprador es el gobierno.

Pero incluso en los EE.UU., Medicare y las aseguradoras privadas están experimentando con nuevas maneras de crear los sistemas de costos-justificados para los tratamientos médicos.

Las ventajas potenciales podrían ir más allá de ahorrar dinero. El cálculo de P4P podría hacer más fácil que los pacientes y sus médicos intenten tratamientos costosos sin perjudicar al sistema financiero o forzar a las aseguradoras a tomar decisiones que exijan todo el re-embolso en caso de que el medicamento sea exitoso o ninguno si no lo es.

Esos fueron los argumentos empleados en otro experimento que ya está en curso en Gran Bretaña. Cuatro fabricantes de fármacos para la esclerosis múltiple han acordado bajar los precios de sus medicamentos -que pueden costar actualmente US\$18.000 por año- si las medicinas no cubren completamente las expectativas.

GlaxoSmithKline también dice haber hecho acuerdos similares con dos gobiernos europeos, aunque declinó identificar los países y las drogas implicadas.

Los acuerdos de “riesgos compartidos”, como se los está llamando, serán más difíciles de establecer en EE.UU. “No hay manera de que podamos pedir la implementación de este sistema,” dijo el Dr. Lee N. Newcomer, del área de oncología en la compañía de seguros americana UnitedHealthcare. A su entender, las regulaciones estatales y las presiones del mercado hacen virtualmente imposible que una aseguradora pueda rechazar el pago de un medicamento que ha sido aprobada por la FDA, sin importar su precio.

Medicare, mientras tanto, ha acordado la paga de ciertos productos costosos o procedimientos -como algunos desfibriladores implantables de corazón (implantable heart defibrillators) y el uso de Tomografía por Emisión de Positrones (PET scanning) para detectar demencia - solamente si los pacientes participan en estudios para determinar los beneficios a largo plazo.

Medicare podría utilizar eventualmente esos datos para decidir si paga el producto o el procedimiento. Sin embargo, no tiene la autoridad para negociar precios, dijo el Dr. Sean Tunis, director médico de Medicare e importante diseñador de la política basada en evidencia.

Algunas compañías que venden medicamentos costosos - incluyendo Genentech, que hace tratamientos para cáncer, y Genzyme, que tiene fármacos para enfermedades raras- informaron que no están involucradas ni consideran planes de riesgo compartido. Comunicaron que ya han ayudado a poner sus medicamentos a disposición de los pacientes que no pueden comprarlos. Genentech también dijo que trabajaba en pruebas para determinar mejor qué pacientes deberían conseguir los medicamentos en primer lugar.

*Los ejemplos de riesgo-compartido en Gran Bretaña*  
Pero las compañías farmacéuticas necesitarán ser más flexibles en países como Gran Bretaña, en donde los fármacos se reembolsan si el Sistema Nacional de Salud (NHS) considera que satisfacen el principio de costo-efectividad, es decir si prolongan la vida de los pacientes mejorando su calidad de vida.

“Si no entráramos en el esquema de riesgo-compartido, realmente no tendríamos un mercado en el Reino Unido,” dijo Pete Smith, representante en ese país de Biogen Idec. La compañía fabrica Avonex (interferón beta-1a), un fármaco para la esclerosis múltiple que cuesta en Gran Bretaña alrededor de US\$18.000 por año y está bajo un arreglo de riesgo-compartido.

Unos 5.000 pacientes con esclerosis múltiple están en seguimiento por 10 años para ver la efectividad del medicamento en retardar la progresión de la enfermedad. Los precios serán ajustados a lo largo del estudio, para que se siga manteniendo cierto límite en términos de costo-efectividad.

Pero medir mejoras en la calidad de la vida, en el mejor de los casos, es una ciencia imprecisa. La escala utilizada para medir la severidad de la enfermedad, por ejemplo, se centra demasiado en la movilidad de un paciente y no lo suficiente en otros problemas asociados con esclerosis múltiple, como fatiga y la declinación mental, dijo Nicola Russell, director de los servicios del MS Trust, una organización que administra el programa. “Estamos atados a este medicamento porque nadie ha desarrollado algo mejor”.

Por otra parte, el desarrollo del estudio ha sido lento. Comenzó en 2002, pero los primeros datos del análisis se están recolectando ahora.

La propuesta de Johnson & Johnson sobre reembolsar el costo de Velcade (bortezomib), también fue hecha bajo presión. Un equipo de asesores que decide qué medicamentos financia el NHS, se pronunció en un primero momento contra Velcade. El equipo dijo que aunque la droga había sido aprobada para tratar recaídas del Mieloma de hueso, un cáncer de médula, no era costo-efectiva.

Los pacientes del cáncer protestaron, guiados por las tres “Velcade” - tres mujeres de Yorkshire con mieloma múltiple

que se enfrentaron a la secretaría nacional de salud diciendo que se las estaba condenando a muerte. Después de que los grupos de pacientes y la compañía ganasen una apelación para que se reconsiderase el asunto, Johnson & Johnson hizo su oferta, como una forma de lograr que su fármaco sea considerado costo-efectivo.

“Al fin y al cabo todas las compañías farmacéuticas desean asegurarse que todos los pacientes tengan acceso a sus terapias,” dijo a Kate Purcell, portavoz de Johnson & Johnson.

De acuerdo a esta propuesta, realizada por su filial Janssen-Cilag, la compañía y el gobierno esperan completar los acuerdos en los próximos meses, todos los pacientes serían elegibles para los ciclos de cuatro etapas de tratamiento, que cuestan cerca de US\$24.000.

Si se determina que los tumores se han contraído, dato que se obtendría por un análisis de sangre, el tratamiento continuaría, generalmente para otro ciclo de cuatro etapas, y el costo estaría a cargo de NHS. Si los tumores no se han contraído, el tratamiento pararía y la compañía reintegraría el dinero gastado hasta ese momento.

Pero Janssen-Cilag y el Comité Consultivo del gobierno discrepan sobre cuánto deben contraerse los tumores para que el tratamiento continúe.

El gobierno está proponiendo por lo menos una reducción de 50%, conocida como respuesta parcial, en una proteína indicadora producida por los tumores. La compañía está discutiendo que una reducción de 25%, conocida como respuesta mínima o de menor importancia, sea suficiente. La compañía y algunos otros expertos discuten que algunos pacientes que tengan una respuesta mínima después de ciclos de cuatro tiempos, más adelante pueden obtener remisiones completas con un tratamiento adicional.

“Me parece incorrecto que si un paciente ha recibido una respuesta mínima en lugar de una respuesta parcial no pueda continuar y recibir tratamiento,” opina el Dr. Paul S. Richardson, investigador en el Instituto del Cáncer Dana-Farber en Boston. Él ha conducido varios ensayos clínicos de Velcade y ha recibido honorarios de Johnson & Johnson y de Millennium Pharmaceuticals. La primera de estas compañías distribuye el medicamento en Reino Unido, mientras que la otra lo desarrolla y comercializa en EE.UU.

Si las tensiones son difíciles de resolver en Gran Bretaña, el paradigma P4P puede ser incluso más difícil de introducir en los EE.UU., en donde los pacientes pagan parte de sus medicamentos.

El Dr. Tunis, exdirector médico de Medicare, dijo que una compañía americana de biotecnología lo consultó sobre si se podía ofrecer un plan de devolución del pago de un fármaco nuevo para el cáncer.

“Otros y yo consideramos que un plan de devolución del pago de un medicamento para cáncer resulta estúpido” dijo el Dr. Tunis, quien actualmente es director del Center for

Medical Technology Policy. “Ay! Lo siento, su abuela falleció. Aquí le devolvemos su dinero.”

#### *Las reacciones de la industria*

En un artículo de Andrew Jack en el BMJ se señala que una de las preocupaciones más grandes de la industria respecto a determinar el precio de un medicamento de acuerdo a su efectividad es que la mayoría de los medicamentos innovadores se desarrollan en etapas, y cada nuevo fármaco proporciona mejoras modestas, que a largo plazo, conducen a grandes avances. Entonces, quitar los incentivos financieros para la investigación haría peligrar el progreso.

Arthur Higgins, director de Bayer HealthCare y presidente electo de la Federación Europea de las Industrias y Asociaciones Farmacéuticas (EFPIA), dice que están dispuestos a discutir el precio en base a la efectividad, pero que la industria teme que el acercamiento esté siendo utilizado como un pretexto por los políticos simplemente para agregar obstáculos adicionales a la aprobación de medicinas y para ahorrar dinero.

Por otra parte, la industria argumenta que muchos países que han rechazado o han hecho descender de manera agresiva el precio de nuevas medicinas también han fallado en construir o fortalecer su industria doméstica. Sus sistemas de salud se aprovechan de la investigación financiada por otros sectores.

Hay por cierto pocas compañías farmacéuticas innovadoras en los mercados con precios bajos, tales como Australia o Europa meridional, y muchas más en los EE.UU., el Reino Unido y Suiza, que pagan precios más elevados y tienen otras políticas para animar la investigación [a].

El “riesgo compartido” ofrece ventajas a las compañías que pueden demostrar que sus medicamentos proporcionan un importante valor adicional a los pacientes. Pero es necesario que lo prueben con datos, pues cualquier reducción de precio que pongan en marcha en un país tiene altas probabilidades de ser impuesta rápidamente en otros países.

Sobre todo, los medicamentos representan en la mayoría de los países entre el 10% y 15% de los costos de salud. Es probable que el pago de la medicina de acuerdo a su efectividad sólo consiga ofrecer una diferencia marginal en esa proporción. Si la verdadera preocupación de los administradores del sistema es limitar el crecimiento en el gasto de la salud, ellos también necesitarán abordar la tarea más difícil de limitar los sueldos, infraestructura, y otros grandes costos en sus presupuestos.

#### *Nota de los editores:*

- a. Estudios llevados a cabo por Donald Light sugieren que no hay correlación entre los precios de los medicamentos y la innovación farmacéutica. Recomendamos consultar: “¿Peligra la investigación si se rebajan los precios de los medicamentos patentados? Un resumen de la información existente”, de Donald Light y Joel Lexchin, que publicamos en la Sección Investigaciones del Boletín Fármacos 2004;7(3); y “El aumento del precio de los medicamentos” de Donald Light, como ventana Abierta del Boletín Fármacos 2004;7(5).

## Estados Unidos y Canadá

### Reino Unido y EE.UU.: Acuerdos de riesgo compartido

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Andrew Pollack, Pricing Pills by the Results, *New York Times* (EE.UU.), 14 de julio 2007; Andrew Jack, Drug pricing, no cure, no cost, *BMJ* 2007;335:122-123.

*Nota de los editores:* Se puede ver el contenido de este artículo en la Sección Economía y Acceso, apartado Europa, de este número del Boletín Fármacos.

### Canadá: El gasto en medicamentos que necesitan receta superará los US\$21.000 millones en el 2006

Traducido por Boletín Fármacos de: Prescribed drug spending expected to surpass \$21 billion in 2006, *Canadian Institute for Health Information* (CIHI), 15 de mayo de 2007.

Informe completo en:

[http://secure.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw\\_page=AR\\_80\\_E&cw\\_topic=80](http://secure.cihi.ca/cihiweb/disPage.jsp?cw_page=AR_80_E&cw_topic=80)

Según un informe del Canadian Institute for Health Information (CIHI) se estima que el gasto en medicamentos que precisan receta ha llegado a 21.100 millones de dólares canadienses, un aumento de 1.400 millones de dólares respecto al gasto del año anterior. Mientras que el gasto total en salud aumentó en un 5,8% en el 2006, se estima que el crecimiento del gasto en medicamentos que precisan receta ha sido del 6,9%. Entre 1997 y 2004, el gasto en medicamentos que se venden con receta había aumentado en un 11,2% anualmente.

El informe de Gasto en Medicamentos en Canadá (Drug Expenditure in Canada) 1985-2006 analiza las tendencias del gasto en estas dos décadas, tanto para los medicamentos

que precisan receta como para los que no la necesitan. Los datos de 1985 a 2004 son gastos reales, y las cifras de 2005 y 2006 son proyecciones.

El gasto total de medicamentos se estima que en el 2006 alcanzó los 25.200 millones, un incremento del 6% sobre el año anterior. Se piensa que el gasto en medicamentos que no requieren receta ha sido de 4.100 millones en el 2006, un aumento del 2% respecto al año anterior.

La mayor parte del gasto en medicamentos sigue siendo para medicamentos que necesitan receta, 83,3% en el 2006 comparado con el 82,5% en el 2004 y el 67,5% en 1985.

Entre todas las categorías de gasto en salud, el gasto en medicamentos ha ocupado el segundo lugar desde 1997, después del gasto en hospitales. El porcentaje del gasto total que representan los medicamentos ha ido aumentando de 9,5% en 1985 al 17% en el 2005 y 2006.

### Comparaciones internacionales

Cuando se compara con los 17 países de la Organización para la Cooperación Económica y el Desarrollo (OECD) que tienen un sistema de información parecido al de Canadá, en el 2004 (que es la información más reciente que está disponible) Canadá tenía el tercer gasto total en medicamentos más elevado por capita, \$699 por persona, después de los EE.UU. (\$940) y Francia (\$749).

Al analizar la proporción del gasto de medicamentos que financia el estado, Canadá estaba por debajo de la media con el 37,8%, comparado con el 70% en países como Luxemburgo, Bélgica, España, Austria, Francia y Alemania. Los únicos países en donde el gasto público era inferior al canadiense eran: Polonia (36,5%), EE.UU. (24,4%) y México (11,6%).

## Asia

### Corea del Norte: El gobierno solicita a Corea del Sur los medicamentos vencidos

Editado por Boletín Fármacos de: El régimen norcoreano pide a Seúl el envío de los medicamentos caducados para cubrir sus necesidades, *Europa Press* (España), 11 de julio de 2007

“Nosotros, Corea del Norte, carecemos de muchas medicinas. En lugar de destruir medicinas que han superado la fecha de caducidad pedimos a Corea del Sur que las envíen al norte”, señaló la Cruz Roja Norcoreana en una petición enviada en febrero a un instituto surcoreano que estudia los asuntos norcoreanos según informa el diario JoongAng Ilbo. La información también ha sido confirmada por el Instituto para Asuntos de Paz y la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos.

El régimen norcoreano afirmaba en su petición que asumiría la responsabilidad en caso de surgiesen problemas por el uso de medicamentos caducados, explicó Sohn Hyun Soo,

subdirector del citado Instituto, quien a su vez precisó que el centro vinculado al Ministerio de Unificación surcoreano informó que Seúl no puede suministrarle medicamentos caducados.

Por su parte, la Asociación de Fabricantes Farmacéuticos que realiza donativos anuales a Corea del Norte por valor de unos €3,9 millones a través de organizaciones cívicas surcoreanas también hizo saber que no puede suministrar medicamentos caducados a Pyongyang. “¿Cómo podemos enviar medicamentos caducados a Corea del Norte, desde el punto de vista médico y moral, incluso aunque Pyongyang dijera que asumía la responsabilidad?” se preguntó su vicepresidente Moon Kyung Tae.

Seúl es uno de los principales donantes de su vecino del norte, al que envía arroz y medicinas. En el marco de los esfuerzos para mejorar las malas condiciones sanitarias de Corea del Norte, grupos cívicos surcoreanos crearon una fábrica farmacéutica en este país en 2005. Sin embargo, la

operación ha sido suspendida desde el año pasado debido a la falta de materia prima y energía.

El pasado mes de abril Seúl prometió donar €9,4 millones para mejorar las condiciones sanitarias de los niños y las

mujeres embarazadas norcoreanas a través de las agencias de la ONU.

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

### All India Drug Action Network (AIDAN)

<http://www.aidanindia.org/>

AIDAN es una red independiente de ONG's en la India que desde 1981 trabaja para mejorar el acceso y el uso racional de los medicamentos esenciales.

### TDR Targets Database

<http://tdrtargets.org>

La OMS presentó esta base de datos de acceso gratuito que busca facilitar el trabajo de investigadores de todo el mundo dedicados a enfermedades olvidadas. En ella podrán encontrar información que permitirá descubrir y acompañar en sus primeras etapas de desarrollo los nuevos medicamentos para atacar el mal de Chagas, la tuberculosis, la malaria, la enfermedad de sueño, la leishamiasis, entre otras. La base de datos provee información sobre los agentes que causan estas enfermedades. Es decir, pistas clave sobre dónde y cómo se los podría atacar. Este trabajo aprovecha los resultados de esfuerzos previos.

Esta red se creó en 2005 dentro del Programa Especial para la Investigación y Entrenamiento en Enfermedades Tropicales de la OMS (TDR, por sus siglas en inglés). Es un programa alojado dentro de la OMS, pero con algún apoyo financiero del Banco Mundial, de Unicef, y del Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo, y en el que colaboran empresas como Pfizer e Inpharmatica, que aportaron información de sus bases de datos.

Editado de: Vara, Ana Maria, Bioinformática: la OMS lanzó una base de datos para desarrollar nuevas drogas, *Página /12* (Argentina), 2 de junio de 2007.

### AMDSmail

<http://www.who.int/hiv/amds/amdsmailJune.pdf>

El departamento de la OMS para VIH, a través de "Medicamentos y diagnóstico del Sida" (AMDS, por sus siglas en inglés) ha publicado el primer número de su boletín informativo AMDSmail. Estará disponible cada tres meses, con información relacionada a la Gestión de Compras y Suministros (PSM, por sus siglas en inglés) y a las actividades y logros de los equipos de AMDS y las organizaciones afines.

### WHO Prequalification Annual report 2006 (Reporte anual del Proyecto de Precalificación de la OMS)

[http://www.who.int/prequal/info\\_general/documents/Prequal\\_AnnualReport2006EN.pdf](http://www.who.int/prequal/info_general/documents/Prequal_AnnualReport2006EN.pdf)

Año: 2006, Idioma: Inglés, Páginas: 18

El programa de la OMS revisa en esta memoria su actuación y los objetivos logrados durante el 2006.

### Untangling the web of price reductions: a pricing guide for the purchase of ARVs for developing countries, 10a edición

(Aclarando la confusión sobre los precios de los medicamentos: Una guía de precios para la compra de antirretrovirales para países en desarrollo)

MSF

Año: Julio de 2007, Idioma: inglés, Páginas: 60

Disponible en: <http://www.accessmed-msf.org/documents/Untangling10.pdf>

Esta publicación proporciona información sobre precios y proveedores de medicamentos antirretrovirales (ARVs) en países en desarrollo, en simple formato de tablas.

Los precios que aparecen en el documento son precios de venta tal y como fueron enviados por los productores. Además, el documento proporciona información sobre dónde son válidas esas ofertas de precio, qué tipo de proveedor de tratamiento es elegible, así como sobre otras condiciones ligadas a las ofertas. En ningún caso, los precios que aparecen en este informe son los mismos que los precios finales pagados por los pacientes. Por ejemplo, en algunos países, existen otros elementos a añadir, como impuestos de importación y márgenes de distribución, que no están incluidos en el documento. Es importante destacar que la información que aparece en este informe únicamente se refiere al precio de los medicamentos: no incluye otros costes relacionados con el tratamiento ARV, como el diagnóstico y el seguimiento. El objetivo de este informe no es comparar los precios de los ARVs de distintas compañías o entre países. La metodología utilizada es inadecuada para ello.

Asimismo, este informe es una guía de precios y no incluye información sobre la calidad de los productos que aparecen. El precio nunca puede ser el único factor determinante en la toma de decisiones de compra de medicamentos. Sugerimos a los lectores y compradores que deseen obtener información sobre calidad que consulten el documento "Pilot Procurement, Quality and Sourcing Project: Access to HIV/AIDS Drugs and Diagnostics of Acceptable Quality" (conocido como la lista de precalificación). No todos los medicamentos publicados en este informe han sido

precalificados por la OMS, y solo algunos de ellos son utilizados por MSF en sus proyectos.

En el presente informe, MSF analiza las limitaciones de las ofertas de precios. Los problemas pueden clasificarse en tres categorías: 1) algunos medicamentos para los que solo existe un proveedor son muy caros, 2) los precios disponibles en los países en desarrollo no son los anunciados por las compañías farmacéuticas ya que algunas compañías no registran sus productos en los países pobres, 3) algunas compañías no ofrecen precios descontados en países de renta media.

### **Guía Internacional de Indicadores de Precios de Medicamentos 2006**

[http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide\\_2006\\_sp.pdf](http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide_2006_sp.pdf)

Management Sciences for Health / WHO

Año: 2006; Idioma: Inglés, Páginas: 325

Se trata de una versión diseñada para la Web. La Guía ofrece una gama de precios de 26 fuentes, entre ellas proveedores de medicamentos, organizaciones internacionales de desarrollo y organismos de gobierno. La Guía busca ayudar a los funcionarios encargados del suministro de medicamentos a determinar el costo probable de productos farmacéuticos para sus programas, comparar los precios actuales pagados con los precios disponibles en el mercado internacional, evaluar el impacto financiero potencial de cambios efectuados a una lista de medicamentos, y apoyar los esfuerzos educativos sobre la utilización racional de los medicamentos.

La edición del 2006 incluye casi 80 productos nuevos (para un total de más de 1.050 productos), de los cuales en su mayoría son antiinfecciosos (en particular antirretrovirales y antipalúdicos) y agentes diagnósticos.

Producida en colaboración con la OMS, y con el apoyo del programa Strategies for Enhancing Access to Medicines - SEAM (<http://www.msh.org/seam>), que recibe financiamiento de la Fundación Bill & Melinda Gates.

La versión on-line está disponible en el Centro de Recursos Electrónicos de Actualidad Gerencial (<http://erc.msh.org/>), junto a los datos recopilados a partir de 1996.

Si quisiera contribuir con los resultados de la adjudicación efectuada bajo una licitación internacional de su organización para incluirse en la próxima edición de la Guía, por favor comuníquese a [jmcfadyen@msh.org](mailto:jmcfadyen@msh.org).

### **Biotechnología y desarrollo. Un modelo para armar en la Argentina**

Roberto Bisang, Graciela Gutman, Pablo Lavarello, Sebastián Sztulwark y Alberto Díaz (Compiladores)  
Año: 2006, Idioma: castellano, Páginas: 298, Precio: 44 pesos argentinos o U\$S14.67, Editorial: Prometeo, Colección: Ciencia y nuevos paradigmas

La sustentabilidad del proceso de desarrollo argentino depende, entre otros factores, de la aparición de nuevos sectores productivos y/o de la consolidación de otros pre-existentes con capacidad de acumulación económica genuina. Instituciones sólidas, recursos humanos capacitados, una base empresarial emprendedora y un sistema de innovación ágil y prospectivo son pilares necesarios para desarrollar, a futuro, una mayor competitividad y, con ello, lograr una mejor inserción en un contexto internacional sujeto a cambios tecnoproductivos radicales.

Desde esa perspectiva la biotecnología representa un desafío para Argentina. Frente a la necesidad de diversificar y mejorar la base productiva, surge el interrogante acerca de las posibilidades que tiene la sociedad local de efectuar un rápido proceso de aprendizaje adaptativo inicial seguido por otro de desarrollo con mayores grados de autonomía en materia biotecnológica.

La relevancia de la pregunta se fundamenta en la importancia -actual y potencial- que tienen estas tecnologías aplicadas a la agricultura, la ganadería, la producción de alimentos, la farmacéutica e incluso la salud humana, actividades en las que Argentina ha concentrado esfuerzos científicos y tecnológicos y posee aquilata experiencia previa.

Índice:

- Prólogo
- Introducción: Tecnologías de la vida y vida de las tecnologías: un desafío para el desarrollo de la economía argentina.
- Capítulo 1: Panorama internacional de la biotecnología en el sector agrario. Dinámica de las megas empresas internacionales de agro-biotecnología e impacto sobre la oferta local.
- Capítulo 2: Biotecnología y alimentación. Estrategias de las empresas trasnacionales de ingredientes alimentarios.
- Capítulo 3: Salud Humana: de la industria farmacéutica a los biofármacos.
- Capítulo 4: Las empresas de biotecnología en Argentina.
- Capítulo 5: La promoción pública de actividades de Investigación y Desarrollo en biotecnología en Argentina.
- Capítulo 6: La inserción internacional de las empresas biotecnológicas de Argentina.
- Capítulo 7: Propiedad Intelectual sobre vegetales: Protección por Patentes de Invención y por Derechos de Obtener en la República Argentina. Panorama actual.
- Capítulo 8: Derechos de propiedad intelectual y biotecnología: El ritmo asimétrico de patentamiento.
- Capítulo 9: Una visión de conjunto. Las biotecnologías en Argentina: situación actual y potencialidades.

**Caracterización de la industria farmacéutica argentina en el contexto de la ausencia de un marco regulador**

Asociación Argentina de Propaganda Médica (AAPM)

Año: enero 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 23

Informe completo disponible en:

[http://www.apm.org.ar/informes/down/informe\\_diagnostico.pdf](http://www.apm.org.ar/informes/down/informe_diagnostico.pdf)

Es un trabajo del Instituto de Políticas Públicas de Salud de la AAMP, y se analiza el crecimiento del mercado farmacéutico en la Argentina. Las fuentes de información utilizadas son la Encuesta Industrial Anual del 2002, los informes trimestrales del INDEC (en base a una muestra de 75 empresas que representan entre el 85% y el 90% de la facturación global de la industria) y el seguimiento de las ventas de la consultora IMS (Internacional Market Survey).

## Revista de revistas

**Gastos de bolsillo en medicamentos por parte de jubilados y pensionados de 60 años y más en Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil**

Traducido por Boletín Fármacos de: Lima MG et al., Composição dos gastos privados com medicamentos utilizados por aposentados e pensionistas com idade igual ou superior a 60 anos em Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, *Cad Saúde Pública* 2007;23(6):1423-1430.

El objetivo de este estudio fue analizar la estructura de los gastos privados en medicamentos de las personas mayores de 60 años en Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. Se hizo una encuesta de hogares a una muestra representativa de los jubilados y pensionados del Sistema Nacional de Seguro Social (INSS), y se calculó su gasto mensual en medicamentos obtenidos en el sector privado. Respondieron a la encuesta 667 ancianos, con un gasto mensual promedio en medicamentos de R\$122,97 (US\$38,91). Los grupos terapéuticos que representaron la mayor parte del gasto fueron: sistema cardiovascular (26%), sistema nervioso (24%), aparato digestivo y metabolismo (15%). Los medicamentos de marca fueron responsables de la mayor parte del gasto (54%). Los resultados de este estudio apoyan la necesidad de establecer políticas para mejorar el acceso a medicamentos y las condiciones sanitarias de la población anciana de Brasil.

**Oportunidades de la industria farmacéutica y la lógica del desarrollo local, basado en los biomas brasileños: Bases para una discusión de una política nacional**

Traducido por Boletín Fármacos de: Villas Boas G, Gadelha C, Oportunidades na indústria de medicamentos e a lógica do desenvolvimento local baseado nos biomas brasileiros: bases para a discussão de uma política nacional, *Cad Saúde Pública* 2007;23(6):1463-1471.

Este estudio presenta nuevos conceptos sobre el desarrollo tecnológico de medicamentos de origen vegetal y su relevancia para la salud pública, subrayando las oportunidades del mercado de medicamentos, tanto para la producción de fitoterápicos como para el desarrollo de nuevos fármacos a partir de sustratos con moléculas vegetales. Las premisas teóricas y científicas actuales sobre el desarrollo socioeconómico en la “era del conocimiento”, que defienden el uso de sistemas locales de producción, podrían ofrecer ventajas competitivas para el sector farmacéutico, dada la exuberante flora y la biodiversidad de los biomas brasileños.

*Nota de los editores:*

Un bioma es un ecosistema que se desarrolla sobre una gran extensión de la superficie del planeta, bien terrestre o acuático (por ejemplo, la sabana). Podría decirse también que se trata de una formación biogeográfica junto con los organismos que viven en ella.

**Relación costo-efectividad de la vacuna contra Haemophilus influenzae tipo b en niños menores de dos años de edad en Colombia**

Guzman N et al., *Rev Panam Salud Pública* 2006; 20(4):248-255

*Objetivos:* Las vacunas conjugadas contra Haemophilus influenzae tipo b (Hib) son la herramienta más importante para prevenir la mayoría de las enfermedades invasoras producidas por dicho patógeno, pero debido a su costo, aún no se han introducido mundialmente de manera masiva. En el presente estudio se determinó la relación costo-efectividad de una vacuna contra Hib para prevenir la neumonía y la meningitis bacterianas en niños menores de 2 años en Colombia.

*Métodos:* Se estimaron los costos directos e indirectos de la neumonía y la meningitis hospitalaria y siguiendo las recomendaciones de la OMS, la relación costo-efectividad de los programas de vacunación contra Hib. Se estimaron también las razones de costos por caso evitado de enfermedad invasora por Hib y el costo por año de vida salvado en dos situaciones hipotéticas: con vacunación contra Hib (cobertura vacunal: 90%) y sin vacunación.

*Resultados:* El costo medio del tratamiento hospitalario de un caso de neumonía fue de US\$611,5 (intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 532,2 - 690,8), el costo medio del tratamiento hospitalario de un caso de meningitis fue de US\$848,9 (IC95%: 716,8 - 981,0) y el costo por caso evitado de enfermedad invasora por Hib, de US\$316,7 (IC95%: 294,2 - 339,2). La relación costo-efectividad en la hipótesis con vacunación fue de 2,38, frente a 3,81 en la hipótesis sin vacunación.

*Conclusión:* La aplicación de un programa adecuado de vacunación contra Hib en Colombia puede prevenir cerca de 25.000 casos de enfermedad invasora por año, lo que representa un ahorro de por lo menos US\$15 millones anuales. Además, puede evitar cerca de 700 defunciones y salvar anualmente 44.054 años de vida.

### **Vacunas contra el dengue: Una revisión de las vacunas candidatas en etapas avanzadas de desarrollo**

Hombach J, *Rev Panam Salud Pública* 2007;21(4):254-260

Los esfuerzos sistemáticos para desarrollar una vacuna contra el dengue comenzaron durante la Segunda Guerra Mundial, inspirados en el desarrollo exitoso de una vacuna contra la fiebre amarilla. Sin embargo, la falta de modelos adecuados de la enfermedad, la información incompleta acerca de los mecanismos patogénicos y los insuficientes incentivos económicos han dificultado los avances. Debido al impacto actual del dengue en todo el mundo y su explosiva diseminación, ha aumentado el interés en el desarrollo de vacunas contra el dengue y se ha avanzado considerablemente en el camino hacia la evaluación clínica de vacunas candidatas. La Iniciativa para la Investigación en Vacunas, de la OMS, está facilitando el desarrollo de y los ensayos con las vacunas candidatas. Las vacunas contra el dengue que se encuentran actualmente en etapas avanzadas de desarrollo son de tres tipos fundamentales: 1) vivas atenuadas; 2) vivas recombinantes; y 3) de subunidades e inactivadas. La mayoría de las vacunas en cartera son vivas atenuadas, siguiendo el camino exitoso de otras vacunas vivas contra flavivirus, especialmente de la desarrollada contra la fiebre amarilla. En general, las vacunas contra el dengue que se encuentran actualmente en desarrollo están bastante avanzadas y son muy diversas. Muy pronto comenzará la evaluación de estas vacunas candidatas en ensayos de eficacia basados en poblaciones expuestas, lo que requerirá resolver varios problemas técnicos, operacionales y regulatorios.

### **Una política de precios para conseguir medicamentos más baratos en Chipre**

Traducido por Boletín Fármacos de: Merkur S and Mossialos E, A pricing policy towards the sourcing of cheaper drugs in Cyprus, *Health Policy* 2007;81(2-3):368-75.

A diferencia de otros países europeos, la mayor parte de la población de Chipre no tiene acceso a servicios de salud, y una proporción importante carece de seguro para el gasto en medicamentos. Dado el reducido tamaño del país y de su industria nacional, una gran parte de los medicamentos son importados. Los precios en el sector privado se establecen en base al precio del fabricante (ex\_factory) en el país de origen. Los márgenes de distribución se calculan en base a un porcentaje del precio de importación, generando incentivos para que los mayoristas compren de países caros e importen productos caros, que es la mejor estrategia para maximizar sus ingresos.

En este artículo se comparan los precios de los medicamentos en Chipre con los de otros países de ingresos superiores o parecidos, y documentamos que los precios en Chipre son altos. Proponemos un nuevo sistema de precios que rectifica los incentivos que en este momento tienen los mayoristas y potencia el que importen del país europeo que ofrezca los mejores precios.

Los precios pueden establecerse en base al precio medio de una canasta de varios países europeos, y se pueden ajustar para reflejar el PIB de Chipre. Esto conformaría el precio de mayorista que sería aceptable para el gobierno, y los mayoristas podrían comprar sus productos en el país más barato. El gobierno no tendría en cuenta la procedencia del producto siempre y cuando cumpliera con los requisitos de calidad (buenas prácticas de manufactura, seguridad, efectividad y eficacia). Esta propuesta puede ser útil para otros países.

### **Evaluando los precios de los medicamentos, su disponibilidad, la capacidad de compra y la composición de los precios: Impacto en el acceso a los medicamentos en Malasia**

Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Babar Zud et al., Evaluating Drug Prices, Availability, Affordability, and Price Components: Implications for Access to Drugs in Malaysia, *PLoS Med* 2007;4(3):e82.

Texto completo disponible en:

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0040082>

El sistema de salud de Malasia es estable pero se enfrenta al reto del aumento de costos de los medicamentos. Se hizo una encuesta para evaluar los precios de los medicamentos, su disponibilidad, capacidad de compra y la estructura de los componentes del costo.

*Métodos:* Se utilizó la metodología que desarrolló la OMS y Acción Internacional para la Salud (AIS). Obtuvimos información sobre el precio y la disponibilidad de 48 medicamentos en 20 establecimientos de salud pública, 32 farmacias privadas y 20 médicos que dispensan medicamentos, distribuidos en cuatro regiones geográficas del oeste de Malasia.

Para obtener la razón de precio medio, se comparó el precio nacional con los precios internacionales de referencia. Para calcular la capacidad adquisitiva utilizamos el salario diario del trabajador público de menores ingresos. La composición de los precios se estudió a lo largo de toda la cadena de distribución, incluyendo los aumentos de precio, los impuestos, y otros costos de distribución.

*Resultados:* En las farmacias privadas, el precio del producto innovador era 16 veces superior al precio internacional de referencia, mientras que los genéricos tenían un precio 6,6 veces superior. En las clínicas de los médicos, los productos de marca tenían un costo 15 veces superior y los genéricos 7,5 veces más altos. Los médicos aumentaban el precio de los medicamentos de marca en un 50 a 76%, y hasta un 316% para los genéricos. Los aumentos de precio de las farmacias eran altos, entre el 25 y 38% para las marcas, y entre el 100 y 140% para los genéricos. En el sector público, donde los medicamentos son gratis, había poca disponibilidad, incluyendo de los medicamentos que forman parte de la lista nacional de medicamentos esenciales. Para poder comprar en el sector privado el tratamiento mensual de una úlcera péptica y de la

hipertensión, hay que invertir el ingreso de una semana de trabajo.

*Conclusión:* Por definición el libre mercado no controla los precios de los medicamentos, por lo tanto es necesario monitorear los precios y controlarlos. Los aumentos de precio son más altos para los genéricos que para los medicamentos de marca. La reducción de los precios base de los medicamentos sin controlar los márgenes de beneficio (aumentos de precio) beneficia a los vendedores y a los médicos que dispensan medicamentos, pero no reduce los precios que paga el usuario. Para aumentar el acceso y la capacidad adquisitiva, se requiere promover los genéricos y

mejorar la disponibilidad de medicamentos en el sector privado.

**Los genéricos ¿significan un ahorro importante para el sistema nacional de salud del Reino Unido?**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Kanavos P, Do generics offer significant savings to the UK National Health Service?, *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):105-16.

*Nota de los editores:* El resumen de este artículo se puede consultar en la Sección Regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

# Regulación y Políticas

## Reportes Breves

### Propaganda dirigida al consumidor: ¿Educación o propaganda?

Editado por Boletín Fármacos

En el 2006 la industria farmacéutica invirtió US\$4.500 millones en propaganda dirigida al consumidor y se espera que el Congreso de los EE.UU. preste más atención a este tema. Tanto la industria como sus críticos piensan que antes hacer propaganda al consumidor (DTCA, por sus siglas en inglés) se debería dejar transcurrir algún tiempo para permitir que los médicos se familiaricen con el medicamento nuevo [1].

La asociación de la industria farmacéutica innovadora (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, PhRMA) emitió guías sobre DTCA, y en ellas dice que hay que esperar un tiempo “apropiado” antes de promocionar un producto nuevo entre la población, pero deja que cada productor determine el tiempo que considera “apropiado”. En general la industria ha esperado una media de 15 meses y el Instituto de Medicina, en su informe sobre la Seguridad de los Medicamentos, pidió que se exigiera un mínimo de 24 meses. Otros críticos dicen que se necesitan más años para conocer bien el patrón de seguridad del medicamento nuevo (siete, según Public Citizen).

Las críticas a la DTCA han ido en aumento desde que en el 2004 Merck se vio obligada a retirar Vioxx (rofecoxib) del mercado tras documentarse que aumentaba el riesgo de accidente cerebrovascular y de infarto de miocardio. Los medios de comunicación habían hecho mucha propaganda del rofecoxib y, aunque se sabía que no todos los pacientes eran candidatos para utilizar rofecoxib, la propaganda indicaba que el número de pacientes que se podían beneficiar de este medicamento era muy grande.

La FDA debe controlar la propaganda de la industria pero no tiene los recursos para evaluar los 54.000 anuncios anuales de medicamentos (dirigidos a los profesionales de la salud y al público), y muchos consumidores están expuestos a la propaganda antes de que la FDA pueda hacer algo para evitarlo [2,3]. En general transcurren ocho meses desde que la FDA determina que un anuncio es engañoso hasta que envía la carta al laboratorio solicitando su retirada, y en ese momento más de la mitad de los anuncios ya han sido discontinuados espontáneamente por los laboratorios [3]. Por otra parte, la industria se defiende diciendo que prohibir la propaganda sería una violación del derecho a la libre expresión. La posición de la industria es fácil de entender si se tiene en cuenta que según el estudio de la GAO, como media, por cada dólar que se invierte en DTCA aumentan las ventas en US\$2,2, y en algunos productos puede llegar a US\$6.

En enero 2007, el *Annals of Family Medicine* publicó una editorial y un artículo sobre DTCA. Uno de los autores de la editorial es David Kessler, exdirector de la FDA, y afirma

que la DTCA promueve los beneficios de la industria pero no la salud pública.

Kessler y Levy [4] dicen que en el 2005, casi una tercera parte de los anuncios televisivos de medicamentos eran de medicamentos para dormir, un problema poco importante cuando se analiza la carga de enfermedad de los estadounidenses, y que con frecuencia se trata sin medicamentos. Los autores no están en contra de que la industria eduque a los pacientes pero dicen que tienen que utilizar los estándares de la ética médica y no los del comercio de sustancias inocuas, que no representan ningún riesgo ni para el individuo ni para la comunidad. Desde su perspectiva, la DTCA promueve que los pacientes se autodiagnostiquen problemas de muy poca importancia clínica, tomen medicamentos que no necesitan, prefieran consumir medicamentos de marca cuando hay alternativas más seguras, y eviten adoptar estilos de vida saludables pensando que lo que necesitan son medicamentos.

Kessler y Levy afirman categóricamente que los anuncios no son una herramienta efectiva para educar a los pacientes porque no transmiten información balanceada e importante sobre los riesgos y beneficios de los productos. Es más, citan una encuesta que realizó la FDA en el 2002, en donde se documentó que el 41% de los médicos pensaban que los anuncios más bien confundían a los pacientes y tenían que invertir tiempo aclarando las dudas. También se ha documentado que la DTCA induce a la sobre-prescripción. El 22% de los médicos de atención primaria y el 13% de los especialistas se sintieron presionados a recetar los medicamentos que solicitaba el paciente.

En ese mismo número se presentan los resultados de un estudio de Froscht et al. [5] en el que se analiza el contenido de los anuncios de televisión, que es el medio que se utiliza con mayor frecuencia para hacer propaganda dirigida al consumidor. Se calcula que en EE.UU. el ciudadano medio ve 16 horas de anuncios de medicamentos por año.

La FDA distingue dos tipos de anuncios: los de producto y los recordatorios. En el primer caso los anuncios deben incluir el nombre, las indicaciones del medicamento y los riesgos, y deben indicar que se consulte otra fuente (folleto, internet, teléfono) para obtener más información sobre los beneficios y riesgos del producto. Los anuncios de recuerdo son más cortos y solo mencionan el nombre del medicamento, no dicen nada sobre indicaciones, eficacia o dosis.

Los autores grabaron cuatro semanas seguidas de programación, cada día de un canal diferente y acumularon 103 anuncios: 31 anuncios de productos diferentes y 7 recordatorios de productos diferentes. Estos anuncios incluían siete de los 10 medicamentos más prescritos en el 2004. El análisis de contenido se hizo utilizando las mismas

categorías que se han utilizado al hacer la crítica de los anuncios escritos:

1. *El tipo de propiedades que se atribuye al producto y cómo se capta la atención del cliente:* (1) presentando beneficios racionales – dando información sobre el producto y sus características, o comparándolo con productos similares; (2) destacando los beneficios emocionales –evocando emociones positivas, como por ejemplo felicidad; (3) presentando efectos desagradables – evocando miedo, arrepentimiento u otro tipo de emoción negativa; (4) con humor – utilizando sátira, chistes; (5) evocando fantasía – escenas poco realistas; (6) con escenas sensuales – evocando ideas de relación íntima, gestos provocativos, (7) evocando nostalgia – utilizando imágenes de tiempo pasado, imágenes en blanco y negro o color sepia.
2. *Se desarrollaron códigos inductivos a partir de dos preguntas:* a. ¿Cómo presentan el efecto del medicamento en la vida de los personajes del anuncio? y b. ¿Cómo presentan el papel de un estilo de vida saludable en la vida de los personajes del anuncio?

La mayor parte de los anuncios (82%) incluía información veraz sobre el producto, pero solo el 26% mencionaba los riesgos; casi el 25% mencionaba la prevalencia del problema en la población general pero solo una cuarta parte daba cifras específicas, el resto utilizaba términos vagos; y solo el 8% identificaban a los subgrupos poblacionales con mayor riesgo. Todos los anuncios de producto incluían información sobre riesgos y efectos secundarios, pero nunca al final del mensaje para poder dejar un espacio donde destacar de nuevo los beneficios del producto.

El 95% de los anuncios evocaban emociones positivas, y el 69% emociones negativas antes de consumir el producto. El 56% de los anuncios sugirieron que el consumo del producto mejoraría su capacidad lúdica. Ninguno de los anuncios mencionó cambios de estilo de vida como alternativas al tratamiento, aunque el 19% sugerían que se podía complementar el tratamiento farmacológico con cambios de comportamiento.

Otros temas que aparecieron en los anuncios fueron: pérdida de control por la enfermedad que se recupera al tomar el producto (casi el 100% de los anuncios); el consumo del producto consigue la aprobación social (78% de los anuncios); el paciente sufre stress físico o emocional; el producto representa una innovación terapéutica importante (58%); el medicamento lo convierte en una persona más fuerte, más resistente; el producto protege de riesgos a la salud.

Los autores concluyen que la mayoría de los anuncios ofrecen información ambigua sobre la necesidad que el consumidor puede tener de ese producto e incluyen poca información sobre los factores de riesgo, la prevalencia del problema o los grupos poblacionales de mayor riesgo. Es decir, que el objetivo de DTCA es convencer a los

consumidores que podrían tener una serie de problemas de salud para los que pueden necesitar medicamentos, contribuyendo así a la medicalización de la vida. Además, la mayoría de los mensajes sugieren que al consumir el producto se experimentan emociones positivas, con lo que es muy probable que el consumidor no se fije en los riesgos y efectos adversos de los medicamentos.

La experiencia estadounidense indica que la DTCA interfiere en la relación médico-paciente, puede aumentar la medicalización de la vida y el gasto en salud sin contribuir a mejorar la salud de la población. Hasta el momento la DTCA solo se permite en Nueva Zelanda y EE.UU. pero hay mucha presión para que se autorice en Canadá y en la Unión Europea. La industria defiende la DTCA como una forma de educar a los consumidores pero la experiencia estadounidense contradice esta premisa; la DTCA no educa sino que más bien sirve para inducir al consumo.

Los medicamentos no son un producto cualquiera y no deben promoverse como si fueran inocuos. Es imposible resumir en menos de un minuto toda la información que el consumidor debería tener para poder valorar un producto farmacéutico que se ha tardado años en desarrollar. Los países deberían utilizar la experiencia de EE.UU. para oponerse a la promoción de los medicamentos que precisan receta a través de los medios de comunicación de masas.

*Nota de los editores:*

- Ver “Información de salud relevante para los ciudadanos con capacidad para decidir. Declaración conjunta: HAI/AIS Europa, ISDB, AIM, BEUC, Foro Europeo de Medicamentos” y “Generando demanda de medicamentos que precisan receta: Un análisis de la propaganda televisiva dirigida al consumidor”, ambas en la Sección Prescripción, Farmacia y Utilización del Boletín Fármacos 2007;10(3).

*Referencias:*

1. Freudenheim M. Showdown looms in Congress over drug advertising on TV. *The New York Times*, January 22, 2007.
2. GAO. Prescription Drugs: FDA oversight of direct-to-consumer advertising has limitations. US government Accountability Office: Washington DC, 2002. GAO-03-177.
3. GAO. Prescription Drugs: improvements needed in FDA's oversight of direct-to-consumer advertising. US government Accountability Office: Washington DC, 2006. GAO-07-54.
4. Kessler DA, Levy DA, Direct-to-consumer advertising: is it too late to manage the risks? *Annals of Family Medicine* 2007;5(1).
5. Frosch DL et al. Creating Demand for Prescription Drugs: A Content Analysis of Television Direct-to-Consumer Advertising. *Annals of Family Medicine* 2007;5:6-13. Artículo completo disponible en: [www.annfammed.org/cgi/reprint/5/1/6.pdf](http://www.annfammed.org/cgi/reprint/5/1/6.pdf)

## América Latina

### Argentina: Nueva normativa sobre promoción de medicamentos de venta bajo receta

Editado por Boletín Fármacos

Mediante la Resolución 627/2007 [a], el Ministerio de Salud de Nación estableció las “Buenas prácticas de promoción de medicamentos bajo receta”.

La Ley 16.463/64 en su artículo 19(d) prohíbe la propaganda dirigida al público de productos de venta “bajo receta”. Esta nueva resolución busca garantizar que las actividades de promoción dirigida a los que prescriben y dispensan medicamentos que precisan receta, respete los criterios éticos, proporcione información objetiva, rigurosa y no induzca a error.

La resolución abarca temas relativos a: las actividades de promoción; la información que se proporciona a los profesionales de la salud; las afirmaciones sobre indicaciones terapéuticas y condiciones de uso; la visita profesional realizada por el visitador médico; la entrega de muestras gratuitas de medicamentos; el patrocinio de reuniones promocionales y congresos científicos; la concesión u oferta de promesas de ventajas pecuniarias o en especie; y la promoción, oferta y comercialización de medicamentos a través de internet. Entre los requerimientos que fija esta norma podemos destacar los siguientes:

- Todos los mensajes de promoción de un medicamento (incluyendo la información que aparece en el envase sobre su contenido y/o sus excipientes) deberá ajustarse a los datos que figuran en el certificado de registro y deberá incluir como mínimo el nombre genérico y comercial del medicamento, su composición cuantitativa y cualitativa, la forma farmacéutica, las indicaciones, contraindicaciones, efectos adversos, advertencias, precauciones, dosificación, el nombre y dirección del titular del registro, el régimen de prescripción y la condición de expendio (Art. 3-5).
- La Resolución considera que es información de carácter promocional aquella que se “practique a través de publicaciones tales como revistas, boletines, libros o similares; así como la incorporada a medios audiovisuales en soporte óptico, magnético o similar”, así como también los impresos que los laboratorios dirijan directamente o a través de la visita de agentes de propaganda a los médicos, odontólogos y farmacéuticos (Art. 9).
- El material promocional destinado a los médicos, odontólogos y farmacéuticos no deberá ser accesible al público general (Art. 6), y deberá estar inserto sólo en publicaciones o en medios audiovisuales científicos o profesionales (Art. 12 y 13).
- La visita de agentes de propaganda y/o visitadores médicos “deberá tener como propósito fundamental la transmisión de conocimientos técnico científicos adecuados para la valoración objetiva de la aplicación terapéutica” y debe informar no sólo sobre los beneficios terapéuticos sino también sobre los efectos

adversos, contraindicaciones, interacciones y otros riesgos derivados de su uso (Art. 7 y 8).

- La información contenida en el material promocional deberá ser exacta, comprobable, completa y actualizada. Las citas, cuadros y otras ilustraciones que se extraigan de revistas médicas o de obras científicas deberán respetar el sentido y los objetivos de las mismas, citando las fuentes (Art. 11).
- Las muestras gratis deberán: entregarse exclusivamente a los profesionales autorizados a prescribir medicamentos (y sólo excepcionalmente a terceros que acudan en su representación); identificarse primero por nombre genérico y luego por nombre comercial; contener información abreviada en forma de rótulos y prospectos aprobados. Como ya estaba previsto en la Resolución N° 494/80 no podrán suministrarse muestras de medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas o estupefacientes, ni de aquellos medicamentos que puedan crear dependencia o generar problemas de salud pública (Art. 14; modificado luego, en agosto, por Resolución Ministerial n° 1061/2007).
- Se prohíbe que los laboratorios productores otorguen, ofrezcan o prometan a los profesionales autorizados a prescribir y dispensar medicamentos “cualquier tipo de incentivos o beneficios de cualquier naturaleza, como primas, ventajas pecuniarias o en especie o de cualquier otro tipo”. Sin embargo, quedan exceptuadas de estas prohibiciones “las bonificaciones, efectuadas por los laboratorios productores, a los integrantes de la cadena de comercialización, distribuidores, droguerías y farmacias habilitadas, que formen parte de la política comercial de los mismos” (Art. 15).
- Los laboratorios productores de medicamentos podrán otorgar becas destinadas al perfeccionamiento profesional mediante cursos de capacitación, participación en congresos, simposios y reuniones estrictamente científicas. Para el otorgamiento de estas becas se exige informar públicamente a los profesionales “las condiciones de acceso a las mismas y el procedimiento de selección de los aspirantes con mecanismos equitativos y transparentes para su otorgamiento”; a su vez la selección estará a cargo de los Comités Académicos o de Docencia, las Jefaturas de Departamento o Servicios de cada institución. Queda prohibido “el condicionamiento a prescribir determinado producto” para otorgar dichas becas (Art. 16).
- La ANMAT, autoridad responsable por la aplicación de esta Resolución, queda facultada para suspender la promoción de cualquier medicamento en caso de incumplimiento de alguna de las obligaciones establecidas en la resolución, dictar normas complementarias, y recibir y tramitar las denuncias de incumplimiento. Las sanciones serán las establecidas en la Ley 16.463 y en el Decreto N° 341/92. (Art. 18-21).

### Proyecto de ley a la espera de discusión en el Senado

Esta Resolución del Ministerio fue aprobada a fines de mayo de 2007; pero también hay un Proyecto de Ley para la creación de un “Código de Ética para la Promoción del

Medicamento”, que ha presentado la Diputada Nacional Graciela Camaño, y que se encuentra desde el 13 de diciembre de 2006, fecha en que obtuvo la aprobación en Cámara de Diputados [b], a la espera de su discusión en la Cámara de Senadores.

Esta normativa se basa en las modificaciones a la promoción y publicidad de los medicamentos que surgen por la entrada en vigencia del Decreto 326/02 de prescripción por nombre genérico. Si bien no se puede hacer publicidad dirigida al público sobre los medicamentos de venta bajo receta; al dejar que los pacientes puedan elegir entre marcas comerciales de un mismo principio activo, resulta necesario establecer un marco legal que garantice el acceso a información honesta, precisa y objetiva sobre los medicamentos.

El Código también contempla la promoción en todas sus formas: incluyendo prensa, publicidad directa por correo, las acciones de los agentes de propaganda médica, el patrocinio de congresos y de reuniones científicas, así como el ofrecimiento de muestras, incentivos y obsequios a profesionales habilitados para la prescripción y dispensación de medicamentos por parte de la industria farmacéutica. Además, en el texto aprobado por la Cámara de Diputados se incluye un artículo sobre la promoción de medicamentos de venta libre (Art. 6).

El texto aprobado por los Diputados, que ahora debería discutirse en la Cámara de Senadores, recoge una serie de puntos que hacen referencia a situaciones muy específicas que podrían alterar la calidad de la información vertida en las actividades de promoción, incluyendo:

- La información sobre los medicamentos no debe inducir a confusión por distorsión, insistencias no justificadas, omisión o de cualquier otra forma (Art. 3).
- No podrá afirmarse que una marca comercial tenga efectos adversos, riesgos de toxicidad o de adicción, diferentes a otras marcas con el mismo principio activo, dosis y prescripción (Art. 4).
- Cuando al hacer publicidad se compare la eficacia, seguridad u otras propiedades de diferentes principios activos no puede omitirse información relativa a la significancia estadística de los resultados, ni comparar resultados de diferentes estudios o ensayos clínicos en un mismo cuadro o gráfico sin incluir aclaraciones, excepto si la fuente es un metaanálisis (Art. 5).
- No puede emplearse la palabra “nuevo” para describir un medicamento o presentación cuyo principio activo ha estado disponible bajo otras marcas comerciales en el país (Art. 7).
- La publicidad comparativa deberá respetar las normas de la competencia leal y no podrá ser denigratoria. Las comparaciones deberán basarse en características comparables y relevantes, y deben estar fundamentadas científicamente (Art. 8).
- El material promocional no debe imitar los productos, expresiones usadas, la presentación o los diseños generales adoptados por otras compañías, de forma tal que pueda inducir a error o llevar a engaño o confusión (Art. 9).

- Los agentes de propaganda médica no deberán emplear ningún incentivo o subterfugio como medio para que se les conceda una entrevista, ni pagar u ofrecer el pago de ninguna cantidad por la concesión de una entrevista (Art. 15).

El proyecto de Ley original tuvo algunas modificaciones en su discusión en las Comisiones parlamentarias [c] y en la Cámara de Diputados. En el Artículo 12 del proyecto original (ó Art. 13 en el texto aprobado por Diputados) se prohibía otorgar, ofrecer o prometer obsequios, ventajas pecuniarias o en especie en el ciclo de prescripción, dispensación, suministro y administración de medicamentos, “salvo que se trate de objetos de valor insignificante”, y en las modificaciones se quitó esta última salvedad. No sufrió modificación la excepción a la entrega de objetos como libros o material en soporte óptico, magnético, electrónico o similar, bajo el patrocinio de la compañía, sobre temas de salud, siempre que cumplan con los requisitos legales establecidos. Tampoco se puede obsequiar viajes u hospedajes en el extranjero ni en el país con motivo de congresos, reuniones de estudio o de cualquier otro motivo, aunque en el proyecto original sí se podía aceptar como obsequio “el pago de la inscripción al evento a expositores, ponentes o moderadores de estas reuniones”. El pago de la inscripción también ha desaparecido en el texto final.

El proyecto de Ley incluye temas relacionados con los estudios clínicos (Art. 17) que se realizan con medicamentos autorizados por la ANMAT, y cuyo diseño indica que son de tipo promocional y que no obedecen a motivos científicos; obliga a que se de seguimiento de estos estudios, a que los pacientes firmen un consentimiento informado y a que se realicen sin costo alguno para el paciente.

Durante la discusión del proyecto de ley en la Cámara de Diputados se agregó un artículo sobre la promoción de medicamentos de venta libre dirigida al público en el que se fijaron una serie de requisitos: a) El contenido del mensaje debe incluir básicamente información técnica y científica; b) No pueden atribuirse propiedades no demostradas, ni indicaciones no autorizadas; c) Debe incluirse como mínimo información sobre el principio activo, dosis, contraindicaciones y advertencia de consulta con un profesional; d) La Autoridad de Aplicación debe aprobar la publicidad antes de que se difunda, y de acuerdo a lo que determine la reglamentación; e) Las notas en medios masivos que tengan por objeto publicitar medicamentos de venta libre deben aclarar fehacientemente que se trata de espacios publicitarios para no inducir a error a potenciales usuarios.

El inciso d) de este artículo representa un cambio a lo establecido por Resolución N° 20/2005 del Ministerio de Salud [d] en el se establece que la publicidad queda sujeta a un sistema de control posterior a su difusión, debiendo respetar los criterios éticos que la ANMAT, en su carácter de autoridad de aplicación, estableció por medio de la Resolución N° 4980/2005 [e]. Hasta ese momento, la Resolución del ex-Ministerio de Salud y Acción Social N° 1622/1984 imponía a los titulares de los productos alcanzados por la norma, la obligación de someter a la aprobación de este Ministerio el contenido de los mensajes

publicitarios previa a su difusión por medios masivos de comunicación.

Otro punto que cabe mencionar es el referido a Infracciones y Sanciones. Mientras el proyecto original fijaba los valores de las sanciones pecuniarias (infracción leve: 6.000 a 120.000 pesos; graves: 120.000 a 240.000 pesos; y muy graves 240.000 a 360.000 pesos), y daba potestad a la autoridad de aplicación para que las actualizara según las variaciones económicas, en el texto aprobado no figuran los valores y es la autoridad de aplicación la que fija directamente los montos de las sanciones.

*Notas de los editores:*

- a. La Resolución N° 627/2007 está disponible en: <http://www.anmat.gov.ar/normativa/Normativa/Medicamentos/resolucion-627-2007.pdf>
- b. El texto con media sanción de Diputados está disponible en: <http://www1.hcdn.gov.ar/dependencias/dsecretaria/Periodo2006/PDF2006/SANCIONES/1227-D-2006.pdf>
- c. El texto original del proyecto de ley y el aprobado en las Comisiones de Acción Social y Salud Pública y de Industria está disponible en: <http://www.diputados.gov.ar/dependencias/dcomisiones/periodo-124/124-1906.pdf>
- d. La Resolución N° 20/2005 del Ministerio de Salud está disponible en: [infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/103157.htm](http://infoleg.mecon.gov.ar/txtnorma/103157.htm)
- e. La Resolución N° 4980/2005 de ANMAT está disponible en: [www.anmat.gov.ar/normativa/Normativa/NormasGenerales/Disposicion\\_ANMAT\\_4980-2005.pdf](http://www.anmat.gov.ar/normativa/Normativa/NormasGenerales/Disposicion_ANMAT_4980-2005.pdf)

**Brasil: Mayor control a las farmacias por la venta de medicamentos de vigilancia especial y consulta pública sobre resoluciones relativas al servicio farmacéutico**

Editado por Boletín Fármacos de: Farmácias devem se cadastrar no SNGPC a partir de Maio, ANVISA, 13 de julho de 2007; Consulta Publica N° 69 y N° 70, 11 de julho de 2007, Diário Oficial da União n° 134, Brasília - DF, sexta-feira, 13 de julho de 2007

El Sistema Nacional de Gestión de Productos Controlados (SNGPC) y el Director de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA), Dirceu Raposo de Mello, han desarrollado un sistema para registrar a las farmacias, sus responsables y técnicos. A su vez deberán realizar un inventario del establecimiento.

El plazo para registrarse termina en mayo de 2008. La información del registro estará disponible en la página de ANVISA. Después de la habilitación, los puntos de venta deberán actualizar los movimientos de sus stocks al menos una vez por semana; si en ese plazo no ha llegado la información al sistema, éste enviará una notificación a la unidad de vigilancia sanitaria.

El SNGPC es un programa informático de almacenamiento de datos que monitoreará la producción, circulación, comercialización y el uso de medicamentos de vigilancia

especial como: anorexígenos, psicotrópicos, narcóticos y anabólicos. El SNGPC permite la transmisión de los datos a través de internet.

El responsable de la farmacia o droguería deberá indicar una multiplicidad de datos, entre ellos, los datos de la compra, venta, transferencias e incluso la pérdida de medicamentos, mencionando el nombre del médico que lo recetó y la empresa distribuidora.

*Consulta Pública*

ANVISA también ha publicado para consulta pública las propuestas de resolución sobre “Buenas prácticas farmacéuticas en farmacias y droguerías” y “Buenas prácticas para la gestión de medicamentos, insumos farmacéuticos, productos para la salud y de higiene en los Servicios de Salud”. Las propuestas están disponibles en: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/consulta/index.htm>

La Agencia espera las contribuciones para luego poder discutir las propuestas con los organismos interesados antes de la publicación de los textos finales.

**Colombia: Ministerio de Protección Social emite Resolución n° 1403/07 sobre el servicio farmacéutico**  
Editado por Boletín Fármacos

El gobierno de Colombia a través de la Resolución n° 1403/2007 tiene por objeto determinar los criterios administrativos y técnicos generales del modelo de Gestión del servicio farmacéutico y adoptar el Manual de condiciones esenciales y procedimientos del servicio farmacéutico. La normativa pretende unificar una serie de Decretos y normatizar los criterios en torno a los siguientes temas: objetivos del servicio farmacéutico; buenas prácticas del servicio farmacéutico; protocolos para las preparaciones magistrales y otras actividades del servicio farmacéutico, elaboración y contenido de los protocolos; distribución física y sistema de dosis unitaria de medicamentos; sistemas de gestión de la calidad; sistema de información institucional sobre medicamentos y dispositivos médicos; inspección, vigilancia, control, y retiro de productos del mercado.

Las disposiciones contenidas en los artículos se aplicarán a toda persona que realice una o más actividades y/o procesos del servicio farmacéutico, especialmente, a los prestadores de servicios de salud; a todo el establecimiento farmacéutico donde se almacenen, comercialicen, distribuyan o dispensen medicamentos y dispositivos médicos o se realice cualquier otra actividad y/o proceso del servicio farmacéutico.

El Manual de condiciones esenciales y procedimientos del servicio farmacéutico abarca detalladamente los procedimientos que deben seguir los Servicios farmacéuticos hospitalario y ambulatorio, los establecimientos farmacéuticos mayoristas y minoristas. La Resolución y el Manual se encuentran disponibles en: [http://www.invima.gov.co/invima//normatividad/docs\\_medicamentos/resolucion\\_1403\\_2007.htm](http://www.invima.gov.co/invima//normatividad/docs_medicamentos/resolucion_1403_2007.htm)

### **Colombia: Reducción en la falsificación de medicamentos**

Editado por Boletín de Fármacos de: Colombia salió de la lista de los principales países falsificadores de medicamentos, *El Tiempo* (Colombia), 11 de julio de 2007

Según el Instituto para la Seguridad Farmacéutica (PSI, por sus siglas en inglés), con sede en Austria, Colombia ya no figura entre los 10 países con el mayor número de delitos en medicamentos. En los primeros 10 lugares de la lista están China, Rusia, EE.UU., Brasil, India, Uzbekistán, Corea del Sur, Alemania, Perú y Reino Unido.

El PSI realiza un monitoreo mundial sobre los delitos que se cometen con medicamentos en temas de falsificación, contrabando y cambio de canales, y los clasifica en su reporte anual de 106 páginas.

En el más reciente informe del 2006 al realizar la clasificación de los países con más problemas, el documento destaca el trabajo realizado en el país. “Una excepción notable implica Colombia, que estuvo en los cinco primeros de la lista en el 2005, y debido al excelente, constante y sostenido esfuerzo de aplicación de la ley en los últimos años, y a los cambios legislativos que han dinamizado el juicio de casos criminales, es evidente que el crimen farmacéutico en Colombia ha disminuido”.

La entidad reconoce la lucha que en Colombia realizan las autoridades como el Invima, la Dian y la Dijin, acompañados por entidades como el Proyecto Contra la Falsificación de Productos y la Usurpación de Marcas de la Asociación Nacional de Empresarios de Colombia (Andi).

El gerente del Proyecto en la Andi, Ernesto Rengifo, indicó que este hecho es un reconocimiento a la gestión de los organismos del Estado y a su trabajo en asociación con el sector privado para evitar que el delito de la falsificación avance en el país.

### **Nicaragua: Programa de Venta Social y de Aseguramiento de la calidad de los medicamentos**

Editado por Boletín Fármacos de: Roberto Pérez Solís, Nicaragua: Planean ley para comprar más fármacos, *La Prensa* (Nicaragua), 16 de febrero de 2007; Dr. Leonel A. Irigoyen, Nicaragua: Opinión / Venta Social de Medicamentos, una realidad que puede ampliarse, *El Nuevo Diario* (Nicaragua), 14 de febrero de 2007; Roberto Pérez Solís, Nicaragua: Farmacéuticos piden revisar venta social de medicinas, *La Prensa* (Nicaragua), 20 de abril de 2007; Proyecto de Farmamundi sobre usos y calidad de los medicamentos en Nicaragua, *Diario Farmacéutico*, 4 de abril de 2007.

En Nicaragua la Venta Social de Medicamentos (VSM) tiene acumulada una experiencia de más de 14 años. Surge como una respuesta de la sociedad civil frente a la crisis de los años noventa, cuando el Minsa disminuyó considerablemente su capacidad de ofrecer medicamentos esenciales a la población, y pasó a ser uno de los 30 países del mundo con el presupuesto estatal más bajo para la

compra de medicamentos (inferior a dos dólares por habitante). La experiencia está a cargo de la Coordinación Interinstitucional de Medicamentos Esenciales (Coime), conformada por el Instituto Juan XXIII de la UCA, Pro Salud y Acción Médica Cristiana.

Edwin Novoa, Director Ejecutivo del Instituto Juan XXIII de la UCA, explica que si el Minsa tuviera la capacidad de brindar la cobertura nacional, ellos no existirían, “y estaríamos contentos de ello”; pero este Ministerio sólo tiene los recursos para cubrir un 45% de la demanda. Hay problemas serios, la curva de la demanda es creciente y la de los productos para cubrirla es decreciente, según los últimos datos de las encuestas de salud.

La VSM asegura a unas 800.000 personas de escasos recursos el acceso a medicamentos seguros, de calidad y a precios accesibles. La compra se realiza en conjunto a distribuidores y laboratorios nacionales de medicamentos. Existen actualmente alrededor de 200 VSM acompañadas por un programa de control de calidad, tanto de los productos que se ofertan como al personal que los entrega, el cual puede ejercer la función de dispensar entre 50 y 150 medicamentos esenciales que se corresponden al listado del Minsa. A este personal se le capacita en el manejo de medicamentos y en la promoción del uso racional de los mismos, igualmente se le crea habilidades de almacenaje, inventario, control y despacho de medicamentos, y recibe supervisión periódica por licenciados en farmacia. El porcentaje de utilidad de las VSM permite contar con un fondo que les permite reponer su existencia de medicamentos y pagar a la persona que está atendiendo al público. La idea básica es lograr la autosostenibilidad financiera y contar con una supervisión y capacitación periódica al dispensador y al paciente para que consuma sólo lo estrictamente necesario, recordando que el medicamento es parte pero no el todo de la curación de una enfermedad.

Para potenciar y proteger las experiencias de VSM se busca lograr la aprobación de un proyecto de ley de VSM. Algunas VSM han cerrado y otras están bajo amenaza de cierre porque no logran coordinar la tarea con los Sistemas Locales de Atención Integral en Salud (Silais) del Ministerio de Salud (Minsa).

El Colegio de Farmacéuticos de Nicaragua se mostró preocupado porque en el Art. 11 del anteproyecto de ley se elimina la figura del profesional farmacéutico y queda abierta la posibilidad de que cualquier persona con un nivel de sexto grado de educación primaria o quinto año de secundaria pueda estar al frente de establecimientos donde se vendan fármacos. Consideran que la ley debería garantizar seguridad a la población.

Otro de los puntos que deben aclararse está relacionado con la ubicación de los puestos de ventas. Mientras los impulsores de la ley hablan que se ubicarán en las zonas rurales, el anteproyecto habla de ubicarlos hasta en lugares cercanos a las unidades de salud. Tampoco se aclara qué tipo de medicinas van a estar a la disposición de la población.

Aunque se cuiden de usar el término, consideran a la VSM una competencia desleal, ya que abaratan los costos de los medicamentos hasta en un 60%, lo que lesiona al gremio.

Ante esto, la Coime explicó que no se consideran competencia porque no operan con fines de lucro, ofrecen sólo 150 productos (100 medicamentos y 50 materiales de reposición periódica) y operan en zonas rurales. La farmacia privada, en cambio, ofrece unos 5.000 productos promedio y el 50% de su mercado es Managua.

#### *Proyecto de Aseguramiento de calidad*

El proyecto de “Aseguramiento de la calidad del medicamento y mejora de la información a la población y profesionales de la salud en su uso racional en Nicaragua” pretende implantar políticas de vigilancia de la calidad de los medicamentos y la salud mediante la instalación en la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, en León, del primer laboratorio de control de calidad de medicamentos que se encuentran en el mercado nacional, instaurando la norma ISO 17025 inicialmente en 4 técnicas analíticas.

Esta actuación, junto con acciones de capacitación, divulgación, investigación e incidencia pretende mejorar el uso apropiado de los medicamentos por los distintos profesionales de la salud de hospitales públicos, centros de salud y puestos de salud, despachadoras/es de ventas sociales de medicamentos (VSM) y del Ministerio de Salud (Minsa), así como la población en general, que posibilite una mejora de la capacidad de resolución del sistema de salud público.

De dos años de duración inicialmente, este proyecto se considera como una primera fase de un programa de cuatro años que Farmacéuticos Mundi impulsa y cofinancia con la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI) y con la colaboración del Centro de Información en Medicina (CIMED) del Ministerio de Salud (Minsa), el Centro Nicaragüense de Farmacoepidemiología (CNicFe), la ONG local Acción Internacional para la Salud Nicaragua (AIS) y el laboratorio de Control de Calidad de Medicamentos de la UNAN de León.

Las zonas fundamentales de intervención son los departamentos de León, Matagalpa y Chinandega. Igualmente se beneficia el sistema público de salud de Nicaragua en la medida que se dotan, mejoran y se establecen normas para el control de la calidad del medicamento, evitando las falsificaciones y la dispensación de fármacos subestandar, garantizando sus componentes terapéuticos.

#### **Paraguay: Cifarma denuncia trato injusto de Argentina sobre medicamentos**

Editado por Boletín Fármacos de: *Abc Color* (Paraguay), 26 de junio de 2007

En una nota presentada al Ministerio de Relaciones Exteriores, el gremio industrial ha denunciado una resolución emitida por el Ministerio de Salud y el Ministerio de Economía y Producción de la Nación Argentina [a]. El escrito, que no ha recibido una respuesta de la Cancillería, señala que, a través de dicha resolución, se ha fijado un incremento desmesurado de los aranceles para el registro de especialidades medicinales, lo que revela una falta de reciprocidad hacia una empresa paraguaya perteneciente a un estado miembro pleno del Mercosur.

Dicha autoridad sanitaria argentina ha resuelto elevar el arancel [máximo] a 9.000 pesos argentinos, o un poco más de US\$3.000 por cada registro, mientras que, en Paraguay, por el mismo registro, el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social no cobra más de US\$180.

“Nuestra Cámara considera que dichos costos no son para nada recíprocos; tampoco guardan una simetría con economías más pequeñas como la nuestra y la de la República Oriental del Uruguay, quién también se ve afectada. A esto se suma un hecho claramente discriminante, ya que para determinados países el costo de los registros sanitarios es de US\$1.000”, enfatiza la nota de Cifarma.

El gremio señala que apela ante las autoridades nacionales, con el fin de que ellas “intercedan” ante donde corresponda y, así, se logre un arancel que se adecue a las realidades de los dos Estados más pequeños del bloque. “Esta solicitud también la realizaremos ante nuestra autoridad sanitaria, con el fin de que tome conocimiento y, si fuera necesario, solicitaremos que se hable de la misma forma con las empresas farmacéuticas argentinas”.

Fuentes de la empresa afectada han manifestado que las autoridades sanitarias argentinas no solamente han recurrido al incremento del arancel, sino que, a pesar del pago, “nunca” terminan por otorgar el mencionado registro que, además, debe ser renovado cada dos años.

El objetivo final es desalentar todo intento de exportación de medicamentos nacionales al mercado argentino. Dicen que Brasil actúa casi de la misma manera que la Argentina.

#### *Nota de los editores:*

- a. Se refiere a la Resolución Conjunta 415/2007 y 238/2007, disponible en:

[http://www.anmat.gov.ar/normativa/Normativa/NormasGenerales/ResolConj\\_415-07\\_238-07.pdf](http://www.anmat.gov.ar/normativa/Normativa/NormasGenerales/ResolConj_415-07_238-07.pdf)

## Estados Unidos

### **En Nevada una ley exige que las compañías adopten un código de conducta para la promoción**

Traducido por Boletín Fármacos de: Powell BF, New Nevada Law Requires Companies to Adopt a Marketing Code of Conduct, *FDA Law blog* (EE.UU.)

El 14 de junio de 2007, el gobernador de Nevada, Jim Gibbons firmó la propuesta de ley 128 de la Asamblea, que es muy parecida a la que entró en vigor en California en julio 2005. La nueva ley entrará en vigor el 1 de octubre 2007 y exige que el productor o el mayorista que emplee a una persona para hacer promoción de un medicamento o un aparato médico en el estado, adopte un código de conducta para la promoción que especifique las prácticas y los estándares que se tendrán en cuenta para promocionar y vender sus productos. Este código de conducta para la promoción tiene que basarse en los estándares legales que corresponden a este tipo de situaciones y debe garantizar que lo que haga el productor “será para beneficiar los pacientes, mejorar la calidad de la práctica de la medicina y no interferirá con la libertad de opinión de los profesionales de la salud.”

Se puede cumplir con el requisito del código de conducta aceptando la versión más reciente del código de la asociación Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (PhRMA) sobre las interacciones con los profesionales de la salud. California ya les exige a las compañías que adopten este código, y tienen también que aceptar sus enmiendas en el período de seis meses desde que PhRMA actualiza el código. En el caso de Nevada no se sabe si las compañías tendrán que aceptar las enmiendas al código ni en cuanto tiempo tendrán par hacerlo. El Comité de Farmacia de Nevada tendrá que clarificar este punto más adelante.

A diferencia de California, la ley de Nevada no exige que se incluya ningún aspecto específico en el código de conducta de promoción de la compañía. Por ejemplo, no exige que se especifiquen los límites a los regalos e incentivos que pueden recibir los profesionales de la salud. Mientras California exige que las compañías adopten el documento de la oficina del inspector general de abril de 2003 sobre las guías del programa de cumplimiento para productores de medicamentos (Compliance Program Guidance for Pharmaceutical Manufacturers), Nevada no lo hace. Nevada tampoco exige que la compañía coloque su código de conducta en su página de Internet como lo hace California.

Además de adoptar el código de conducta para la promoción, cada una de las compañías que promueva o venda medicamentos o aparatos médicos en Nevada tendrá que tomar una serie de medidas complementarias:

1. Todas las compañías tendrán que tener un programa de formación para ir entrenando regularmente a su personal para que conozcan y respeten el código de conducta. Todo el personal de promoción y ventas debe recibir este entrenamiento.

2. Cada compañía tiene que realizar una auditoria anual para monitorear el cumplimiento del código de conducta.
3. La compañía debe establecer formas para investigar la falta de adhesión al código de conducta.
4. Cada compañía debe identificar a una persona responsable de desarrollar, operacionalizar y monitorear el código.
5. Cada compañía debe entregar un informe anual a la Comité de Farmacia de Nevada, y ese informe debe incluir:
  - a. una copia del código de conducta para la promoción de la compañía;
  - b. una descripción de los programas de capacitación;
  - c. una copia de las políticas para investigar la falta de adhesión al código;
  - d. el nombre y la información necesaria para contactar a la persona responsable del cumplimiento del código;
  - e. el certificado de que la compañía ha hecho la auditoria anual que requiere la ley.

La legislación responsabilizó al Comité de Farmacia por adoptar las regulaciones sobre el tiempo y la forma en que se tiene que entregar la información requerida. No se especificó la fecha de entrega del informe inicial.

### **La Asamblea de Nueva York aprueba la propuesta de ley sobre la transparencia de los gestores de programas de beneficios farmacéuticos (PBMs)**

Traducido por Boletín Fármacos: New York: PBM Transparency Bill Unanimously Bases Assembly, Nota de prensa de la oficina del Congresista Richard Gottfried, 7 de junio de 2007

La Asamblea ha aprobado unánimemente legislación que si entra en vigor ahorrará millones de dólares anuales a la población y a los empresarios. Esta ley permitirá monitorear el funcionamiento de los Programas de Beneficios Farmacéuticos (PBMs) y exigirá que los PBMs hagan lo posible por beneficiar a los planes de salud de sus clientes.

PBMs son las compañías que gestionan los programas de medicamentos para los seguros de salud, y han prometido ahorrar dinero tanto a los seguros de salud como a los asegurados. Sin embargo, en la práctica, sus negociaciones se mantienen muy en secreto. Los PBMs suelen recibir dinero de los productores de medicamentos que debería utilizarse para bajar el precio de las medicinas, y también aceptan dinero a cambio de dar preferencia a los medicamentos más caros.

La propuesta de ley es parecida a la del estado de Maine, y exigiría que los PBMs actúen en beneficio de los seguros de salud y de la población, y no en beneficio propio.

El Congresista Richard N. Gottfried dijo “esta legislación dará a conocer a una industria que ha abusado repetidamente

de la confianza del público y a la que se ha permitido gastar durante demasiado tiempo millones de dólares de la población sin ningún tipo de regulación.” En Nueva York esta falta de transparencia ha resultado en varios juicios. En junio de 2004, el fiscal del estado llegó a un acuerdo con MedCo Health Services por haber sustituido medicamentos ilegalmente. En este momento el estado de Nueva York está involucrado en un juicio contra ExpressScripts Inc, en el que se alega que la compañía ha inflado el costo de los medicamentos que paga el plan estatal y ha utilizado ilegalmente los descuentos que tenían que haberse otorgado al plan.

La legislación que ha aprobado la Asamblea eliminaría la capacidad de las compañías para esconder estas prácticas. Según la Asociación Nacional de Legislaturas Estatales (National Conference of State Legislatures –NCSL) nueve

estados y el Distrito de Columbia han pasado leyes de transparencia de los PBMs. Otros 27 estados, incluyendo Nueva York, están considerando hacerlo.

En junio de 2006 la Corte Suprema defendió el derecho del estado de Maine de aprobar legislación para regular a los PBMs al rechazar oír el alegato *Pharmaceutical Care Management Association vs. Rowe*. La ley de Nueva York se ha basado en la del estado de Maine.

*Nota de los editores:*

- Se recomienda la lectura del artículo de Milt Freudenheim, “Se investigan pagos hechos por ejecutivos de planes de farmacia”, *The New York Times*, en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2004;7(1).

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

### USP 30 - NF 25 - Farmacopea de EE.UU.

Año: 2007, Idioma: Castellano

La versión en Español del USP 30-NF 25 (Farmacopea de los EE.UU. – Formulario Nacional) es la segunda versión traducida al castellano y fue considerada como oficial desde el mayo de 2007. La versión en castellano es una traducción exacta y científica de la versión en inglés.

El USP-NF es un libro de estándares de calidad para fármacos, productos medicinales, excipientes, aparatos médicos, y suplementos dietéticos. Hasta la fecha, y a través del Primer Suplemento, USP 30-NF 25 contiene más de 200 monografías nuevas y revisadas, y 23 capítulos generales nuevos y revisados.

La versión en inglés del USP 30–NF 25 está disponible en formato impreso, CD y formatos en línea. La versión en español se ofrece corrientemente en formato impreso. Para más información, o para ordenar el USP-NF, por favor llame al 1–800–227–8772, o visite el sitio Web:

<http://www.usp.org/products/USPNF/spanishEdition.html>

**Guidance for Industry: Individual Product Bioequivalence Recommendations** (*Guía para la industria. Recomendaciones sobre bioequivalencia para productos individuales*)

FDA / CDER

Disponible en:

[www.fda.gov/CDER/guidance/bioequivalence/default.htm](http://www.fda.gov/CDER/guidance/bioequivalence/default.htm)

La información sobre como diseñar estudios de bioequivalencia para varios tipos de productos estará disponible en el Internet con cierta orientación de la Oficina de la Medicamentos Genéricos de la FDA.

Los productores de genéricos, para recibir la aprobación de la solicitud abreviada para comercializar un producto nuevo (ANDA), tienen que probar que el producto nuevo se

absorbe a la misma velocidad que el producto original. Según la FDA este concepto se conoce como bioequivalencia.

En este momento, los productores pueden solicitar ayuda para hacer el diseño de un estudio de bioequivalencia a la Oficina de Medicamentos Genéricos, y la agencia responde a las solicitudes por escrito, tal como dicen las guías que se publicaron en el Registro Federal el 31 de mayo.

La FDA publicó recientemente un informe en el que explica con detalle muchos de los problemas científicos que impiden el desarrollo de medicamentos genéricos, incluyendo la necesidad de mejorar el método para probar la bioequivalencia. La agencia también ha publicado en el Registro Federal una guía en la que se incluyen unos 200 medicamentos para los que ya están disponibles las recomendaciones para hacer el estudio de bioequivalencia.

*Editado y traducido por Boletín Fármacos de:* U.S. FDA Aims to Create Online Database of Bioequivalence Study Guidelines, *FDANews.com* (EE.UU.), 6 de junio 2007.

**Quality Assurance of Pharmaceuticals. A Compendium of Guidelines and Related Materials. Volume 2. Second updated edition. Good Manufacturing Practices and Inspection** (*Garantía de calidad de los productos farmacéuticos*)

WHO

Año: 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 409, Precio: US\$90, y para países en desarrollo: US\$63

Para responder a la necesidad de garantizar la calidad de los productos farmacéuticos, el Comité de Expertos de WHO sobre especificaciones para los preparados farmacéuticos ha hecho numerosas recomendaciones para establecer estándares y pautas. Su objetivo es promover el funcionamiento eficaz de los sistemas nacionales de

regulación y control, y la implementación de los estándares internacionalmente acordados.

En esta segunda edición actualizada se incluyen los documentos elaborados por el Comité, publicados en 2005 y 2006, concernientes a las buenas prácticas de manufactura (GMP).

**Estudo comparado: Regulamentação da propaganda de medicamentos** (*Estudio comparativo: Regulación de la propaganda de los medicamentos*)

Ministerio de Salud de Brasil

Año: 2005, Idioma: Portugués, Páginas: 164 páginas

Disponible en:

[http://www.ccs.saude.gov.br/visa/publicacoes/arquivos/Estudo\\_comparado\\_propaganda.pdf](http://www.ccs.saude.gov.br/visa/publicacoes/arquivos/Estudo_comparado_propaganda.pdf)

Este trabajo presenta un análisis comparativo sobre las regulaciones de la publicidad de medicamentos en Brasil y en otros 12 países seleccionados: Argentina, Chile, México EE.UU., Canadá, Alemania, España, Francia, Portugal, Reino Unido, Suiza y Australia. Además contiene información de la UE y la OMS.

El trabajo se ha realizado a través de cuestionarios enviados a los organismos de salud y organizaciones de consumidores de los distintos países. Contiene información sobre el desarrollo histórico de la legislación en Brasil; la influencia de la publicidad en la salud; y los problemas de la publicidad de medicamentos de venta con receta.

## Revista de revistas

**Genéricos, cuestión de bioequivalencia**

Palma Morgado D y Domínguez Camacho JC, *Farm Hosp* 2007;31(2):73-74. Disponible en:

<http://sefh.es/fh/2007/n2/1.pdf>

En esta editorial se trata de deshacer la confusión que se está fomentando entre los profesionales y la población en general sobre los requisitos que se exigen a los genéricos en España. Se ha hecho correr la creencia de que los genéricos pueden contener hasta un 20% menos de principio activo que los medicamentos de marca. Este editorial explica que las autoridades permiten el 20% varianza en el área bajo la curva de la biodisponibilidad, un concepto técnico que limita mucho las diferencias entre genéricos y de marca, tanto como las diferencias interindividuales o entre diversos lotes de la misma marca entre sí.

**Los genéricos ¿significan un ahorro importante para el sistema nacional de salud del Reino Unido?**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Kanavos P, Do generics offer significant savings to the UK National Health Service?, *Curr Med Res Opin* 2007;23(1):105-16.

Tradicionalmente el Reino Unido ha adoptado medidas que incentivan a la demanda a utilizar genéricos; por ejemplo, a través de las guías de prescripción, de incentivos financieros y estimulando la prescripción de genéricos. En referencia al sistema de distribución, las farmacias reciben un salario por dispensar los medicamentos, cuyo monto depende del volumen de dispensación; y a su vez compran productos genéricos con los descuentos que les proporcionan los productores y mayoristas.

Por su parte, la oferta de medicamentos está sometida a controles de precios (Drug Tariff Price) y más recientemente se ha empezado a exigir a los productores y mayoristas que informen al Ministerio de Salud (DoH) el precio de los medicamentos, sin los descuentos, lo que sugiere que el

sistema debe estar reembolsando a precios superiores al precio de mercado.

*Objetivos:* Analizar los descuentos en referencia al Drug Tariff Price a que tienen acceso las farmacias, y evaluar si el Sistema Nacional de Salud (NHS) podría beneficiarse todavía más de la compra de genéricos.

*Datos y Métodos:* Se obtuvieron los precios netos de diferentes presentaciones de 12 moléculas de genéricos, de diferentes grupos terapéuticos que estaban incluidos en la lista de los 50 productos genéricos de mayores ventas en el Reino Unido durante el primer trimestre de 2005. Se estudiaron 31 de las 34 presentaciones (90%) que cumplían con estas características. Las fuentes de información fueron las listas de precios de tres mayoristas (uno nacional y dos regionales), de un total de 11 (27,2%); y tres productores de genéricos, de entre un total de 15 (20%).

*Resultados:* La prescripción de genéricos para estos productos era de 94,6% por encima de la media nacional de 80%, con un costo neto (antes de los descuentos) de 675 millones de libras, de las cuales 607,5 millones correspondían a genéricos (90%). Los descuentos para 20 de las presentaciones estudiadas (64,5%) eran superiores al 60% sobre el precio que Drug Tariff Price, y en 7 casos estaban entre el 50 y 60%.

Los precios a los que se reembolsan los medicamentos genéricos de mayor venta son muy superiores al precio de adquisición de las farmacias.

*Conclusión:* El NHS está reembolsando los genéricos a un precio demasiado alto, y los que más se benefician de esto son las cadenas de distribución, parece como si se tratase de un subsidio indirecto. Como el costo del genérico en la mayoría de casos es inferior a la tarifa de dispensación, el sistema de reembolso de los genéricos acaba siendo una redistribución de recursos de los pacientes y el NHS a las cadenas de ventas. El NHS puede mejorar la eficiencia y

ahorrar si compra a precios que se aproximen más al precio de mercado. Esto puede exigir cambios en el pago a las farmacias. Podría considerarse la posibilidad de eliminar los descuentos y pagar un precio fijo por dispensación; otra opción es incluir a algunos grupos de interés para conjuntamente establecer el Drug Tariff Price.

### **Provisión de servicios de salud a los pacientes en las farmacias comunitarias del Reino Unido: Política, práctica, e investigación**

Traducido por Juan del Arco de: Noyce PR, Providing Patient Care Through Community Pharmacies in the UK: Policy, Practice, and Research, *Ann Pharmacother* 2007;41:861-868.

*Objetivo:* Describir la provisión de servicios a los pacientes en las farmacias del Reino Unido (UK), con énfasis en Inglaterra, y explorar lo que dicen las investigaciones realizadas y el desarrollo legislativo sobre la contribución de la farmacia comunitaria a la atención primaria y la salud pública.

*Resultados:* En UK, las prestaciones farmacéuticas del Servicio Nacional de Salud (NHS) se facilitan mediante contratos con farmacias comunitarias de propiedad privada. En 2005, se introdujo en Inglaterra una nueva estructura en tres niveles para los servicios farmacéuticos: servicios esenciales, avanzados, y de alto nivel. Todas las farmacias del NHS deben prestar los siete servicios farmacéuticos esenciales y demostrar que cumplen los requisitos de un sistema de gestión de calidad integral. En el primer año de contrato, alrededor del 40% de las farmacias fueron acreditadas para realizar revisiones de uso de los medicamentos, el primero de los servicios avanzados que se implementó. Mientras tanto, hasta el 25% de las farmacias prestan varios servicios de alto nivel, los más comunes son el tratamiento supervisado con metadona y los programas de deshabituación tabáquica. Se está elaborando un borrador de nueva legislación que permitirá a los farmacéuticos adquirir derechos de prescripción independiente, exigirá que los auxiliares de farmacia sean titulados, establecerá que tanto los farmacéuticos como los auxiliares demuestren periódicamente su capacitación profesional para ejercer, e introducirá el concepto de “farmacéutico responsable” en el funcionamiento de las farmacias comunitarias.

*Discusión:* La farmacia comunitaria está siendo reconocida por el gobierno como un colaborador dominante en la atención primaria y la salud pública. Ahora la prioridad es integrar los servicios que ofrecen las farmacias comunitarias en los programas ofrecidos por otros profesionales de atención primaria mediante el fortalecimiento de éstos y el desarrollo de convenios contractuales. Ahora que se están produciendo importantes cambios en la regulación de los profesionales de la farmacia se debe prestar mayor atención a la calidad de la gestión de las farmacias comunitarias.

*Conclusiones:* El nuevo contrato farmacéutico del NHS y los cambios legislativos facilitan la plena integración de la farmacia comunitaria en los programas de atención a largo plazo y de salud pública.

### **Reformulando el sistema de precios de los medicamentos de Australia: Los dilemas de la política de medicamentos genéricos**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Lofgren H, Reshaping Australian drug policy: the dilemmas of generic medicines policy, *Australia and New Zealand Health Policy* 2007;4(11).

Artículo disponible en:

<http://www.anzhealthpolicy.com/content/4/1/11>

El gobierno de Australia está cambiando la política de medicamentos para aumentar el uso de los medicamentos genéricos. Para esto tiene que resolver dos preguntas: ¿Hasta qué punto y cómo se debe relacionar el precio de los medicamentos protegidos por patente con el precio de los que no están protegidos por patente? ¿Cómo se puede disminuir el costo de la distribución y venta de medicamentos?

En Australia predomina la venta de medicamentos de marca porque el sistema de incentivos para seleccionar un medicamento genérico es débil, y las diferencias de precio entre el medicamento de marca y el genérico son mínimas. El programa de beneficios farmacéuticos (PBS) ha sido bastante eficaz para controlar el precio de los medicamentos protegidos por patente, sin embargo el precio de los genéricos es superior al que pagan otros países de la OECD.

El sistema de precios de referencia asegura descuentos para todos los medicamentos pero no impulsa a que los productores compitan por precio. Los productores de genéricos han penetrado el mercado a través de ofrecer descuentos (frecuentemente entre el 30% y 50%) y beneficios a los farmacéuticos. En otras palabras, el gobierno ha estado reembolsando a las farmacias a precios muy superiores al costo de los medicamentos.

La nueva política de precios de Australia puede ocasionar que disminuya el consumo de medicamentos de marca, pero la industria se verá beneficiada por el debilitamiento de la política de precios de referencia. Bajo el nuevo sistema habrá dos tipos de medicamentos, F1 y F2, y para cada uno de ellos se utilizará un sistema diferente para establecer los precios. El F1 es para los medicamentos patentados y para los que solo hay un abastecedor. El grupo de las F2 a su vez se divide en dos subgrupos: uno para los productos en que hay poca competencia entre las marcas, y otro para productos donde la competencia entre las marcas es alta. Los precios del primer subgrupo se reducirán en un 2% en tres años a partir del 2008 y los del segundo en un 25% a partir del primero de agosto 2008. Además los farmacéuticos tendrán que comunicar el precio al que han obtenido los medicamentos, y serán compensados por sus pérdidas hasta el 2010 a través de las tarifas de dispensación y de otros incentivos.

### **La industria biofarmacéutica global y el aumento de multinacionales de la India: Lo que esto significa para la política de genéricos de Australia**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Lofgren H, The global biopharma industry and the rise of Indian drug

multinationals: implications for Australian generics policy, *Australia and New Zealand Health Policy* 2007;4(10).  
Artículo disponible en:

<http://www.anzhealthpolicy.com/content/4/1/10>

Este artículo resume la dinámica de la industria biofarmacéutica global. La aparición de productores de genéricos con capacidad parecida a la de Big Pharma ha provocado que se difuminen las fronteras entre la industria innovadora y la de genéricos. Los productos basados en tecnología constituyen un componente importante del mercado de medicamentos que precisan receta, y pronto se tendrá que desarrollar un sistema para regular el mercado de los biogénéricos.

Las multinacionales biofarmacéuticas de la India tienen la capacidad de producir de forma eficiente y a gran escala, y son grandes abastecedoras de productos activos (APIs) y de medicamentos genéricos, tanto para los países desarrollados como en desarrollo. En respuesta a la competencia de los genéricos, las compañías innovadoras utilizan un amplio rango de técnicas de manejo del ciclo, incluyendo el lanzamiento de genéricos autorizados.

Se espera que en Australia aumente el consumo de genéricos en los próximos años, pero la perspectiva para los productores locales no es muy buena. La disponibilidad de genéricos baratos en el mercado internacional ha tenido un impacto sobre el sistema de precios del programa de beneficios farmacéuticos (PBS) y en noviembre 2006 se anunciaron cambios de política. Los medicamentos genéricos tendrán precios más baratos, lo que afectará a los abastecedores. Las políticas de renovación industrial tienen más interés en las actividades más lucrativas de investigación y desarrollo y en la fabricación de productos sofisticados, para los que puedan desarrollar su mercado.

#### **Políticas de medicamentos genéricos en Australia: Una visión general de su impacto en la economía y en la práctica de la farmacia comunitaria**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Beecroft GJ, *Generis drug policy in Australia: an overview of economic and practice implications for Australian Community Pharmacy, Australia and New Zealand Health Policy* 2007;4(7).

Artículo disponible en:

<http://www.anzhealthpolicy.com/content/4/1/7>

En Australia, las farmacias distribuyen los medicamentos que financia el gobierno y también venden a clientes individuales. Este artículo comenta, desde la perspectiva del farmacéutico comunitario, los cambios de política que están ocurriendo en el sector farmacéutico de Australia, particularmente la propuesta para reducir los costos del programa de beneficios farmacéuticos (PBS) a través de aumentar las ventas de genéricos.

En los próximos cuatro años, medicamentos que le cuestan al PBS unos US\$2.000 millones van a perder su patente. En este momento los medicamentos genéricos solo representan el 15% del gasto de PBS y 25% de las unidades vendidas. Se espera que el 2009, las ventas de 200 medicamentos

genéricos alcancen los US\$2.000 millones. Esto supone un cambio importante en la estructura del mercado, tanto para la industria como para los farmacéuticos.

La remuneración por la dispensación de los medicamentos se determina con el gobierno y los acuerdos tienen una duración de cinco años; es decir que los términos que se establezcan para la venta de genéricos son importantes para los subsidios cruzados de otros servicios profesionales y para las actividades vinculadas a la dispensación. Los términos bajo los que se realizan estas ventas (descuentos que ofrecen los abastecedores de genéricos) forman parte del balance de ingresos y gastos de las farmacias. A pesar de este tipo de arreglos, las tasas de sustitución por medicamentos genéricos en Australia son inferiores a las de otros países, y por eso el gobierno piensa que se puede promover la venta de genéricos.

La sustitución por genéricos requiere tiempo. El farmacéutico tiene que explicarle al paciente conceptos de bioequivalencia, diferencias en el empaquetado, y como evitar errores y asegurar que el paciente sabe lo que están tomando.

El futuro de la provisión de genéricos a través del PBS es importante para facilitar el acceso a los medicamentos al precio más barato posible y para permitir que el PBS pueda incluir medicamentos nuevos y más caros. Sin embargo, los beneficios de los farmacéuticos disminuyeron en 2005 y 2006, y hay mucha competencia entre los farmacéuticos, en gran parte por la presencia de cadenas y supermercados. Las cadenas y supermercados han ido captando parte de la clientela de las farmacias comunitarias. La reforma del PBS tiene que tener en cuenta el papel y la viabilidad de la farmacia comunitaria, como mecanismo para que los residentes australianos tengan acceso oportuno y eficiente a medicamentos de calidad.

El artículo termina diciendo que es imposible saber cómo los cambios del PBS van a afectar a las farmacias; hace un resumen de los gastos de una farmacia y propone alternativas para seguir sobreviviendo económicamente.

#### **Retos para las políticas de la industria de bio/nanofarmacéutica australiana: Negocios comerciales, bien público y precios de referencia en un contexto de renovación industrial sustentable**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Faunce TA, *Challenges for Australia's bio/nanopharma policies: trade deals, public goods and reference pricing in sustainable industrial renewal, Australia and New Zealand Health Policy* 2007;4(9).

Artículo disponible en:

<http://www.anzhealthpolicy.com/content/4/1/9>

Para mantener a la población australiana sana y tener una economía fuerte es importante renovar la industria bio/nano farmacéutica. Una variedad de factores podrían haber influido en que en la política australiana no se pusiese suficiente énfasis en la promoción sistemática de la

producción nacional de genéricos ni en apoyar a pequeños productores de biotecnología.

Recientemente se han aclarado los procedimientos para registrar genéricos y cumplir con la legislación para proteger la propiedad intelectual, el requisito gubernamental de reducir el precio de los genéricos cuando llegan al mercado, y la posible erosión de la utilización del sistema de precios de referencia al introducir las categorías F1 y F2 en la evaluación de los beneficios farmacéuticos (PBS); sin embargo, no parece que estas estrategias se hayan diseñado de forma integrada y coherente para asegurar la sustentabilidad de la industria de productos biológicos, nanoterapéutica y farmacogenética.

En este contexto tampoco se han diseñado estrategias para potenciar la sustentabilidad de la industria y la capacidad del sistema público para financiarla. Por ejemplo, no se ha considerado la posibilidad de intercambiar los resultados de la evaluación de seguridad de la tecnología médica y de su costo efectividad (incluyendo el sistema de precios de referencia) en las negociaciones de libre comercio entre Australia y China (quien pronto va a ser el país con mayor capacidad para producir genéricos). Tampoco se ha considerado la importancia, en términos de bioseguridad, de tener una industria australiana de genéricos y de bio/nano tecnología.

Estas omisiones podrían explicarse por la creciente interrelación entre la industria de genéricos y los productores de marcas, y por el volumen de inversión que se debería hacer para tener una industria de genéricos y de bio/nano tecnología lo suficientemente importantes. También podría ser el resultado del cabildeo ejercido por Medicines Australia, la asociación de productores de marcas, en un grupo de trabajo sobre políticas relacionadas con el tratado de libre comercio entre Australia y Estados Unidos (AUSFTA), y más recientemente sobre un grupo de trabajo sobre medicamentos innovadores creado por el Ministerio de Salud y Envejecimiento. En estos grupos Medicines Australia ha utilizado una interpretación controversial de los incentivos para los innovadores incluidos en el AUSFTA. Este trabajo analiza críticamente estas afirmaciones en el contexto de los retos que están surgiendo alrededor de la renovación sustentable del sector de la industria bio/nanofarmacéutica en Australia.

#### **Condiciones de implementación y operación de la Farmacovigilancia en la industria farmacéutica en el Estado de San Pablo, Brasil**

Traducido por Boletín Fármacos de: Freitas M, Romano-Lieber N, Pharmacovigilance implementation and operational conditions in the pharmaceutical industry in São Paulo State, Brazil, *Cad Saúde Pública* 2007;23(1):167-175.

El desarrollo de productos farmacéuticos nuevos y las limitaciones de los ensayos clínicos controlados han aumentado la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas a medicamentos. La farmacovigilancia es esencial para detectar y evaluar los eventos adversos y permite establecer sistemas de reducción de riesgos y evitar gastos

excesivos en salud pública. Este trabajo tuvo como objetivo conocer los programas de farmacovigilancia de la industria farmacéutica instalada en el estado de San Paulo, Brasil. Los datos se recogieron utilizando un cuestionario que se envió por vía electrónica a 105 empresas, de las cuales contestaron el 41,9%. El motivo principal para la implementación de los programas de farmacovigilancia fue cumplir con la exigencia reguladora, mientras que la razón principal para no tenerlos fue su dedicación a fitoterápicos, a preparados magistrales y suplementos. Se discuten las dificultades para la implementación de los programas, los recursos utilizados y las características de algunos de ellos.

*Conclusiones:* a) la estandarización es la motivación para aumentar el número de programas y de notificaciones, pero es insuficiente, se necesitan guías más específicas; b) los resultados dependen del compromiso multisectorial; c) el servicio de atención al consumidor es una fuente importante de notificaciones; d) la estructura de operaciones del servicio puede ser poco costosa en términos de recursos humanos y materiales.

#### **El reto de cambiar la política nacional de los medicamentos contra la malaria a un tratamiento combinado con artemisina en Kenia**

Traducido por Boletín Fármacos de: Amin AA et al, The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya, *Malaria Journal* 2007;6(72).

Artículo disponible en:

<http://www.malariajournal.com/content/6/1/72>

En 1998, Kenia estableció como tratamiento de primera línea para la malaria la sulfadoxina/sulfaleno-pirimetamina (SP). Durante la segunda mitad de 2003 se había acumulado suficiente información para afirmar que la combinación SP no estaba dando los resultados esperados y había que cambiarla. Hay varias investigaciones que describen como los países han cambiado sus políticas y pasaron de tratar a sus pacientes con cloroquina a utilizar SP; pero los problemas que hay que enfrentar en África cuando se quiere pasar a utilizar una combinación terapéutica que incluye la artemisina (ACT) no están tan bien descritas.

*Métodos:* Descripción del proceso de cambiar la política de tratamiento de la malaria, y de financiar e implementar el nuevo esquema de tratamiento. La información se obtuvo de informes, entrevistas con los diferentes grupos de interés, artículos de periódico, minutas de reuniones y correos electrónicos entre los actores involucrados y durante el proceso de cambio. En la descripción se mencionan aspectos que tienen que ver con la oportunidad de los cambios, las dificultades y retos que se tuvieron que enfrentar, y los acuerdos que se establecieron para poder implementar la nueva política.

*Resultados:* Al darse cuenta de que la combinación SP no está dando los resultados deseados, se hizo una evaluación técnica de la información disponible y de las opciones terapéuticas; y en abril 2004 se anunció la decisión de adoptar la combinación artemeter/lumefantrina (AL). El

fondo global para el SIDA, la tuberculosis y la malaria (GFATM) aprobó los fondos necesarios para el programa y en julio 2004 se destinaron US\$60 millones para comprar AL e implementar el cambio de política.

La AL llegó a Kenia en mayo 2006, y su distribución a los centros de salud con el correspondiente entrenamiento en cascada sobre las nuevas guías de tratamiento empezó en julio 2006. A finales de 2006 se había casi terminado el entrenamiento y la distribución del medicamento.

Este artículo analiza las razones por las que se necesitaron 32 meses desde que se anunciaron los cambios de política hasta que se implementó el programa. Entre las posibles explicaciones se incluyen las siguientes: falta de claridad sobre la sustentabilidad financiera de un medicamento caro para una enfermedad muy frecuente, atrasos en el financiamiento, la falta de datos comparativos entre la eficacia de AL y de los derivados de la amodiaquina, falta de diálogo entre las compañías farmacéuticas con interés en distribuir antimaláricos versus el único abastecedor de AL, y las complicaciones del proceso de compra y licitación.

*Conclusiones:* La decisión de abandonar la monoterapia y adoptar el ACT puede ser relativamente rápida. En el futuro, los cambios de política en África deben anticipar miles de asuntos de tipo financiero, político y legislativo que pueden atrasar la implementación de los cambios de política.

### Los expertos se pronuncian sobre la promoción y prescripción de medicamentos no aprobados para ese uso

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Hampton T, Experts weigh in on promotion, prescription of off-label drugs, *JAMA* 2007;297(7):683-4.

El National Comprehensive Cancer Network estima que en EE.UU. entre el 50 y el 75% de los medicamentos que se utilizan para tratar el cáncer se utilizan *off-label*, es decir para indicaciones no aprobadas y que no se mencionan en la etiqueta. Además el 90% de los pacientes con enfermedades raras reciben como mínimo un medicamento que no ha sido aprobado para esa indicación (O'Reilly J and Dalal A, *Ann Health Law* 2003;12:295-324), y tres cuartas partes de los medicamentos no indican en su etiqueta que se pueden utilizar en niños (Bejamin DK Jr et al., *JAMA* 2006;296:1266-1273).

Los resultados de muchos ensayos clínicos y de estudios de investigación se manifiestan a favor de la utilización *off label* de medicamentos, pero un análisis reciente de informes del 2001 del National Disease and Therapeutics Index documentó que el 73% de las prescripciones *off-label* se hacían sin que hubiera evidencia de su eficacia clínica, y que solo el 27% se justificaban desde el punto de vista científico (Radley DC et al., *Arch Intern Med* 2006;166:1021-1026). La mayoría de prescripciones injustificadas ocurrían en psiquiatría (4% bien justificadas) y para tratar alergias (11% bien justificadas). Es decir, aunque hay ocasiones en que se debe prescribir *off-label*, muchas de

las recetas *off-label* son inadecuadas y deben cuestionarse, sobre todo cuando se trata de medicamentos nuevos.

La ley de modernización de la FDA de 1997 permite que los productores de medicamentos diseminen información válida – como artículos científicos publicados en revistas con revisión por pares- sobre la seguridad y efectividad del uso *off-label* de productos que la FDA está evaluando, o evaluará, para ver si pueden incluir esa nueva indicación en el etiquetado.

La FDA prohibió otras formas de propaganda pero algunas compañías no han respetado esta limitación; por ejemplo, Parke-Davis promovió la gabapentina para una serie de indicaciones, y después de un forcejeo legal de ocho años, Pfizer (que había comprado a Parke-Davis) se declaró culpable de haber hecho propaganda engañosa de la gabapentina y de haber defraudado al gobierno federal (Larkin M, *Lancet Neurol* 2004;3:387; Steinman MA et al., *Ann Intern Med* 2006;145:284-293). Recientemente se ha acusado a Eli Lilly de promover la olanzapina (Zyprexa) para el tratamiento *off-label* de la demencia.

Si bien muchas industrias han tenido que pagar multas por estas violaciones, muchas se han defendido utilizando su derecho a la libertad de expresión; el resultado es que el marco legal es cada día más confuso, y la capacidad de la FDA para controlar este tipo de problemas se ha ido deteriorando. Además no hay un mecanismo para diseminar información cuando, después de hacer el análisis, la FDA decide no cambiar la información de la etiqueta.

Los pacientes y las asociaciones de pacientes también presionan para acceder a medicamentos *off-label*. Los expertos dicen que se precisan cambios, pero no tienen propuestas de solución específicas, algunos sugieren un fortalecimiento del programa de farmacovigilancia. Una cosa sí tienen clara, algunos pacientes deberían poder acceder a medicamentos *off-label* porque tienen una probabilidad elevada de beneficiarse, por otra parte se debe evitar toda la propaganda fraudulenta que potencia el mal uso de medicamentos.

Los autores mencionan que las siguientes fuentes de información son útiles para determinar las circunstancias que justifican la utilización *off-label* de un producto:

- American Hospital Formulary Service (AHFS) <http://www.ashp.org/ahfs>
- United States Pharmacopeia Drug Information <http://www.micromedex.com>

*Nota de los editores:* Se recomienda consultar los siguientes artículos del Boletín Fármacos (BF):

- Las características y el impacto de los visitantes médicos en la gabapentina, en la Sección Ética y derecho de este número del BF.
- Prescripción para indicaciones no autorizadas (*off-label*): Prescribir sin pruebas puede ser perjudicial, BF 2006;9(5).
- Actualización sobre la promoción ilegal de gabapentina (Neurontin), BF 2003;6(1).

- Pfizer pagará 358 millones por publicitar ilegalmente un antiepiléptico en EE.UU., BF 2004;7(3).
- Olanzapina: Obesidad, diabetes y ocultación de información por parte de Eli Lilly, BF 2007;10(1).

### ¿Qué estrategias podrían estimular la producción de antirretrovirales en combinaciones fijas para los niños de los países en desarrollo?

Traducido por Boletín Fármacos de: Dionisio D et al., What strategies to boost production of affordable fixed-dose anti-retroviral drug combinations for children in the developing world? *Curr HIV Res* 2007;5(2):155-87.

Solo un 8% de los niños residentes en países de bajos y medianos ingresos tienen acceso a antirretrovirales (ARVs). Los niños representan el 4% de las personas que reciben tratamiento, mientras que si el acceso fuera equitativo deberían representar el 13%.

*Objetivos:* Este estudio explora los elementos críticos, las repercusiones y las diferentes dinámicas que deberían darse para estimular la producción de combinaciones a dosis fijas (FDC) de ARVs, de fácil administración y que pueda utilizar la población pediátrica de los países en desarrollo.

Se analizan posibles soluciones equitativas, incluyendo pasos y acciones prioritarias, opciones de tratamientos apropiados, sistemas de predicción de necesidades de ARVs para uso en pediatría, así como una combinación de incentivos para las compañías de genéricos que puedan contrarrestar la falta de atractivo del mercado y el respeto de los derechos de propiedad intelectual. Es más, se estudian las estrategias de implementación para potenciar el desarrollo y la producción de ARVs en formulación pediátrica a precios asequibles, y los sistemas de distribución para asegurar su disponibilidad.

*Resultados:* El mercado de combinaciones de ARVs a dosis fijas para niños es amplio y aumentará si se mejora y amplía el diagnóstico y monitoreo de los niños. Esto justifica que aumente la producción y desarrollo de FDC de ARVs para niños. Estas formulaciones tienen que ser baratas y deben incluirse en la lista de medicamentos esenciales para evitar que los niños sigan teniendo menos acceso al tratamiento.

Para aumentar de forma sostenible el acceso de los niños a las FDC de ARVs, hay que diseñar políticas de acceso a largo plazo que pueda aprobar la Asamblea de las Naciones Unidas, y las empresas de genéricos e innovadoras. Entre los requisitos figura la flexibilización de la entrega de licencias voluntarias para productos protegidos por derechos de propiedad intelectual e incentivos para los productores de

genéricos. También hay que considerar la necesidad de recursos humanos que puedan prestar los servicios, y trabajadores sociales que puedan divulgar información sobre la efectividad y las razones para utilizar FDC de ARVs en pediatría.

Debe haber una buena coordinación entre la política de tratar a los niños con ARVs, los programas para prevenir la transmisión madre-niño, y las iniciativas de tratamiento para madres y miembros de la familia que son VIH positivos. Se debería considerar centralizar las funciones y aunar recursos para evitar los problemas de abastecimiento.

La OMS debe mediar entre la industria de los países ricos y la de los países en desarrollo para llegar a acuerdos entorno a las licencias voluntarias; además se necesita su liderazgo técnico para asegurar que se mantienen los estándares internacionales a la vez que se consigue acceso sostenible a los mejores ARVs para niños.

Las estrategias que se presentan en este trabajo tienen en cuenta las leyes del mercado y la necesidad de extraer beneficios, pero también utilizan las estrategias de comercio y políticas de medicamentos de China e India, sus tendencias en el manejo de los derechos de propiedad intelectual y su capacidad para penetrar los mercados de los países ricos y pobres.

### Desarrollo transparente y rápido de las guías de la OMS

Traducido por Boletín Fármacos de: Schünemann HJ et al., Transparent development of the WHO rapid advice guidelines, *Plos Medicine* 2007;4(5).

Artículo disponible en:

<http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-document&doi=10.1371/journal.pmed.0040119>

La amenaza de las enfermedades emergentes obliga a que la OMS proponga y divulgue pautas de tratamiento en forma rápida. Este artículo describe el proceso que utilizó la OMS para responder a la solicitud de los estados que se enfrentaban a la incertidumbre de experimentar una pandemia de gripe aviar por H5N1 y no sabían como responder a ella. El proceso –según afirman los autores- fue participativo y transparente; se inició en enero de 2006 y las guías se aprobaron el 19 de mayo.

Los autores concluyen que se puede hacer en dos meses, pero que el costo es elevado para los países de medianos y bajos ingresos, y abogan porque se hagan más revisiones para que la OMS pueda elaborar guías todavía más rápidamente para enfrentar las enfermedades emergentes.

# Prescripción, Farmacia y Utilización

## Comunicaciones

### La participación del farmacéutico: Nuevos desafíos para la profesión

En Fefara (Federación Farmacéutica Argentina - <http://www.fefara.org.ar/>) concebimos a los farmacéuticos en su nuevo rol e integrados al equipo de salud, es por eso que a través de nuestro servicio de excelencia farmacéutica ofrecemos capacitación continua y sistemática

Ya decíamos en nuestro artículo anterior que a partir de la entrada en vigencia de la nueva Ley de promoción de la utilización de medicamentos por su nombre genérico (Ley N° 25649 año 2002) y de acuerdo a las Bases del Plan Federal de Salud (Año 2004), donde se considera a la farmacia parte de la red de servicios de salud y al farmacéuticos integrando el equipo de salud, enfrentamos un nuevo desafío: *refundar nuestra profesión*.

Este nuevo rol que se nos pide, al que nosotros como Federación adherimos, implica ejercer nuestra diaria profesión centrada en una dispensación activa, que aconseje y acompañe el proceso terapéutico del binomio médico-paciente, ocupando el lugar para el cual fuimos formados: “profesionales del medicamento”, actuando como gestores del conocimiento en relación al medicamento.

Esta nueva función tiene como finalidad acceder y evaluar el gran y dispar volumen de información de que se dispone en esta materia, tanto en formato tradicional como electrónico. El propósito es en primer lugar, transformarla en información útil para el médico, que lo ayude en el abordaje y tratamiento de las patologías y, en segundo lugar, adaptarla para facilitar su transmisión a la población y mejorar su educación sanitaria.

Pero nuestro ámbito de desempeño no culmina allí. Cada vez es más frecuente en países desarrollados, en los cuales tienen como eje la estrategia de la atención primaria para abordar la salud de la población, la incorporación del farmacéutico integrando ese equipo multidisciplinario.

El desarrollo de las responsabilidades del Farmacéutico de Atención Primaria, se materializa en actuaciones orientadas a diversos grupos poblacionales o entidades con los que se interrelaciona: los profesionales sanitarios; las estructuras de gestión y las de investigación; los usuarios y finalmente, los otros niveles asistenciales del sistema sanitario.

De acuerdo con esta clasificación, aceptada por varios autores, las funciones que se derivan de cada uno de estos ámbitos de actuación, son:

1. Derivadas de la relación con los profesionales asistenciales que comprende: proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos y productos sanitarios; colaborar en la formación y docencia en materia de medicamentos y productos sanitarios;

ejecutar actividades y programas dirigidos a mejorar el uso de medicamentos y productos sanitarios y realizar la evaluación de su uso; garantizar el cumplimiento de la normativa que regula la prestación farmacéutica.

2. Derivadas de su integración en estructuras de planificación y/o gestión sanitarias: incorporar elementos relacionados con el uso de los medicamentos en las herramientas de planificación y/o gestión de la atención primaria; aplicar los estudios de utilización de medicamentos como método proporcionado por la farmacología epidemiológica para la detección de problemas y análisis de los mismos; realizar estudios de la variabilidad en torno al uso de medicamentos; apoyar al equipo del centro de atención primaria.
3. Relacionadas con la investigación sobre medicamentos en la atención primaria de salud, donde pueden distinguirse dos tipos: realizar estudios de utilización de medicamentos y ensayos clínicos.
4. Derivadas de la relación con los usuarios del sistema: promocionar la educación sanitaria sobre medicamentos y productos sanitarios en la población; y promocionar el cumplimiento terapéutico de los pacientes.
5. Derivadas de la relación con otros niveles o centros asistenciales: coordinar entre los centros de atención primaria y el nivel de atención especializada; y también ser coordinador entre los centros de atención primaria y las oficinas de farmacia de su ámbito geográfico.

Los farmacéuticos estamos dispuestos a transitar este nuevo paradigma de nuestra profesión, ya que estamos convencidos que el medicamento es la herramienta terapéutica más utilizada, con una triple repercusión para nuestra sociedad: sanitaria, social y económica.

Recorrer este sendero implica contar por un lado, con las garantías necesarias para obtener la viabilidad económica-financiera, tanto de las oficinas de farmacias como de los farmacéuticos. Hoy estas condiciones no se cumplen, por el contrario cada vez más, vemos afectados nuestros ingresos en detrimento último de la población.

Cabe preguntarnos entonces si la revalorización y jerarquización de la profesión farmacéutica, tan mencionada en la legislación vigente, fue lo suficientemente acompañada por las herramientas necesarias para cumplir con la misma.

La capacitación permanente es la otra dimensión que debe estar presente para este nuevo rol. Con tal objetivo FEFARA por medio de su Servicio Excelencia Farmacéutica (SEF) impulsa y pone a disposición cursos sobre las siguientes temáticas.

- Formación en fármaco economía para conseguir un mayor uso racional de los medicamentos teniendo en cuenta costo-efectividad de los mismos.
- Formación en el diseño de investigaciones, estudios y estadísticas.
- Enseñanza en lectura crítica de literatura científica y en farmacología terapéutica.
- Formación en atención primaria.

Seguimos trabajando para adaptar nuestra profesión a las políticas sanitarias, siempre condicionadas, y más aun en estos tiempos a los cambios sociales y económicos, en búsqueda de la cohesión de nuestro pueblo como factor indispensable para el desarrollo sustentable y sostenible de nuestro país.

Farmacéutico Manuel Agotegaray  
Fefara

## Investigaciones

### Evidencia, riesgo y el paciente

Traducido por Jorge Aguirre de: Neeskens P, Evidence, risk and the patient, *Australian Prescriber* 2007,30(2):47-50.

### Introducción

La prescripción de fármacos para tratar factores de riesgo es una práctica común entre los médicos de familia y generalistas. El fundamento de la farmacoterapia de los factores de riesgo está en la evidencia que proviene de los ensayos clínicos y que es ampliamente aceptada para validar sus indicaciones y usos. Además mucha gente puede necesitar tratamiento para esos factores de riesgo para prevenir un evento indeseable en una persona en particular. Considerar al paciente en su totalidad e integralmente es el arte de la medicina, por eso nosotros debemos considerar al individuo y no solo a su factor de riesgo.

La medicina basada en la evidencia es el concienzudo, explícito y juicioso uso de la mejor evidencia en la toma de decisiones para el cuidado del paciente individual [1]. Para aplicar estos principios, tenemos que valorar el significado de las evidencias de los ensayos clínicos.

### Valorando la evidencia -La dimensión científica

El mecanismo anatómico y fisiopatológico de la enfermedad, aunque es importante entenderlo, no proporcionan la evidencia en la que debe apoyarse la validez del tratamiento médico. La medicina es esencialmente una ciencia observacional y los ensayos clínicos son un esfuerzo para determinar la diferencia entre la evolución natural de la enfermedad y un tratamiento. Para valorar la modificación del factor de riesgo se necesita una cierta comprensión básica de la estadística.

### Significación

Un resultado es estadísticamente significativo cuando el valor de "p" es menor que 0.05. Este arbitrario valor elegido significa que hay un 95 % de probabilidades de que el resultado no sea debido al azar. El valor de "p" es la

medición de confiabilidad de una observación, pero no cuantifica ningún efecto.

La palabra "significativo" se utiliza frecuentemente con diferentes significados. Un resultado estadísticamente significativo se interpreta muchas veces como un resultado de elevada importancia clínica.

### Reducciones del Riesgo

Los ensayos clínicos comparan la incidencia de los indicadores de resultados con y sin intervención. La reducción absoluta del riesgo es la diferencia entre los resultados en el grupo control y los resultados en el grupo de intervención en un tiempo determinado.

La reducción relativa del riesgo es la reducción absoluta del riesgo expresado como una proporción sobre la tasa base. Una reducción del riesgo relativo a menudo impresiona, pero es posible que la diferencia sea pequeña. Por ejemplo, si un evento tiene un valor de 0,2 % en el grupo control y de 0,1 % en el grupo de intervención, la reducción relativa del riesgo es del 50 % pero la reducción absoluta es de 0,1 %.

Uno debe conocer siempre si la reducción del riesgo es absoluta o relativa. Los beneficios de las intervenciones a menudo se presentan en términos relativos, pero los daños y efectos adversos en términos absolutos (tabla 1).

### Número necesario de tratar o para dañar

El número necesario de tratar es la cantidad de pacientes que deben ser tratados por un periodo de tiempo para observar el resultado de interés. Es la inversa del riesgo absoluto (1/ARR). Por ejemplo, si la reducción del riesgo absoluto después de 5 años es del 2 %, el número necesario de tratar es 50 (1/0,02). Cincuenta personas necesitan ser tratadas por cinco años para prevenir un evento. Esto significa que el resultado de interés no cambiará para 49 personas que toman el tratamiento por cinco años. Algunas de las 49 personas pueden sufrir algún daño como resultado de los efectos adversos del tratamiento.

**Tabla 1: Riesgo absoluto y relativo**

Tasa de eventos en el control	Tasa de eventos en la intervención	Reducción relativa del riesgo	Reducción absoluta del riesgo	Número necesario de tratar	Valor de “p”
20 %	10 %	50 %	10 %	10	<0,05
4 %	2 %	50 %	2 %	50	<0,05
0,2 %	0,1 %	50 %	0,1 %	1000	<0,05

Nota: El valor de “p” mide la replicabilidad de la observación, no cuantifica el efecto. Si el efecto es pequeño, un pequeño valor de “p” puede ser alcanzado con una muestra suficientemente grande.

El número necesario para dañar habitualmente no se publica. Es esencialmente la inversa de daño absoluto por efectos adversos. Por ejemplo, si el 4% de mujeres seguidas durante 10 años, sufren tromboembolismo venoso mientras reciben THR (terapia hormonal de reemplazo), la tasa absoluta del daño de la terapia es del 2% y el número necesario para dañar es 50. Esto significa que cada 50 mujeres tratadas una desarrollará una trombosis que de otra manera no hubiera ocurrido [2].

### Resultado

Las variables medidas (end-points) en los ensayos clínicos son diferentes y uno debe tener muy en claro cuáles son los resultados medidos. Muerte, discapacidad y morbilidad son variables clínicamente importantes, mientras otras como presión sanguínea, colesterol o densidad ósea, son marcadores o variables intermedias o subrogadas. Las variables subrogadas pueden tener utilidad como potenciales indicadores de beneficios pero debe haber evidencia de su correlación con beneficios clínicos concretos. Todas las intervenciones deben, por último, demostrar su relevancia clínica, esto es, la mejoría clínica del paciente.

### Valorando la evidencia - Factores del paciente

Muchos ensayos clínicos excluyen mujeres, embarazadas, niños, ancianos y pacientes con co-morbilidades. El beneficio o el daño en el “mundo real” pueden no ser equivalentes. De manera similar algunos tratamientos han sido estudiados sólo en grupos particulares o se excluyeron pacientes cuando no toleraron las dosis de prueba (por ejemplo, en el ensayo HOPE 10% de la cohorte inicial fueron retirados durante el periodo llamado de inclusión) [3].

Los profesionales de la salud interactúan con individuos, no con cohortes de ensayos clínicos. Las características de los pacientes individuales son por lo tanto una consideración importante cuando se decide tratar o no un factor de riesgo.

### Actitud del paciente

Cada uno tiene diferentes actitudes en relación a los riesgos. El fumador sedentario que toma una botella de vino por día tiene una actitud diferente de vida comparado con un abstemio, no fumador que camina una hora cada día.

### Ansiedad del paciente

La toma de conciencia de un riesgo puede hacer que algunos pacientes sientan ansiedad. Se ha documentado que esto puede alterar la calidad de vida. Esto es particularmente importante para aquellos factores de riesgo asintomáticos a la hora de comunicar el riesgo a los pacientes.

### Esfuerzo del paciente

Los problemas del tratamiento van más allá de los potenciales efectos adversos del mismo. Seguir el tratamiento incluye visitas al médico, recetas, pruebas de laboratorio, posibilidad de diagnóstico por imágenes, el costo y la incomodidad del consumo diario de medicamentos. Cuando el beneficio del tratamiento se traduce en una verdadera posibilidad de reducción de riesgos, más allá del bienestar a corto plazo, el esfuerzo de adherirse a un tratamiento puede valer la pena.

### Comorbilidad

Lo que se está previniendo debe ser importante para el paciente. Un punto a considerar es la existencia de otras enfermedades concomitantes.

El aumento en la calidad de vida es más importante que los números crudos. En enfermos con comorbilidades importantes, un médico debe considerar y discutir con el paciente si el beneficio que se obtendrá justifica una intervención adicional. Un ejemplo, es la hipercolesterolemia en un paciente con demencia avanzada. Uno tiene la posibilidad de reducir el riesgo de eventos cardiovasculares, pero ¿es relevante para este paciente?

### Realidades riesgosas

El asociar un signo clínico con un trastorno en particular, no necesariamente implica que modificar el signo mejore dicho trastorno.

El pliegue del lóbulo transversal de la oreja se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedad coronaria [4]. La escisión del lóbulo no cambiará las cosas.

Por muchos años se afirmó que la THR reducía el riesgo de enfermedad cardíaca, sobre las bases de modelos fisiopatológicos plausibles. El ensayo Women’s Health Initiative mostró otro resultado [2].

El riesgo nunca es cero y nunca será reducido a cero. En cualquier edad hay riesgo de enfermedad y aún de muerte. La terapia farmacológica de prevención cardiovascular reduce el riesgo basal como máximo en un riesgo relativo del 50%. Por ejemplo, en una persona con enfermedad isquémica cardíaca conocida, en quien el riesgo absoluto de otro evento puede ser del 30% en cinco años, la reducción máxima del riesgo es del 15% en 5 años. No se reduce a cero. Y en ese tiempo también puede sufrir otros tipos de daños por diversas enfermedades.

La prevención con terapia farmacológica de factores de riesgo nunca es absoluta, al contrario de lo que sucede por ejemplo con la inmunización, donde se previene una enfermedad infecciosa grave en quien pudo no haberla padecido nunca.

Los principios que subyacen al tratamiento y la prevención son diferentes. Todas las intervenciones implican un probable daño, pero la persona aceptará o no tal riesgo dependiendo de su situación y vivencias personales. Las reacciones adversas de la quimioterapia pueden ser aceptables en un paciente con cáncer y un pronóstico pobre. Sin embargo, una tasa similar de efectos adversos puede no ser aceptable para una vacuna en sujetos sanos para prevenir una enfermedad en unos pocos. De igual manera el esfuerzo que significa el tratamiento de enfermedades sintomáticas puede ser reconocido por el alivio de los síntomas, mientras que el esfuerzo para la modificación de los factores de riesgo es para todos, pero los beneficios son tardíos y sólo para algunos.

#### **A quién tratar**

Los fármacos son aprobados por el Therapeutics Goods Administration (TGA) si ellos son relativamente seguros y hay razonable evidencia de su eficacia. Si el fármaco es costo-efectivo para una condición particular entrará en la lista de Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS). De igual manera las guías de tratamiento son interpretaciones de expertos sobre la mejor evidencia disponible para alcanzar un resultado en alguna enfermedad en particular. Sin embargo, el rol del profesional de la salud está un paso más allá del TGA, PBS y las guías; debe basarse en el resultado en el paciente en su totalidad, más que en sus enfermedades. Las consideraciones específicas deben darse en el marco de los pacientes individuales y se debe tener en cuenta la relevancia que para cada individuo tiene el resultado esperado, y la información que se le debe brindar al paciente para que pueda tomar una decisión informada.

#### **Informando a los pacientes sobre los riesgos**

Los pacientes deberían entender los beneficios y riesgos del tratamiento que se les ofrece, especialmente cuando el tratamiento será de por vida. Las reducciones del riesgo relativo no cuantifican realmente el mérito de un tratamiento. Los datos absolutos pueden presentarse de varias formas.

Algunos autores recomiendan diagramas analógicos visuales con representación de personas e intervenciones [5]. Otros autores han mostrado que pacientes y médicos se entienden

mejor utilizando frecuencias naturales [6] (tales como, en 100 personas semejantes ocurrirá 1 evento cada 10 sin tratamiento y 7 con tratamiento) más que porcentajes u odds ratio. Otra técnica es pedirle al paciente que imagine una habitación llena de 100 personas similares y compare los diferentes resultados para algunas de esas personas.

Usando datos en frecuencias naturales y riesgo absoluto, un paciente puede estar en una mejor posición para valorar un tratamiento desde el punto de vista de sus preferencias, actitudes, expectativas y comorbilidades. Los resultados en datos absolutos y los números de personas a tratar (NNT) han sido publicados para muchos fármacos.

Aquí hay dos ejemplos del uso de resultados absolutos para ayudar en la toma de decisiones en la utilización de farmacoterapia preventiva.

#### **Mujer de 60 años con hipercolesterolemia**

Existe un calculador [7] de riesgo cardiovascular en Nueva Zelanda que puede cuantificar riesgo absoluto. Con una presión arterial de 130/80, colesterol total de 7,5 mmol/L, y un colesterol HDL de 1,1 mmol/L, mujer no fumadora, no diabética, tiene un riesgo de evento cardiovascular a los 5 años del 7%. Existe un consenso que las estatinas reducirán el riesgo en alrededor de 1/3. Con tratamiento el riesgo a 5 años es del 5%.

Cuando se discuta el valor del tratamiento frente al esfuerzo que representa y los potenciales efectos adversos, considere la reducción absoluta del riesgo. Alrededor de 7 en 100 personas tendrán un evento en 5 años sin tratamiento, pero si 100 toman la estatina por 5 años, cinco tendrán un evento.

#### **Paciente con sobrepeso tomando metformina para diabetes tipo 2**

El UKPDS [8] mostró una diferencia en variables clínicas relevantes a los 10 años entre tratamiento “convencional” (glucosa en ayunas < 15 mmol/L sin síntomas de hiperglucemia) y tratamiento “intensivo” (glucosa < 6 mmol/L). Con el tratamiento convencional las complicaciones macrovasculares ocurrieron en el 31% de los pacientes y las microvasculares en el 9,2%. Con tratamiento intensivo que incluía metformina, los porcentajes fueron del 23% y 6,7% [3]. El prescriptor y el paciente deberían discutir la desventaja del tratamiento intensivo teniendo en cuenta la hipoglucemia, las reacciones adversas de metformina como la diarrea, y el esfuerzo que se requiere del paciente para alcanzar una glucosa < 6 mmol/L.

#### **Conclusión**

La farmacoterapia de los factores de riesgo se basa en investigación basada en poblaciones. En contraste, el médico de atención primaria debe decidir qué recomendar o hacer con cada paciente individual. Una comprensión de las limitaciones de la evidencia epidemiológica, su familiaridad con el uso de los resultados en términos absolutos, un reconocimiento de las perspectivas éticas y un enfoque del paciente en su totalidad, asegurarían que la farmacoterapia

para los factores de riesgo sea útil y relevante para el paciente.

## Referencias

1. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence Based medicine: What it is and what it isn't(Editorial). *BMJ* 1996;312:71-2.
2. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
3. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. *NEJM* 2000;342:145-53.
4. Elliott WJ, Powell LH. Diagonal earlobe creases and prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med* 1996;100:205-11.
5. Edwards A, Elwyn G, Mulley A, Explaining risks: Turnig numerical data into meaningful pictures. *BMJ* 2002;324:827-30.
6. Gigerenzer G, Edwards A. Simple tools for understanding risks: from innumeracy to insight. *BMJ* 2003;327:741-4.
7. The New Zealand cardiovascular risk calculator: assessing cardiovascular risk and treatment benefit.
8. [http://www.nps.org.au/resources/patient\\_materials/nz\\_c\\_ardiovascular\\_risk\\_calculator.pdf](http://www.nps.org.au/resources/patient_materials/nz_c_ardiovascular_risk_calculator.pdf) (cited 2007 mar 6)
9. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformina on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65.

## Síndrome de abstinencia de alcohol: Anticiparlo, prevenirlo, diagnosticarlo y tratarlo

Traducido por Boletín Fármacos de: Alcohol withdrawal syndrome: predict, prevent, diagnose and treat it, *Rev Prescribe* 2006; 26 (275): 592-601

La dependencia del alcohol y el consumo excesivo de alcohol (bebedores-problema) son dos cosas diferentes; el término "consumo excesivo" combina los conceptos de "riesgo" y "consumo peligroso" [a]. Previamente Prescribe había revisado el papel de las intervenciones breves en reducir el consumo de alcohol entre los que beben demasiado [1].

Los pacientes que tienen dependencia al alcohol pueden presentar dependencia física y/o psicológica. La dependencia física se manifiesta cuando se para el consumo de alcohol o se reduce de forma importante, mientras que la dependencia psicológica dificulta el que se mantengan abstemios.

## Inicia 6-12 horas después de la última bebida

El síndrome de abstinencia, si bien es imposible de predecir, puede presentarse cuando el paciente deja de beber o reduce el consumo de alcohol de forma importante [b]. El síndrome

suele empezar entre las 6 y las 12 horas después de la última bebida y se resuelve espontáneamente en una semana [2].

## Hiperactividad simpática

Los síntomas que se asocian a la abstinencia de alcohol pueden ser leves, moderados o graves [2]. Los síntomas moderados se asocian con diferentes grados de hiperactividad simpática, que se manifiesta como temblor, taquicardia, hipertensión arterial, sudoración, fiebre, hiperglucemia, hipopotasemia, y síntomas de depresión y ansiedad [2]. Las formas graves, además de estos síntomas, también pueden asociarse a convulsiones generalizadas, alucinaciones y algunas veces confusión; este cuadro clínico se conoce como delirium tremens y, si no se trata, puede ocasionar la muerte.

## Frecuencia poco conocida

Estudios epidemiológicos realizados en las consultas de los médicos generales de Francia han revelado que el 13% de los hombres y el 2% de las mujeres menores de 65 años dependen del alcohol [3]. Sin embargo, solo algunos de ellos tienen dependencia física y están en riesgo de presentar síndrome de abstinencia.

Sin profilaxis farmacológica, un 10% de las admisiones en servicios especializados en alcoholismo se deben a síndromes de abstinencia graves [4]. No pudimos encontrar información sobre la proporción de pacientes con síndrome de abstinencia grave que se ingresan en los servicios no especializados.

Este artículo analiza como se puede predecir, prevenir, diagnosticar y tratar a pacientes con síndrome grave de abstinencia de alcohol.

En los servicios especializados se han evaluado varias pautas de tratamiento de pacientes que han decidido voluntariamente abstenerse de tomar alcohol. Por otra parte, hay poca información sobre la abstinencia involuntaria (después de una admisión hospitalaria por urgencias o por encarcelamiento); abstinencia ambulatoria; pacientes mayores; y pacientes con problemas hepáticos, respiratorios y/o insuficiencia cardíaca, o con co-dependencias (tabaquismo, drogas ilegales, benzodiazepinas etc.).

Este artículo se centra solo en el período de abstinencia de alcohol. Los métodos para animar a los pacientes a dejar de beber y a permanecer abstemios se analizaran en otros artículos.

## Predecir el síndrome de abstinencia grave

La sospecha de dependencia al alcohol suele basarse en datos clínicos, como por ejemplo: intentos previos de dejar de beber, síntomas leves de abstinencia cuando despiertan por la mañana, e historia de síndrome de abstinencia grave [2].

Se ha propuesto la utilización rutinaria de cuestionarios para identificar a los pacientes que consumen alcohol de forma

excesiva o que tienen dependencia al alcohol, como CAGE/DETA, AUDIT y FACE [1,5].

### Identificar a los pacientes en riesgo

Cuando se identifica a un paciente como probablemente dependiente del alcohol, hay que evaluar la posibilidad de que presente un síndrome de abstinencia grave. Los factores de riesgo más importantes son: ingesta crónica de grandes cantidades de alcohol, historia de convulsiones generalizadas, e historia de delirium tremens [3]. También tiene que tenerse en cuenta si el paciente necesita tomar alcohol por la mañana para aliviar los síntomas de abstinencia leve [3]. No encontramos estudios que documentasen la cantidad mínima de alcohol que se puede consumir antes de desarrollar dependencia física. La mayor parte de pacientes que desarrollaron delirium tremens dijeron que habían consumido, de forma regular, el equivalente o más de 80 mg de alcohol durante varios años [6].

### Los primeros síntomas

Para detectar los primeros signos de un síndrome grave de abstinencia deben monitorearse varios parámetros clínicos, y estos raramente aparecen antes de 6 a 12 horas después de la última bebida. Los signos más frecuentes son: ansiedad, agitación, temblor, sudoración excesiva, alteraciones de conciencia; y entre otros síntomas frecuentes se incluyen náuseas, dolor de cabeza, dificultad para concentrarse, taquicardia, e hipertensión.

Otros síntomas de síndrome de abstinencia grave son: problemas visuales, auditivos o de tacto (sensibilidad a la luz y al ruido, y prurito), delirio y alucinaciones.

Se han desarrollado varias escalas para evaluar la severidad de los síntomas de abstinencia de alcohol para contribuir a mejorar el manejo de estos pacientes [c] [2, 7].

### Éxito sin medicamentos

Según los grupos de autoayuda, muchas personas que dependen del alcohol pueden dejar de beber sin recibir ayuda del profesional de salud y sin necesidad de medicamentos. Otros pacientes pueden necesitar una combinación de estrategias con y sin medicamentos [8-15].

Apoyar al paciente y aconsejarlo, dándole confianza, con conocimiento y sin juzgar parece prevenir la aparición de síndrome grave de abstinencia de alcohol. En un estudio realizado en EE.UU. se inscribieron 1.024 pacientes con dependencia al alcohol (no se menciona el grado de dependencia), todos recibieron tratamiento de consejeros que habían recibido un curso corto de entrenamiento y ninguno fue tratado con medicamentos psicotrópicos [8]. Uno de los pacientes hizo un cuadro de delirium tremens (0,01%), 38 tuvieron alucinaciones (3,7%) y 12 convulsiones generalizadas (1,2%). No murió ninguno.

### Prevención: benzodiazepinas

La efectividad de las benzodiazepinas para prevenir el síndrome de abstinencia de alcohol se ha estudiado en dos revisiones sistemáticas con metanálisis, incluyendo una por el grupo Cochrane [15, 16]. Los dos estudios llegaron a conclusiones parecidas. La revisión del grupo Cochrane incluyó 57 ensayos clínicos aleatorios donde se comparaba el uso de la benzodiazepinas con el uso de placebo u otra sustancia activa en un total de cerca de 4.000 pacientes.

### Menos convulsiones

Un meta-análisis de tres ensayos clínicos controlados con placebo (324 pacientes en total) demostró que las benzodiazepinas reducen de forma significativa el riesgo de convulsiones durante el síndrome de abstinencia de alcohol (0,7% versus 8% en el grupo placebo) [16]. No hubo diferencia significativa en la incidencia de recidivas (13% de media). Se estudió la administración oral, durante varios días, de las siguientes benzodiazepinas versus el placebo: clordiazepóxido (rebajar la dosis, de 200 mg a 25 mg diarios, o limitarla a 25 mg al día), diazepam (15 mg al día), y alprazolam (entre 4,5 mg y 1 mg diarios). Catorce ensayos clínicos que involucraban unas cuantas docenas de pacientes mostraron que no había diferencia en eficacia, efectos adversos o tasas de deserción entre los pacientes tratados con las siguientes benzodiazepinas durante de 5 a 28 días: alprazolam, clordiazepóxido, clobazam, diazepam, halazepam, lopirazepam, lorazepam y prazepam [16]. Los especialistas suizos y franceses suelen recomendar diazepam [d] [3, 13, 14, 17].

### Los efectos adversos de corto plazo suelen ser aceptables

Cuando se prescriben para ayudar en la abstinencia de alcohol, las benzodiazepinas por vía oral suelen ser beneficiosas y los efectos adversos son moderados. Los efectos adversos más importantes son alteraciones del estado de vigilancia y mareos, lo que puede ocasionar accidentes y confusión, especialmente entre las personas mayores [18].

En los ensayos clínicos en que se comparan diferentes benzodiazepinas, 2,5% de los pacientes dejaron de participar a consecuencia de los efectos secundarios. El principal efecto adverso de largo plazo es la dependencia, y este aumenta con la duración del tratamiento.

### Ajuste de la dosis

Los resultados de los dos ensayos clínicos controlados que se han llevado a cabo en unidades que se especializan en alcoholismo dicen que hay que ajustar las dosis de benzodiazepinas apoyándose en las escalas para medir la severidad de los síntomas de abstinencia. Esta estrategia, comparada con la de utilizar una dosis fija, disminuyó la duración del tratamiento con benzodiazepinas y redujo la dosis total [19, 20]. Los pacientes solo recibieron benzodiazepinas al presentar síntomas de abstinencia, y durante los primeros tres días se evaluó la presencia de síntomas cada seis horas. Si aparecían síntomas de abstinencia se trataban con diazepam cada 30 o 60 minutos, durante todo el tiempo que fuera necesario hasta conseguir

la desaparición de los síntomas, y se calibraba la dosis según la intensidad de los síntomas (lo equivalente a entre 10 y 20 mg). Entre el 30 y el 40% de los pacientes no necesitaron benzodiazepinas, y el resto recibió como media 60 mg de diazepam, casi todo durante las primeras ocho horas.

No logramos identificar ningún estudio de abstinencia de alcohol en personas mayores o en pacientes con insuficiencia renal u hepática.

### **Rara vez se necesitaron otros antiepilépticos**

Un metaanálisis de Cochrane analizó la eficacia de los antiepilépticos para prevenir el síndrome de abstinencia de alcohol [21]. En este estudio se incluyeron 48 ensayos clínicos aleatorizados que involucraban a unos 3.600 pacientes y que comparaban 28 antiepilépticos o bien con placebo (13 ensayos), o con otros antiepilépticos (7 ensayos), o con otros medicamentos (27 ensayos), o con un antiepiléptico combinado con otros medicamentos (7 ensayos).

Un metaanálisis de 8 ensayos clínicos con antiepilépticos y controlados con placebo, que incluyó a 833 pacientes, demostró que no servían para prevenir la aparición de convulsiones, las cuales ocurrieron en un 6% de los pacientes tratados con antiepilépticos y en un 11% en los pacientes en el grupo placebo ( $p=0,1$ ) [21]. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de retiradas precoces del estudio, que fue de 19% como media (6 ensayos, 324 pacientes). Un metaanálisis de cuatro ensayos con fenitoína controlados con placebo, con un total de 381 pacientes, demostró que el uso de este antiepiléptico no aportaba ningún beneficio importante.

En los ensayos clínicos en que se compara un antiepiléptico, generalmente la carbamazepina, con una benzodiazepina (3 ensayos, 260 pacientes) no se detectaron diferencias significativas en relación a la frecuencia de aparición de convulsiones, delirium tremens o retiradas del estudio, pero los grupos podrían haber sido demasiado pequeños para que se detectaran diferencias [21].

Dos ensayos con unas cuantas docenas de pacientes no consiguieron demostrar que fuera beneficioso añadir un anticonvulsivo a las benzodiazepinas [21].

Dados los límites en la eficacia, la frecuencia de efectos adversos y las posibles interacciones medicamentosas, con la excepción de las benzodiazepinas, los otros antiepilépticos tienen un balance riesgo-beneficio negativo en la prevención del síndrome de abstinencia del alcohol.

### **¿Beta-bloqueantes, clonidina?**

Un beta-bloqueante o la clonidina (un agonista alfa-adrenérgico) pueden controlar la hiperactividad simpática sin prevenir las convulsiones.

Un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo que involucró a 60 pacientes alcohólicos comparó los siguientes tratamientos: clordiazepóxido + propanolol, clordiazepóxido + placebo, placebo + propanolol, y placebo + placebo [22].

La diferencia más importante fue una mayor frecuencia de alucinaciones entre los pacientes tratados con propanolol (4 casos en el grupo propanolol + placebo; 1 caso en el grupo clordiazepóxido + propanolol; ninguno en los otros grupos). Una publicación de un estudio de caso describe alucinaciones visuales en los pacientes tratados con propanolol durante la abstinencia de alcohol; las alucinaciones desaparecieron al retirar el propanolol [23].

Dos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo evaluaron la utilización de atenolol. Sin embargo, los problemas metodológicos de estos ensayos y la elevada tasa de exclusiones por convulsión y agitación sugieren que el balance riesgo-beneficio fue negativo [10].

Hay demasiados pocos datos para determinar el papel de la clonidina, un medicamento que conlleva el riesgo de hipotensión y de pesadillas [10, 24].

Hay poca evidencia para apoyar la utilización de estos medicamentos en la profilaxis de rutina durante el síndrome de abstinencia de alcohol.

### **Otro tipo de medicamentos: inútiles o peligrosos**

Se ha estudiado la utilización de muchos otros medicamentos durante el síndrome de abstinencia de alcohol, incluyendo el alcohol etílico. La mayoría no se han estudiado suficientemente y algunos son claramente peligrosos.

#### **Alcohol etílico: no lo utilice**

El alcohol etílico por vía oral o endovenosa es el tratamiento más antiguo para prevenir el síndrome de abstinencia. Se utilizó (y todavía se utiliza en algunos casos) para asegurar la retirada gradual, o para prevenir el síndrome de abstinencia cuando el objetivo no es la retirada inmediata y permanente [e] [25].

No encontramos evaluaciones donde se estudiara y comparara el uso de alcohol etílico [9]. No hay ninguna guía clínica que recomiende su utilización [9, 13, 17, 26].

#### **Clometiazol, y carbamatos: no los utilice**

Clometiazol (en el Reino Unido y Escandinavia) y los carbamatos como el meprobamato (en Francia) se utilizaron durante mucho tiempo (por sus propiedades como sedantes) para prevenir el síndrome de abstinencia de alcohol. La falta de estudios convincentes llevó a que se abandonase la práctica [f]. Además de que no tiene efectos sedantes, el meprobamato pone en riesgo a los pacientes de sufrir efectos adversos de tipo hematológico y cutáneo [27].

#### **Neurolépticos: no los utilice**

Los neurolépticos fenotiazínicos se utilizaron durante mucho tiempo en Francia para prevenir y tratar formas graves del síndrome de abstinencia de alcohol.

Ensayos clínicos controlados con placebo con promazina y clorpromazina demostraron que estos neurolépticos son

más efectivos que el placebo en la prevención de la hiperexcitabilidad simpática pero aumentaron la frecuencia de convulsiones [9]. No encontramos otros ensayos que apoyasen la utilización de neurolépticos en la prevención del síndrome de abstinencia de alcohol.

#### **Magnesio: no lo utilice**

En un ensayo clínico controlado, 50 pacientes con dependencia al alcohol recibieron cuatro inyecciones intramusculares de 2 g de sulfato de magnesio durante sus primeras 24 horas en el hospital, mientras que otros 50 pacientes recibieron inyecciones de suero salino [28]. Independientemente de las concentraciones basales de magnesio en suero, no se detectaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la presencia de síntomas de abstinencia de alcohol ni en la necesidad de administrar benzodiazepinas.

No encontramos ningún otro estudio comparativo sobre el uso del magnesio en el síndrome de abstinencia de alcohol.

#### **No utilice: acamprostate, naltrexone o disulfiram**

Estos tres medicamentos han sido aprobados para mantener la abstinencia después de haber superado la abstinencia de alcohol, y no tienen ningún efecto durante el síndrome grave de abstinencia [29, 30].

#### **Rehidratación endovenosa: no es necesaria**

Las guías de práctica clínica no mencionan la necesidad de hidratar. En 1999, una conferencia francesa para establecer consenso enfatizó que “la administración de líquidos debe ser adecuada pero no excesiva” y “la hidratación endovenosa debe evitarse cuando el paciente está consciente” [13].

La administración exagerada de suero salino puede descompensar al paciente con miocardiopatía alcohólica y provocar edema pulmonar.

En resumen, no es necesario administrar fluidos de forma intensiva durante el síndrome de abstinencia. Se debe evitar la administración endovenosa de líquidos pero el paciente tiene que tener acceso a suficientes líquidos.

#### **Deficiencia de Vitamina B1**

La deficiencia de vitamina B1 (tiamina) y la malnutrición se asocian frecuentemente al alcoholismo. Algunos pacientes con deficiencia de Vitamina B1 desarrollan problemas neurológicos serios como la encefalopatía de Gayet-Wernicke, que a su vez puede complicarse con el síndrome de Korsakoff (una forma de amnesia orgánica que generalmente es irreversible). Estos síntomas pueden confundirse con la intoxicación alcohólica aguda.

El riesgo de encefalopatía de Gayet-Wernicke parece ser más elevado durante el periodo de abstinencia de alcohol [17]. No encontramos estudios comparativos en los que se administrase Vitamina B1 como profiláctico durante la

abstinencia, pero es una práctica ampliamente recomendada [12, 17, 31, 32].

La vitamina B1 suele administrarse por vía oral durante dos o tres semanas y en dosis elevadas (mínimo 300 mg diarios), por su mala absorción gastrointestinal. La vitamina B1 por vía oral no tiene efectos adversos importantes [31].

En pacientes con malnutrición severa o con signos de neuropatía periférica o con encefalopatía de Gayet-Wernicke, la Vitamina B1 debe administrarse por vía endovenosa para asegurar su absorción [9, 10, 13, 14, 17].

No hay datos que justifiquen la administración de Vitamina B6 (piridoxina) ni de niacina durante la abstinencia alcohólica [33, 34].

#### **Abstinencia de alcohol: donde y cuando**

Algunos pacientes que tienen dependencia al alcohol pueden dejar de beber sin ayuda de ningún profesional médico, algunas veces con el apoyo de grupos de autoayuda. Otras veces los pacientes quieren la ayuda médica, o se ven forzados a dejar de beber por una hospitalización de urgencia o por encarcelamiento.

#### **Abstinencia voluntaria en una planta especializada de hospital**

Varios ensayos controlados han demostrado la eficacia de una semana de tratamiento con benzodiazepinas cuando el paciente voluntariamente decide abstenerse de tomar alcohol y opta por recibir tratamiento en una planta especializada de un hospital. Las benzodiazepinas suelen administrarse de forma rutinaria, pero es preferible que se administren en base a la demanda y monitoreando regularmente la severidad de los síntomas utilizando escalas [19, 20, 35, 36]. En estos estudios, el único medicamento adicional que se administró fue la Vitamina B1.

#### **Durante la hospitalización de urgencia**

El síndrome de abstinencia de alcohol, en sus formas más graves, es más frecuente entre pacientes hospitalizados por un problema agudo de salud, un trauma o una cirugía de emergencia, que cuando se trata de una hospitalización electiva. Esto se ha atribuido a una exacerbación del síndrome de hiperexcitabilidad simpática que desencadena el problema médico, y al estrés que provoca la hospitalización y los exámenes médicos que acarrea [37].

No identificamos estudios comparativos del manejo de los pacientes en situaciones de urgencia, excepto un ensayo clínico controlado que se llevo a cabo en una unidad de cuidados intensivos en Alemania a principios de 1990s. Este estudio involucró a 159 pacientes dependientes del alcohol que habían sufrido múltiples traumas y comparó los siguientes tratamientos: flunitrazepam + haloperidol; flunitrazepam + clonidina; y clometiazol + haloperidol. No se detectaron diferencias significativas en mortalidad, ni en la estadía media en cuidados intensivos. En el grupo tratado con flunitrazepam + clonidina hubo más alucinaciones (7% versus 0%) y más complicaciones cardíacas (alrededor de

60% versus 20%) que en los otros grupos. Las infecciones respiratorias, especialmente la neumonía, fue más frecuente en el grupo clometiazol + haloperidol (68% versus 41 a 53%).

Ninguno de los tres tratamientos fue marcadamente superior a los otros, y los resultados de este estudio no justifican el uso de una combinación de medicamentos. Dadas las diferencias en la frecuencia de complicaciones potencialmente graves se recomienda hacer más estudios.

Mientras no se tengan más ensayos clínicos comparativos, lo razonable es identificar a los pacientes con dependencia al alcohol a través de la administración de un cuestionario cuando lleguen al hospital. Después, se deberá monitorear varias veces al día a los pacientes en riesgo de desarrollar un síndrome de abstinencia para detectar los síntomas severos de abstinencia de alcohol y manejar su tratamiento adecuadamente [2].

### **Los programas ambulatorios para dejar de beber son con frecuencia exitosos**

Con frecuencia los programas para dejar de beber son de tipo ambulatorio, pero los estudios más importantes son de programas dirigidos por equipos especializados [39-41].

Un ensayo clínico aleatorio comparó el tratamiento ambulatorio (87 pacientes), con el tratamiento intrahospitalario (77 pacientes) [42]. Durante las dos primeras semanas se observaron pequeñas diferencias que después desaparecieron. No se detectó ninguna complicación grave.

Unos pocos estudios de cohorte han evaluado programas ambulatorios iniciados por grupos de especialistas. Por ejemplo, en un estudio estadounidense que se realizó en los 1970s, el 66% de los que empezaron un programa ambulatorio para dejar de beber lo completaron [43]. Cuatro pacientes requirieron hospitalización por presentar síntomas graves de abstinencia (convulsiones); y algunos pacientes experimentaron alucinaciones y desorientación pero no precisaron hospitalización.

En un estudio que se realizó en el Reino Unido durante los 1980s, el 44% de los pacientes (173) fueron elegibles para un programa ambulatorio. El programa se consideró exitoso para el 79% de los pacientes. Ninguno de ellos desarrolló un síndrome de abstinencia grave [44].

### **Factores que pueden predecir el éxito de un programa ambulatorio**

Muchos de los programas ambulatorios incluyen sistemas de apoyo como visitas domiciliarias diarias por parte de enfermería o trabajo social.

Los programas ambulatorios tienen algunas ventajas para los pacientes que no quieren hospitalizarse, tienen mejor aceptación, se realizan en un ambiente conocido, y son más baratos.

El riesgo de presentar un síndrome de abstinencia severo durante el programa de desintoxicación no se ha cuantificado adecuadamente [41,45]. Las guías de los especialistas recomiendan que se admita a los pacientes en riesgo en un servicio especializado, esto es especialmente importante para pacientes con historia de delirium tremens o de convulsiones generalizadas [13,17, 41,46,47], pacientes con problemas somáticos serios, pacientes deprimidos o con enfermedades psiquiátricas serias, y pacientes aislados socialmente [g].

Entre los factores de riesgo se incluyen: fracasos en anteriores intentos para dejar de beber, la presión de colegas o familiares, y un ambiente familiar o social inapropiado. El embarazo y otras drogas dependencias pueden complicar el manejo del paciente que quiere dejar de beber [46].

### **Programas ambulatorios para dejar de beber dirigidos por médicos generales**

Según una encuesta a médicos generales [168] realizado en el Reino Unido en 1985, la mitad de los pacientes dejaron de beber estando en sus casas. En el 45% de los casos los pacientes fueron monitoreados por un amigo o familiar, en el 17% por personal de enfermería y el 38% no fueron supervisados [48]. No se ha hecho ningún estudio parecido en Francia.

Se han elaborado varios protocolos para dejar el alcohol de forma ambulatoria [3, 13, 14, 17]. Empiezan con un período de consejería que acompaña a la decisión de dejar de beber. Luego se interrumpe bruscamente el consumo de bebidas alcohólicas, en lugar de hacerlo paulatinamente. Durante un periodo máximo de una semana se prescriben benzodiazepinas en dosis decrecientes; la dosis puede ir ajustándose en caso de sobredosis de benzodiazepinas, todo depende de la tolerancia individual. También se receta Vitamina B1. Se advierte a los pacientes que no conduzcan ni manejen maquinaria pesada durante una semana [h].

Autores británicos han propuesto que se utilicen algunas medidas de tipo práctico como el automonitoreo diario del aliento, beber cantidades moderadas de agua y zumo de frutas, no beber más de tres tazas de café o cinco tazas de té al día, evitar el uso de pastillas para dormir, comer a las horas indicadas aun si no tienen hambre, caminar, escuchar música, bañarse y evitar el stress tanto como puedan [17].

### **Hay poca información sobre pacientes mayores, con problemas de salud serios o con co-dependencias**

Los ensayos clínicos controlados han excluido a una gran proporción (50%) de pacientes alcohólicos, como los adultos mayores; los pacientes con problemas de salud o problemas psiquiátricos serios, y los pacientes con dependencias a otras sustancias. No encontramos ningún estudio que documentase la incidencia o el desenlace de un síndrome de abstinencia grave en este tipo de población (especialmente en tasas de mortalidad).

En este tipo de situación es posible que se tengan que establecer mecanismos de apoyo como son la utilización de benzodiazepinas y otras medidas medicamentosas y no

medicamentosas. Las recomendaciones de grupos con experiencia pueden acotar los riesgos de la fase de abstinencia y hacer más apetecible la idea de dejar de beber.

### Conclusión práctica: prevenir las complicaciones de la abstinencia

Solo una parte de los pacientes con dependencia al alcohol tienen dependencia física y están en riesgo de presentar síndrome de abstinencia cuando deciden dejar de beber. El síndrome de abstinencia puede presentarse con diferentes grados de severidad, y hay riesgo de convulsiones, alucinaciones y delirium tremens. Es importante identificar a los pacientes en riesgo de sufrir complicaciones y hay que ofrecerles el tratamiento preventivo adecuado.

Las medidas preventivas más importantes son el apoyo de los amigos, familia y los encargados del cuidado, y la terapia con benzodiazepinas (generalmente durante menos de una semana). Es probable que este tratamiento tenga que adaptarse a las circunstancias de los pacientes mayores, de los pacientes con problemas somáticos o psiquiátricos graves, y pacientes con dependencias a otras sustancias adictivas.

La abstinencia puede complicarse con encefalopatía de Gayet-Wernicke, debida a la deficiencia de Vitamina B1 (que es frecuente en pacientes con dependencia al alcohol). El riesgo de esta complicación amerita la administración oral de Vitamina B1. Si bien no se ha comprobado la eficacia de la Vitamina B1 por vía oral, se sabe que es segura. En caso de que aparezcan síntomas de encefalopatía de Gayet-Wernicke debe iniciarse la administración endovenosa de Vitamina B1, a pesar de que haya un riesgo muy pequeño de reacción anafiláctica.

Otras medidas terapéuticas para el síndrome de abstinencia no son lo suficientemente efectivas o tienen un balance riesgo-beneficio inadecuado.

### Notas

- Se dice que el consumo de alcohol pone “en riesgo” a la persona cuando se asocia con el riesgo de daño físico, mental o social, y “es dañino” cuando el alcohol ya ha ocasionado ese tipo de daño [1].
- La expresión “abstinencia de alcohol” se reserva para el período corto posterior a dejar de consumir alcohol, y no debe utilizarse para referirse al período de mantenimiento.
- Estas escalas para medir la severidad del síndrome de abstinencia se elaboraron para evaluar los tratamientos farmacológicos. El análisis comparado de las diferentes escalas para los diferentes medicamentos indican que hay una correlación entre el peso de los síntomas y el efecto del medicamento; los síntomas que un medicamento debe aliviar con frecuencia reciben más peso que otros [7]
- Los especialistas suizos y franceses recomiendan diazepam, no así las guías escocesas (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) quienes recomiendan clordiazepóxido. Las recomendaciones escocesas no parecen estar basadas en datos

comparativos, y los efectos adversos mencionados en las guías no son los que suelen ocurrir durante el período breve de tratamiento que se recomienda al dejar de beber [49, 50]. No encontramos información indicando que los efectos adversos de clordiazepóxido son parecidos a los del diazepam [51].

- Una encuesta realizada en el 2001 involucró a farmacéuticos que trabajaban en 122 hospitales universitarios. Entre los 116 que respondieron, 83 habían dispensado alcohol para ser administrado por vía oral o endovenosa durante el año anterior; en el 75% de los casos para el tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol [25]. No encontramos estudios parecidos en Francia.
- El resumen de las características de producto combinado febarbanato + difebarbamato + fenobarbital que se vendía en Francia solía incluir el síndrome de abstinencia de alcohol entre las indicaciones. Esto no se basaba en datos de ensayos clínicos y esa combinación se retiró del mercado francés en el 2001 tras recibir informes de hepatitis severa y reacciones cutáneas.
- La abstinencia ambulatoria también se ha descrito en el caso de personas sin hogar en Canadá y EE.UU. [54,55].

### Referencias

- Prescrire Rédaction “Alcoolisation excessive: des interventions brèves pour modérer la consommation. Pour les sujets dont l'usage d'alcool est associé à un dommage médical, psychique ou social” *Rev Prescrire* 2005; 25(262): 450-457.
- “Syndrome de sevrage alcoolique”. In: Rueff B “Alcoolologie Clinique” Flammarion Médecine-Sciences, Paris 1989: 67-71.
- Huas D and Rueff B “Abord clinique des malades de l'alcool en médecine générale” Springer, Paris 2005: 28-29.
- Thompson WL “Management of alcohol withdrawal syndromes” *Arch Intern Med* 1978; 138: 278- 283.
- Arfaoui S “Repérage précoce du risque alcool. Savoir faire ‘FACE’” *Rev Prat Méd Gén* 2004; 18(641): 201-205.
- Pequignot G “Risques pathologiques en fonction des doses d' alcool consommées” *Rev Fr Gastroentérol* 1981; (166):49-60.
- Williams D et al. “A comparison of rating scales for the alcohol-withdrawal syndrome” *Alcohol Alcohol* 2001; 36 (2): 104-108.
- S- Whitfield CL et al. “Detoxification of 1.024 alcoholic patients without psychoactive drugs” *JAMA* 1978; 239 (14): 1409-1410.
- Mayo-Smith MF et al. “Pharmacological management of alcohol withdrawal. A meta-analysis and evidence-based practice guideline” *JAMA* 1997; 278(2): 144-151.
- Williams D and McBride AJ “The drug treatment of alcohol withdrawal symptoms: a systematic review” *Alcohol Alcohol* 1998; 33(2): 103-115.
- Claassen CA and Adinoff B “Alcohol withdrawal syndrome. Guidelines for management” *CNS Drugs* 1999; 12(4): 279-291.

12. Holbrook AM et al. "Diagnosis and management of acute alcohol withdrawal" *CMAJ* 1999; 160(5): 675-679.
13. Société française d'alcoologie "Conférence de consensus. Objectifs, indications et modalités du sevrage du patient alcoolodépendant" *Recommendations Cah Anesthésiol* 1999; 47(4): 279-287.
14. Couzigou P and Ledinghen V "Le sevrage du malade alcoolodépendant (syndrome de sevrage alcoolique - traitement préventif et curatif)" *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26 (suppl. B): 163-168.
15. Kosten TR and O'Connor PG "Management of drug and alcohol withdrawal" *N Engl J Med* 2003; p 348(18): 1786-1795.
16. Ntais C et al. "Benzodiazepines for alcohol withdrawal" (Cochrane Review) (dernière révision: 2005). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2005; issue 4: 101 pages.
17. Scottish Intercollegiate Guidelines Network "The management of harmful drinking and alcohol dependence in primary care. A national clinical guideline" SIGN publication n° 74, Septiembre de 2003: 42 páginas.
18. Prescrire Rédaction "Les benzodiazepines" *Rev Prescrire* 1994; 14(139): 228-230. 19- Saitz R et al. "Individualized treatment for alcohol withdrawal. A randomized double-blind controlled trial" *JAMA* 1994; 272(7): 519-523.
19. Daepfen JB et al. "Symptom-triggered vs fixed-schedule doses of benzodiazepine for alcohol withdrawal. A randomized treatment trial" *Arm Intern Med* 2002; 162: 1117-1121.
20. Polycarpou A et al. "Anticonvulsants for alcohol withdrawal" (Cochrane Review) (dernière revision: 2005). In: "The Cochrane Library" John Wiley I and Sons, Chichester 2005; issue 4: 116 pages.
21. Zilm DH et al. "Propranolol and chlordiazepoxide effects on cardiac arrhythmias during alcohol withdrawal" *Alcohol Clin Exp Res* 1980; 4(4): 400-405.
22. Zechnich RJ "Beta blockers can obscure diagnosis of delirium tremens" *Lancet* 1982; i: 1071-1072.
23. Prescrire Editorial Staff "Drug-induced nightmares" *Prescrire Int* 2000; 9(50): 181-182.
24. Blondell R et coli. "Ethanol in formularies of US teaching hospitals" 2003; *JAMA*; 289(5): 552.
25. "Syndrome de sevrage". In: Daepfen JB "Vademecum d'alcoologie" Editions Medecine et Hygiene, Genève 2003: 77-84.
26. "Meprobamate". In: "Martindale The complete drug reference" 34<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, Londres 2005: 706.
27. Wilson A and Vulcano B "A double-blind, placebo-controlled trial of magnesium sulfate in the ethanol withdrawal syndrome" *Alcohol Clin Exp Res* 1984;8(6):542-545.
28. Prescrire Editorial Staff "Acamprosate" *Prescrire Int* 1997; 6(28): 42-43.
29. Prescrire Editorial staff "Naltrexone" *Prescrire Int* 1999; 8(39):9-11.
30. "Vitamin B1 substances". In: "Martindale The complete drug reference" 34<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, Londres 2005: 1454-1456.
31. Meier S and Daepfen JB "Prévalence, prophylaxie et traitement de l' encéphalopathie de Gayet- Wernicke. Quelle dose et quel mode d'administration de la thiamine?" *Rev Méd Suisse* 2005; 1 : 1740- 1744.
32. "Vitamine B6 substances". In: "Martindale The complete drug reference" 34<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, Londres 2005: 1456-1458.
33. "Nicotinic acid". In: "Martindale The complete drug reference" 34<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, Londres 2005: 1441-1442.
34. Wartenberg AA et al. "Detoxification of alcoholics: improving care by symptom-triggered sedation" *Alcohol Clin Exp Res* 1990; 14(1): 71-75.
35. Silpakit C et al. "Treatment of alcohol withdrawal: a fixed schedule regimen versus symptom- triggered regimen" *Int Med J* 1999; 6(4): 287-289.
36. Spies CD and Rommeispacher H. "Alcohol withdrawal in the surgical patient: prevention and treatment" *Anesth Analg* 1999;88: 946-954.
37. Spies CD "Therapy of alcohol withdrawal syndrome in intensive care unit patients following trauma: results of a prospective, randomized trial" *Crit Care Med* 1996; 24(3): 414-422
38. Edwards G and Guthrie S "A controlled trial of inpatient and outpatient treatment of alcohol dependency" *Lancet* 1967; i: 555-559.
39. Wiseman EJ et al. "Individualized treatment for outpatients withdrawing from alcohol" *J Clin Psychiatry* 1998; 59: 289-293.
40. Batel P "Sevrage alcoolique ambulatoire et hospitalier. Place du médecin généraliste et des groupes d'entraide" *Alcoologie* 1999; 21(2 suppl.): 80-90.
41. Hayashida M et al. "Comparative effectiveness: and costs of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome" *N EngJ Med* 1989; 320(6): 358-365.
42. Stinnett JL "Outpatient detoxification of the alcoholic" *Int J Addict* 1982; 17(6): 1031-1045.
43. Collins MN "A structured programme for outpatient alcohol detoxification" *Br J Psychiatr* 1990; 156: 871-874.
44. Fleeman ND "Alcohol home detoxification: a literature review" *Alcohol Alcohol* 1997; 32(6): 649-656.
45. Yersin B "Prise en charge ambulatoire du syndrome de sevrage de l'alcool" *Praxis* 1999; 88: 1705- 1709.
46. Fiellin DA et al. "Outpatient management of patients with alcohol problem" *Ann Intern Med* 2000; 133: 815-827.
47. Stockwell T et al. "Detoxification from alcohol at home managed by general practitioners" *BMJ* 1986; 292: 733-735.
48. Serfaty M and Masterton G "Fatal poisonings attributed to benzodiazepines in Britain during the 1980s" *Br J Psychiatry* 1993; 163: 386- 393.
49. Griffiths RR and Wolf B "Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers" *J Clin Psychopharmacol* 1990; 10: 237-243.
50. "Chlordiazepoxide". In: "Martindale The complete drug reference" 34<sup>th</sup> ed., The Pharmaceutical Press, London 2005: 674-675.

51. Prescrire Rédaction. "Arrêt de commercialisation: Atrium 300" *Rev Prescrire* 2001; 21 (215): 197.
52. Prescrire Editorial Staff. "Atrium: severe hepatitis" *Prescrire Int* 2001; 10 (51): 150.
53. Wilson A et al. "Outcome evaluation of a hospital-based alcoholism treatment programme" *Br J Addict* 1978; 73: 39-45.
54. Castaneda R et al. "Treatment compliance after detoxification among highly disadvantaged alcoholics" *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18(2): 223-234.

### **Metformina: Útil para algunos niños con diabetes tipo 2**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006; 26(278):805-1/805-3

La diabetes tipo 2 es rara en niños y suele afectar a los adolescentes obesos o con sobrepeso. La base del tratamiento de los niños con diabetes tipo 2 son los cambios en el estilo de vida. Si eso falla, y se necesita un medicamento para controlar la hiperglucemia, la única opción disponible era la insulina, si bien la evidencia que justifica su utilización es débil.

Ahora, en niños mayores de 10 años puede utilizarse el metformina, sola o combinada con insulina.

Este artículo evalúa el balance riesgo-beneficio de la utilización de metformina solo o con insulina en niños con diabetes tipo 2.

#### **Evaluación limitada**

No se ha comparado el uso de metformina con el uso de insulina en niños con diabetes tipo 2. Hay dos ensayos clínicos aleatorios que evaluaron el uso de metformina en niños, uno es controlado con placebo, y el otro compara el tratamiento combinando metformina e insulina con la insulina sola (1-4).

Estos no ensayos no valoraron la capacidad de la metformina para prevenir las complicaciones clínicas de la diabetes. La principal medida de impacto fueron medidas de impacto intermedias que describen el control de la glicemia: la fracción A1c de la hemoglobina glicosilada (HbA1c), y la glucemia en ayunas.

#### **Metformina sola: reducción a corto plazo de la HbA1c**

Un ensayo clínico controlado con placebo que involucró a 82 niños con diabetes tipo 2 que recibieron metformina mientras modificaban su estilo de vida (dieta y ejercicio) [a] [1-4]. Los niños estaban entre los 10 y 16 años y la mayoría de ellos eran muy obesos [1]: su peso medio era 88,8 kg, y el índice de masa corporal (BMI) era de 34 kg/m<sup>2</sup> [2].

El tratamiento con metformina se estableció gradualmente, con incrementos de dosis de 500 mg por semana, hasta llegar a los 2000 mg en dos dosis diarias, o la dosis máxima tolerada. El ensayo se había programado para 16 semanas, y se extendió a un año con una fase de seguimiento sin grupo control.

Un 14% de los pacientes tratados con metformina se retiraron tempranamente del estudio, comparado con un 10% en el grupo placebo [4]. El 9,5% de los pacientes tratados con metformina y el 65% de los pacientes en el grupo placebo necesitaron otro medicamento (una diferencia estadísticamente significativa) [b].

Un análisis preliminar, descrito en el protocolo inicial, incluyó a 39 pacientes que habían recibido al menos ocho semanas de tratamiento. Los resultados de este análisis hicieron que se terminase el ensayo prematuramente, y todos los niños recibieron tratamiento con metformina.

Entre el principio y el final del período de doble ciego, ej, al final de las ocho semanas de tratamiento, la reducción media de la HbA1c, en valores absolutos, fue 1.0% en el grupo tratado con metformina (valor basal medio 8,2%), mientras que no hubo cambios en el grupo placebo ( $p < 0,001$ ) [1, 4]. A las ocho semanas de tratamiento, el cambio en el peso medio en los dos grupos (-1,5 kg en el grupo metformina, y 0,9 en el placebo) no fue estadísticamente significativo [1].

Los resultados de este ensayo indican que la metformina reduce los niveles de HbA1c en el corto plazo, en una proporción mayor que el placebo, en los niños con diabetes tipo 2. Sin embargo, parece ser que este efecto no se mantuvo durante el año en que se continuó el estudio sin grupo comparativo. Los niveles de HbA1c aumentaron a una media de 7,9%, cerca de la línea de base (8,2%) [2]. Estos resultados son difíciles de interpretar, dada la falta de un grupo control.

Según los autores de este ensayo, la falta de efecto a largo plazo podría haberse debido a la falta de adherencia al tratamiento [3]. Algunos de los revisores que leyeron los borradores de este artículo sugirieron que otra posible explicación es la tendencia gradual de la glicemia en la diabetes tipo 2 a empeorar, y la pubertad, que es un factor de riesgo para la resistencia a la insulina.

#### **Una tercera parte de los niños dejaron de utilizar insulina**

Cuando se añade metformina a los diabéticos adultos tratados con insulina, los efectos son positivos tanto en el control de la glicemia como del peso corporal [5].

Un ensayo clínico controlado de un año de duración incluyó a 106 niños con diabetes tipo 2 tratados únicamente con insulina (no se menciona la vía de administración) durante por lo menos un mes [3]. Los niños tenían entre 12 y 16 años de edad y cuando se inscribieron en el curso eran muy obesos (peso medio 96 kg y BMI 35 kg/m<sup>2</sup>).

Después de distribuirlos aleatoriamente, además de insulina la mitad de los niños recibieron metformina (dosis máxima diaria de 2000 mg, que se alcanzaron en incrementos graduales de 500 mg por semana). El ensayo no era ciego: los niños en el grupo control no recibieron placebo solo monoterapia con insulina.

El 29,2% de los niños tratados con metformina e insulina se retiraron del estudio prematuramente, comparado con el 14,7% de los pacientes tratados solo con insulina [3]. El

autor del informe lo atribuye a los efectos adversos de la metformina sobre el tracto gastrointestinal, pero no da ninguna información detallada.

Al año de tratamiento los niveles de HbA1c se redujeron en un 0,5% en los tratados con metformin e insulina (a una media de 8,6% de media), y aumentó en un 1,3% en los tratados solo con insulina (a 10,2% de media) [3]. Esta diferencia es importante porque la reducción fue mayor en la dosis de insulina en el grupo tratado con insulina y metformina que en el tratado solo con insulina (-33IU versus -3UI).

Una tercera parte de los pacientes tratados con metformina dejaron de utilizar insulina durante el ensayo y un año después de haber empezado el tratamiento mantenían bien controlados sus niveles de glicemia. Como media, los pacientes ganaron menos peso al recibir tratamiento con metformina e insulina que con insulina solo (1,1 kg versus 2,6 kg).

El perfil de efectos adversos de la metformina en los niños es parecido al de los adultos [6].

Entre una tercera parte y la mitad de los pacientes desarrollan problemas gastrointestinales relacionados con la dosis, tales como náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, anorexia, y sabor metálico [6, 7]. Si se aumenta la dosis de metformina en incrementos de 500 mg se controlan algunos de estos efectos.

A diferencia de la insulina, la metformina rara vez provoca hipoglucemia. A veces con la metformina se reduce la absorción de Vit B 12 [6,7]. Las reacciones dermatológicas también son raras con metformina, solo se informó de un caso durante los ensayos clínicos [3].

### ¿Efecto en el crecimiento?

Durante los ensayos clínicos no se observó que la metformina tuviera ningún efecto en el crecimiento ni en la pubertad [1,3]. Sin embargo, en un ensayo que involucró a 22 niñas no diabéticas mayores de 9 años que mostraban signos de pubertad precoz, el tratamiento con metformina atrasó el avance de la pubertad más que el placebo [8]. El resumen de la información sobre el producto (SPC) recomienda que se monitoree estrechamente [9].

### ¿Ácidosis Láctica?

La acidosis láctica es rara en los adultos tratados con metformina (alrededor de 3 casos por 100.000 años-paciente) pero es fatal en el 50% de los casos [6,7,10]. Suele ocurrir en pacientes con factores de riesgo para la acumulación de metformina, especialmente con insuficiencia renal.

No se informó de ningún caso entre los niños que participaron en los ensayos clínicos, pero se ha dado poco seguimiento en estos grupos de edad.

### Interacciones medicamentosas

La metformina acarrea el riesgo de interacciones medicamentosas. La intoxicación alcohólica aguda aumenta el riesgo de hipoglucemia severa y acidosis láctica en pacientes que utilizan metformina. La mayor parte de interacciones que tienen consecuencias clínicas también aumentan el riesgo de acidosis láctica. Esto principalmente afecta a medicamentos que aumentan el riesgo de insuficiencia renal, como los contrastes yodados, diuréticos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y inhibidores de los receptores de la angiotensina [7].

### Administración por vía oral

La metformina se administra por vía oral, que es más cómodo que las inyecciones de insulina.

Por el contrario, el tamaño de las tabletas de metformina, que deben tomarse varias veces al día, podría explicar algunos de los problemas con la adhesión al tratamiento. Sería bueno tener una forma pediátrica.

### En la práctica: útil para algunos niños

Las evaluaciones de la monoterapia con metformina en niños con diabetes tipo 2 son pocas y de poca calidad. Sin embargo, la insulina esta apenas algo mejor evaluada en este grupo de pacientes, y no ha demostrado tener un impacto en indicadores clínicos.

En los niños con diabetes tipo 2 cuya hiperglucemia no se controla con cambios en el estilo de vida, no se puede decir si el balance riesgo-beneficio de la metformina es mejor o peor que la insulina. Parece razonable utilizar metformina como tratamiento de elección y reservar la insulina para los casos en que la metformina no controla la glucemia o cuanto hay intolerancia a la metformina.

Par los niños con diabetes tipo 2, que están utilizando insulina, es razonable añadir metformina y ver si puede reemplazar totalmente a la insulina.

### Nota

La revisión de la literatura se basó en examinar los índices de todas las revistas médicas internacionales más importantes, Current Contents-Clinical Medicine y los boletines de los miembros de la Sociedad Internacional de Boletines de Medicamentos (ISDB) que están en la librería Prescrire, consultas a los libros de farmacología clínica Martindale (Martindale The complete drug reference etc.) y consultas a las páginas de Internet de la EMEA y de la FDA hasta el 23 de octubre de 2006.

También consultamos las siguientes bases de datos: Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-tercer trimestre 2006), Medline (1966- quinta semana de agosto 2006), Reactions (1983- Agosto 2006), y The Cochrane Library (CDSR, DARE, Central, HTA and Nhsed; 2006, número 3), y las siguientes páginas de internet: CADTH, DERP, NICE y SIGN, hasta el 13 de septiembre 2006.

En respuesta a nuestra solicitud, Merck Lipla Health nos envió algunos documentos básicos de tipo administrativo, información publicada e informes no publicados de expertos.

### Referencias

1. U.S. Food and Drug Administration “Application number: 20-357/5019. Medical review” 16 December 2000: 17 páginas.
2. U.S. Food and Drug Administration “Application number: 20-357/5019. Statistical review” 27 June 2000: 6 páginas.
3. Merck Santé “Clinical expert report. Metformin in pediatric patients with type 2 diabetes” June 2003: 73 páginas.
4. Jones KL et al. “Effect of metformin in pediatric patients with type 2 diabetes” *Diabetes Care* 2002; 25: 89-94.
5. Prescrire Editorial Staff “Insulin in type 2 diabetes” *Prescrire Int* 2005; 14 (79): 187-193.
6. “Biguanide antidiabetics”. In: “Martindale The Complete Drug Reference” 34ed., The Pharmaceutical Press, London 2005: 329-330.
7. Prescrire Rédaction “4-1-3 Patients sous metformine”. In: “Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider” 2006; 26 (270 suppl.): 68- 69.
8. de Zegher F et al. “Insulin sensitisation to delay pubertal progression in girls” *Horm Res* 2005; 64 (suppl. 1): 198.
9. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé “Résumé des caractéristiques du produit. Glucophage 500 mg” 25 October 2004, 14 páginas.
10. Prescrire Editorial Staff “Metformin: lactic acidosis” *Prescrire Int* 1999; 8(190): 840.

## Reportes Breves

### Enfermeros y farmacéuticos españoles siguen reclamando por una mayor intervención en la atención de los pacientes

Editado por Boletín Fármacos

Desde antes de la aprobación de la Ley del Medicamento en julio de 2006, la Organización Colegial de Enfermería de España viene reclamando que se le reconozca y legalice su labor como agentes prescriptores de fármacos [a]. Similar reclamo hacen los farmacéuticos: mientras tratan de desarrollar la Atención Farmacéutica, aspiran a llegar a la prescripción colaborativa en pacientes crónicos e, incluso, a la prescripción independiente de ciertos fármacos, aunque lo ven como algo muy lejano. La posibilidad de que ambas profesiones intervengan más directamente en la atención de los pacientes sigue causando una gran polémica, sobre todo por el abierto rechazo del colectivo médico que considera la prescripción como una de las incumbencias exclusivas de su profesión.

Los enfermeros y farmacéuticos toman como referencia las experiencias desarrolladas en otros países, como las de EE.UU., Australia, Canadá, Reino Unido, Irlanda, Francia, Suecia, Sudáfrica, Brasil y México, entre otros [b].

*Los enfermeros frente a la ilegalidad e indefensión jurídica*  
De acuerdo a un estudio del Consejo General de Enfermería de España las acciones de prescripción realizadas por los enfermeros podrían alcanzar más de 200 fármacos al día “con el conocimiento y connivencia del sistema sanitario”. Se trata del “Estudio sobre la prescripción enfermera en España; resultados primera fase” que ha sido coordinado por Consejo General de Enfermería de España y ha contado con la participación de más de 100 enfermeros expertos en las distintas áreas de la asistencia clínica sanitaria [1].

Los enfermeros señalan que la realidad sanitaria se contradice con la Ley del Medicamento aprobada el pasado mes de julio y que atribuye la prescripción de medicamentos

en exclusiva a médicos y odontólogos, una circunstancia que viene a suponer la prohibición de cualquier acción prescriptora para otros profesionales sanitarios y que ubica a los enfermeros en una situación de ilegalidad e indefensión jurídica.

Ante esta situación, los enfermeros plantean que no hay más alternativa que la de establecer un pacto con los médicos e implantar la prescripción colaborativa o prescripción delegada para poder garantizar la continuidad de prestaciones en el SNS. Caso contrario, y en vistas del cumplimiento escrupuloso de la Ley del Medicamento, se verían obligados a dejar de hacer todas aquellas acciones de prescripción que realizan a diario.

Lo cierto es que la Ley deja un margen de maniobra en la Disposición Adicional Duodécima, y le da un año de plazo al Ministerio de Sanidad para que establezca la relación de medicamentos que puedan ser usados o, en su caso, autorizados para los enfermeros así como las condiciones específicas en las que los puedan utilizar.

El pacto entre profesiones sanitarias que reconozca y establezca las reglas del juego de la prescripción delegada, constaría de un listado de medicamentos que podrían prescribirse, los protocolos de actuación para hacer efectiva esta prescripción y la descripción de situaciones de aplicación de éstos.

El vicepresidente de la Organización Médica Colegial (OMC), Jesús Aguirre, se manifiesta contundente a la hora de rechazar la “prescripción enfermera”. Afirma que es un tema que para ellos no tiene discusión y que tienen muy claro que la prescripción es un campo de actuación sólo del médico y el odontólogo, por sus conocimientos y por la legislación [2].

El Vicesecretario de la OMC, Francisco Toquero, sostiene que no hay nada que acordar porque los médicos y los

enfermeros tienen un entrenamiento diferente y responsabilidades y funciones asistenciales también diferentes. A su vez afirma que no va a haber problemas en la asistencia sanitaria si no se les reconoce a los enfermeros capacidad de prescribir [3].

#### *El Ministerio organiza grupos de trabajo*

Según informó la Directora General de Farmacia del Ministerio de Sanidad y Consumo, María Teresa Pagés, desde octubre de 2006 estaría funcionando un grupo técnico de trabajo, entre la Dirección de Farmacia y la Agencia Española del Medicamento, para el desarrollo de la Disposición Adicional Duodécima. El plazo previsto para que estuviera preparada la regulación era el 26 de julio [4] y como este plazo no fue cumplido, los enfermeros amenazaron una vez más con el cese de todas sus acciones de prescripción dentro de SNS [5].

Quizás en vistas de que no se llegaba a un acuerdo en la legislatura, y con el objetivo de profundizar en el análisis del lugar de la profesión enfermera en el SNS, el Ministerio de Sanidad y Consumo impulsó la creación de un grupo de trabajo permanente en el seno del Consejo Nacional de Especialidades de Ciencias de la Salud, órgano asesor del Ministerio cuya composición profesional e interdisciplinar se considera la más adecuada para este tipo de labor. En esta ocasión el Ministerio prefirió garantizar una mayor representatividad en su composición, y para ello están presentes las Comunidades Autónomas, los Ministerios de Sanidad y Consumo y de Educación y Ciencia, dos representantes de la profesión médica y tres de enfermería. El 10 de julio tuvieron su primera reunión de trabajo para la elaboración de un documento inicial, que será el punto de partida del posterior debate con todos los sectores [6].

El documento inicial deberá recoger y desarrollar la situación de partida de la profesión, las nuevas exigencias sociales y sanitarias, las demandas profesionales y su repercusión sobre las funciones y competencias de la profesión enfermera y, en consecuencia, sobre las de otras profesiones. El informe debe estar terminado el día 15 de diciembre de 2007, para poder luego discutirlo con todos los sectores implicados.

#### *Las CCAA apoyan a los enfermeros*

El colectivo de enfermeros destaca el espíritu de colaboración que están manteniendo las Comunidades Autónomas (CCAA), varias de las cuales ya han creado grupos de trabajo para detectar las intervenciones enfermeras de prescripción [1].

Un ejemplo es el de la Comunidad de Andalucía. Según ha expresado la consejera de Salud, María Jesús Montero, en la reestructuración del Sistema Sanitario Andaluz está contemplado un mayor protagonismo por parte de los enfermeros. Esta CCAA podría ser pionera en permitir que los enfermeros prescriban fármacos, participen en la derivación de pacientes o en la indicación de pruebas complementarias [7].

Andalucía tiene previsto en el nuevo plan la creación de la figura de “enfermera de referencia” para atender los problemas de salud tanto en atención primaria como en

atención especializada. Esta iniciativa busca avanzar en la personalización de la asistencia, ya que el ciudadano conocería no sólo quién es su médico sino también quién es su enfermera referente. Otra línea estratégica se refiere al catálogo de productos sanitarios y de medicamentos que pueden ser usados o autorizados por el colectivo enfermero para el desarrollo de su propio trabajo. La Consejería de Salud creó un grupo de trabajo formado por médicos y enfermeros que ya ha avanzado una parte importante de sus conclusiones respecto a la posibilidad de que los profesionales de enfermería puedan indicar productos sanitarios (sondas, vendas o productos de osteomía para el cuidado de heridas, etc.) [8].

Otra CCAA que apoya a la iniciativa es Cantabria, donde médicos y enfermeros de todos los niveles asistenciales del Servicio Cántabro de Salud han elaborado un documento conjunto que parte de la idea de que las prescripciones no son propiedad de ningún colectivo, por lo que se puede hablar de prescripción enfermera sin considerarlo una intrusión en las competencias de ninguna otra profesión. Identifican tres tipos de prescripción enfermera que es necesario legalizar y avalar, puesto que son actuaciones que se realizan en la práctica diaria del Servicio de Salud. Así, reconocen una prescripción independiente en el ámbito de las competencias propias de la enfermería (curas, úlceras, partos), una prescripción colaborativa individualizada empleada para el seguimiento de pacientes crónicos y una prescripción colaborativa protocolizada, que supone el seguimiento de un protocolo previamente pactado dentro del equipo sanitario (en esta última estaría el caso de la vacunación) [4].

#### *Los farmacéuticos*

Las voces que abogan por una más amplia labor del farmacéutico dentro del marco de la Atención Farmacéutica (AF), toman como referencia los trabajos de reciente publicación en las revistas *Journal of American Geriatric Society* o *Annals of Pharmacotherapy* sobre prescripción colaborativa del farmacéutico y aprendizaje suplementario como parte del entrenamiento del farmacéutico como prescriptor suplementario, respectivamente. Además, señalan que se cumple ahora un año del anuncio en Gran Bretaña de que los boticarios prescribirán de forma independiente ciertos fármacos [9] [c].

José Ibáñez, Presidente de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (Sefac), reconoce que se ha avanzado a nivel de AF, pero la “gran duda” estriba en que se pueda lograr una compensación por esta actividad. Se pregunta “hasta qué punto la retribución está implícita en los productos o debe ser retribuido aparte”. Espera que el gobierno se pronuncie en este sentido y que los mismos farmacéuticos reconozcan y ofrezcan la AF como un servicio a vender [9].

Ibáñez señala que la experiencia de prescripción colaborativa implantada en Gran Bretaña respondió a una circunstancia particular: la carencia de personal por la que se vieron obligados a buscar otros profesionales que pudieran hacerlo. En España, sin embargo, cree que no existe este marco y el rechazo de los médicos es radical. Otro factor que destaca como problemático es el hecho de que los

farmacéuticos están fuera del sistema público, y eso dificulta contactar con otros profesionales [9].

El cuestionamiento de los médicos a la actividad de los farmacéuticos más allá de la dispensación incluye las dudas ante la sustitución, que en algún sentido consideran no respeta la prescripción médica. Francisco Toquero, de la OMC, remarca la ilegalidad de la sustitución de un principio activo por otro, y tolera por ser legal la sustitución entre medicamentos con el mismo principio activo pero a condición de que éstos tengan estudios de bioequivalencia “serios y científicamente argumentados”. Señala que hoy las “copias” puede que no la tengan y que lo que presentan es “bioapariencia”. Ante éstos, según comenta Toquero, los pacientes se quejan de falta de efectividad, los ancianos se confunden por los cambios constantes, provocan falta de adherencia al tratamiento, duplicidad en la toma y un gasto doble. Menos razón encuentra para que se fomente el uso de copias e, incluso, genéricos con precio superior al medicamento con marca comercial [9] [d].

La Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Semergen) y la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (Semfyc) también se muestran escépticos sobre el desarrollo de la AF. Creen que, por un lado, los farmacéuticos deben mostrar antes una actitud de cooperación con el médico y medir los resultados y, por otro, reclaman el desarrollo de un sistema seguro para que a futuro los farmacéuticos puedan acceder al historial de prescripciones del paciente a través de los sistemas de receta electrónica [10].

#### Atención Farmacéutica en las CCAA [11]

Si bien es cierto que la mayoría de los conciertos (acuerdos) entre el gobierno central y los gobiernos autonómicos hacen referencia en alguno de sus anexos a la posibilidad de desarrollar la AF en la región -y los que no lo hacen remiten a su ley de ordenación farmacéutica, donde se aborda en mayor o menor medida la cuestión-, menos de un tercio de los CCAA han promovido acciones en la materia, lo que evidencia que el reconocimiento formal del papel sanitario del farmacéutico en las autonomías está todavía pendiente.

Madrid y Cataluña han puesto en marcha medidas estructurales de integración del profesional de farmacia comunitaria en el sistema sanitario. La Comunidad de Madrid, con su red de farmacias centinela y el Plan de Atención al Mayor Polimedificado, y la Consejería de Salud catalana, con el Plan de Invierno y el proyecto piloto de AF remunerada en residencias sociosanitarias, se han convertido en referencia para el resto de las autonomías, hasta el punto de que Extremadura empezará a implementar en los próximos meses el modelo madrileño de farmacias centinela. Los gobiernos de Asturias, Navarra, País Vasco y Valencia también han apostado por la promoción de la AF, pero de una forma menos contundente, aunque sí activa.

El caso más reciente es el de Asturias que, con la aprobación de su nuevo concierto, en el mes de marzo, ha mostrado una seria intención de potenciar la AF a través del programa piloto de dispensación de metadona, en el que participan 21 oficinas de farmacia, que se ocupan de la atención de los pacientes y de elaborar esta sustancia.

Una de las autonomías pioneras en actividades puntuales en AF es Navarra, que comenzó en 1993 a desarrollar a través de las farmacias actividades para prevenir el HIV, y que más tarde comenzó a dispensar metadona, al igual que País Vasco, que cuenta con el apoyo de la Consejería de Salud, como de la comisión conjunta de médicos y farmacéuticos, aunque no sea parte activa [e].

En el otro lado, el de las consejerías pasivas, en lo que a AF se refiere, aparecen el resto de las comunidades, aunque dentro de este grupo unas sobresalen por encima de las otras. Es el caso de Aragón, Baleares o Extremadura, antes mencionada, que han desarrollado en algún momento programas voluntarios de atención farmacéutica.

Las actuaciones del resto -Andalucía, Canarias, Cantabria, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Galicia, Murcia y Ceuta y Melilla- se han limitado a las propuestas de los colegios provinciales o autonómicos.

#### Notas de los editores:

- a. Para más información sobre la nueva Ley se puede consultar: “España: Aprobada la nueva Ley del Medicamento”, en la Sección Investigaciones del *Boletín Fármacos* 2006;9(5).
- b. Recomendamos leer la Ventana Abierta a cargo de Benito Marchand, titulado “Optimizar la prescripción por personal de enfermería: Una responsabilidad de los Ministerios de Salud y centros formadores”, donde relata una experiencia de formación de enfermeros en Nicaragua.
- c. Se pueden consultar varios resúmenes de artículos recientemente publicados sobre Atención Farmacéutica y prescripción colaborativa en el apartado Revista de Revistas de esta misma Sección.
- d. Para una discusión más precisa de los conceptos de genéricos, copias y bioequivalencia véase: N. Homedes y A. Ugalde, Políticas de medicamentos multiorigen en América Latina: encuesta de 10 países, *WHO Bulletin* 2005; 83(1): 64-70 y traducido para *Boletín Fármacos* 8 (1);2005, Sección Investigaciones.
- e. Ver “España: Diez años dispensando metadona en las farmacias madrileñas” en esta misma Sección.

#### Referencias:

1. El Consejo de Enfermería pide “legalizar” todas las prescripciones que hace el colectivo, más de 200 fármacos al día, *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid*, 16 de enero de 2007.
2. Jesús Aguirre ratifica la postura de la OMC en contra de la prescripción enfermera, *Acta Sanitaria*, 17 de mayo de 2007.
3. Entrevista a Francisco Toquero, vicesecretario de la Organización Médica Colegial (OMC): La OMC tiene clarísimo que la prescripción es un acto médico y no un cometido enfermero, *Acta Sanitaria*, 23 de mayo de 2007.
4. Las sociedades científicas y los consejos generales de médicos y de enfermería, por un pacto para legalizar la prescripción enfermera, *Acta Sanitaria*, 14 de mayo de 2007.

5. La organización colegial enfermera se moviliza ante la ausencia de regulación de la prescripción enfermera, *Diario Enfermero de la FAECAP*, 27 de julio de 2007.
6. El Ministerio de Sanidad constituye un grupo de trabajo para estudiar el papel de la Enfermería en el Sistema Nacional de Salud, *Diario Enfermero de la FAECAP*, 11 de julio de 2007.
7. Andalucía. La consejera de Salud apoyará la prescripción de fármacos por parte de los enfermeros, *Diario Farmacéutico*, 19 de marzo de 2007.
8. Las estrategias de cuidados en Andalucía contemplan la enfermera de referencia y la prescripción enfermera, *Acta Sanitaria*, 15 de junio de 2007.
9. Javier Granda, Prescripción farmacéutica: un objetivo muy lejano, *El Global* N°: 340, 20 de mayo de 2007.
10. Gema Suárez Mellado, Semfyc resalta que la atención farmacéutica no está extendida, *Correo Farmacéutico* (España), 16 de abril de 2007.
11. Buenas intenciones, pocos resultados, *Correo Farmacéutico* (España), 7 de mayo de 2007.

## América Latina

### Perú: Callao promueve el uso adecuado de antibióticos

Editado por Boletín Fármacos de: Ministerio de Salud Perú, USAID, DISA I Callao, Callao promueve el uso adecuado de medicamentos, 9 de mayo de 2007, DISA I Callao, Boletín Epidemiológico N° 22.

La Iniciativa de Enfermedades Infecciosas en América del Sur (SAIDI) financiada por la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (USAID, por sus siglas en inglés) tiene como objetivo asistir a Perú, al igual que a Paraguay y Bolivia, en la identificación de los factores que contribuyen a la aparición y diseminación de la resistencia a los antibióticos, teniendo como problema principal a la automedicación.

Entre el 2005 y 2006 se realizaron una serie de estudios financiados por USAID/SAIDI sobre los factores determinantes del uso de antibióticos en prescriptores, dispensadores y consumidores en los distritos de Bellavista, La Perla, Callao y Carmen de la Legua, en el Callao (Red BEPECA – DISA I Callao), el cual concluyó que el uso indiscriminado de antibióticos en los consumidores es prevalente. En estos estudios se encontró que en El Callao la compra indiscriminada de antibióticos y el incumplimiento con el tratamiento constituyen problemas altamente significativos, pues el 75,5% de la muestra indicó automedicarse y el 49,8% sólo compra parte del tratamiento.

El estudio de consumidores indica que los factores principales indicados para el uso indiscriminado de antibióticos incluyen: el acceso fácil a la compra de antibióticos, la expectativa del consumidor en el personal de la farmacia, las creencias del consumidor de que las recetas médicas son vitalicias, el limitado acceso a los servicios de salud y las creencias, actitudes y percepciones sobre la función y eficacia de los antibióticos.

En respuesta a la problemática de la resistencia antimicrobiana, socios internacionales y nacionales de SAIDI elaboraron un plan de trabajo para la implementación de intervenciones en un área piloto en la Red BEPECA del Callao. Se plantearon cuatro objetivos principales:

- Mejorar al término de 1 año el uso de antimicrobianos en Infecciones Respiratorias en menores de 5 años.
- Usar la información sobre vigilancia de la resistencia bacteriana con énfasis en Infecciones Respiratorias en menores de 5 años.
- Mejorar el acceso de la población de la RED BEPECA de la DISA a antibióticos de calidad y con información pertinente sobre su uso.
- Mejorar el acceso a información sobre los riesgos en el uso de antibióticos en madres con niños menores de 5 años y en la población en general.

## Europa

### Alemania y Francia: Las cooperativas de distribución Sanacorp y Cerp Rouen se fusionan

Editado por Boletín Fármacos de: La tendencia a la fusión toca a dos cooperativas europeas, *El Global*, 16 de abril de 2007; CE autoriza a las distribuidoras farmacéuticas CERP Rouen y Sanacorp la compra conjunta de Millenium, Europa Press, 7 de mayo de 2007; Unificación de distribuidoras farmacéuticas propiedad de farmacéuticos, *Grupo Cofares*, 4 de marzo de 2007.

*Nota de los Editores:* El contenido de esta noticia se puede consultar en la Sección Economía y Acceso de este número del Boletín Fármacos.

### España: Cuatro nuevos estudios sobre el uso de antibióticos

Editado por Boletín Fármacos

En España se dieron a conocer los resultados de cuatro estudios sobre utilización de antibióticos (ATB). Uno de ellos es la tesis doctoral de Luis Salar, farmacéutico comunitario, presidente de la Sociedad de Farmacia Comunitaria de la Comunidad Valenciana (SFaC-CV) y profesor de la Universidad CEU Cardenal Herrera, titulada “Estudio de la demanda de antibióticos sin receta en la Oficina de Farmacia. Papel del farmacéutico en la automedicación con antibióticos” [a]. En otro estudio, sus autores indagaron el almacenamiento de ATB en los hogares españoles, y algunas características generales del botiquín casero [b]. Asimismo la Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Dirección General de

Farmacia y Productos Sanitarios (DGFPS) dio a conocer el primero de una serie de informes que pretenden dar a conocer los datos de uso de medicamentos en España con cargo al Sistema Nacional de Salud; el primero está dedicado al uso de ATB [c]. Por último, podemos mencionar la tesis doctoral de María Antonia Díez, radicada en la Universidad del País Vasco (UPV) y que podría contribuir a disminuir el uso de ATB en odontología [d].

#### *Demanda de ATB sin receta*

La investigación desarrollada por Luis Salar ha demostrado que la demanda de ATB sin receta para automedicación, puede reducirse con la implicación del farmacéutico comunitario. Se considera “automedicación” cuando el paciente no presenta una receta, no le ha sido aconsejado el tratamiento telefónicamente por un médico o no es continuación del tratamiento, es decir, no hay una causa justificada para el uso de esa sustancia, salvo la iniciativa propia del ciudadano para consumirla.

Estas conclusiones se recogen en la investigación basada en 52.753 registros de demanda de ATB con o sin receta, señalados por 1.788 farmacéuticos en 971 farmacias de toda España. El 10% de toda la demanda de ATB en farmacias fue para automedicación. En un 69% de este 10% el paciente se dejó asesorar por el farmacéutico quien le convenció para que no se lo llevara “simplemente hablando con el paciente y explicándole los efectos de los antibióticos, indicándole que no es el tratamiento adecuado para su dolencia, es decir dedicando al paciente dos minutos de atención”, señala el autor de la tesis.

De los que se dejaron asesorar, un 35% aceptó la propuesta de dispensarle otro medicamento y el 34% restante aceptó el consejo del farmacéutico de acudir a la consulta médica, en vez de adquirir el ATB.

Los ATB utilizados para automedicación son en general más antiguos que los utilizados con receta. Además el precio de los medicamentos pedidos sin receta es muy inferior “casi la mitad” de los pedidos con receta “así pues, los ATB para automedicación son más baratos y esto puede deberse a que son más antiguos o a que si son más caros el paciente tiende a ir al médico a solicitar receta” explica Salar.

Si se tiene en cuenta el principio activo, el ATB más demandado para automedicación es amoxicilina que llega al 50% lo que contrasta con el 15,2% prescrito en receta oficial y registrada durante la investigación. Como apunta Salar, la automedicación sigue el mismo perfil de la prescripción con receta “hace unos años el ATB más prescrito era la amoxicilina, ahora lo es la amoxicilina/clavulánico”.

Se constató el predominio de dos dolencias en la automedicación: garganta, en un 44% y gripe, resfriados o catarros, en un 23%. Entre ambas suman el 67% de todos los casos de automedicación no justificada.

Las personas entre 25 y 44 años son las que más se automedican y las que menos, los mayores de 65 años y los menores entre los 0 y los 14 años. En automedicación, en las patologías infantiles priman los medicamentos para la tos, resfriado y pomadas para magulladuras. En adultos menores

de 55 años, además de los anteriores, se demandan suplementos vitamínicos, analgésicos, medicamentos para el acné y problemas dentales u otorrinolaringólogos. En mayores de 55 se usan sobretodo antiinflamatorios no esteroideos, medicamentos gastrointestinales y ansiolíticos, según un estudio precedente a la tesis.

#### *ATB en los hogares españoles*

El objetivo del otro estudio fue determinar el almacenamiento de ATB en los hogares españoles, analizando su origen y características (número, tipo de ATB y forma de presentación). Al mismo tiempo se investigaron algunas características generales del botiquín casero. El Grupo Urano había realizado un estudio similar en 1997, y esto les permitió hacer algunas comparaciones.

El nuevo estudio se llevó a cabo mediante entrevista telefónica con el ama de casa o cabeza de familia en 1.000 hogares españoles elegidos de forma aleatoria, pero de acuerdo a una distribución territorial proporcional a la población española y al ámbito urbano y rural.

Según los resultados obtenidos, la media de medicamentos en los hogares fue de 12,8%, con un 10,2% que tienen 20 o más envases y un 60,9% con 10 o más especialidades farmacéuticas. En el 37% de los hogares españoles existe al menos un envase de ATB, correspondiente en la gran mayoría de los casos (96,5%) a una penicilina semisintética de amplio espectro (amoxicilina o amoxicilina-ácido clavulánico). El 59,2% de los envases encontrados fueron de una forma de presentación oral sólida y el 40,4% de una forma oral líquida. El envase procedía en la mayoría de los casos de la prescripción del médico (84,9%), siendo la automedicación el origen de casi el 15%. Únicamente en el 30% de los hogares en que existía uno o más envases había algún miembro de la familia con tratamiento ATB en el momento del estudio.

La evaluación económica de las dosis no utilizadas y presentes en los envases ATB almacenados permite estimar un gasto cercano a los €18 millones, de los que más de €12 millones habrían sido financiados por la Administración.

Los resultados revelan que el almacenamiento de ATB sigue siendo importante en España, a pesar de apreciarse un considerable descenso en los últimos diez años, y los autores afirman que podría estar relacionado con un progresivo abandono de la automedicación.

Este menor almacenamiento de ATB se produce al mismo tiempo que se observa un mayor consumo farmacéutico general y un aumento de casi el 10% en el número de medicamentos presentes en el botiquín casero.

La comparación de los datos de los dos estudios realizados por el Grupo Urano, así como la constatación de la mejora habida en relación al almacenamiento de ATB en los hogares, llevan a pensar que las campañas realizadas en los últimos años acerca de los beneficios del uso correcto de los ATB y los perjuicios que conlleva el círculo vicioso de incumplimiento-almacenamiento-automedicación han tenido un cierto efecto en la población. La mejora de la tasa de cumplimiento terapéutico, que se sitúa por término medio en

la mitad de los casos, se considera esencial; junto a ella, se debe seguir avanzando en la adecuación de los formatos de las especialidades farmacéuticas a los procesos a tratar.

#### *Uso de ATB en el Sistema de Salud español*

La Agencia Española de Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios (DGFP), anunció la publicación de una serie de informes que pretendan a conocer los datos de uso de medicamentos en España con cargo al Sistema Nacional de Salud.

El primero de estos informes refiere al uso de ATB. El uso de estos productos ha sido de particular seguimiento en España desde el 2001 como parte del proyecto europeo ESAC (*European Surveillance of Antimicrobial Consumption* – <http://www.esac.ua.ac.be>) y desde 2006 cuando el Ministerio de Sanidad y Consumo puso en marcha la campaña “Uso responsable de antibióticos”.

La información sobre el uso de ATB se ha obtenido a través de la base de datos ALHAQUEM. Esta base de datos contiene el número de envases dispensados en oficinas de farmacias con cargo al Sistema Nacional de Salud. ALHAQUEM no incluye por tanto el consumo a cargo de mutuas (MUFACE, ISFAS, MUGEJU) o de otras entidades aseguradoras, el consumo hospitalario, el procedente de recetas privadas, ni la dispensación sin receta (básicamente automedicación).

El uso total de ATB en España en el ámbito extrahospitalario está en torno a 20 DHD (18,3-22,1 DHD). Se diferencian tres fases en la evolución del uso de los ATB. Una fase inicial que abarca hasta 1996 en la que el uso de los ATB se incrementa debido sobre todo a la introducción de nuevos macrólidos, cefalosporinas, así como por el aumento de la utilización del ciprofloxacino y la amoxicilina con ácido clavulánico. A continuación existe una fase de uso descendente hasta el año 2001 que se explica fundamentalmente por la disminución de las DHD de amoxicilina. En los 5 años del estudio, se observa un ligero repunte debido a la utilización creciente de amoxicilina asociada con ácido clavulánico en sus presentaciones con mayores dosis por forma farmacéutica.

En el año 2006, el 60% (11,5 DHD) del consumo de ATB se concentra en el subgrupo de las penicilinas. Los subgrupos más utilizados después de las penicilinas son las quinolonas (12%; 2,3 DHD) y los macrólidos (11%, 2.0 DHD).

Finalmente, a lo largo de los diez últimos años, se ha observado un descenso del uso de las penicilinas de amplio espectro (PAE), fundamentalmente amoxicilina, que contrasta con el incremento de la utilización de penicilinas con inhibidores de betalactamasa (PIB), principalmente amoxicilina con ácido clavulánico.

#### *ATB en odontología*

Muchos odontólogos recetan ATB de forma preventiva por falta de protocolos. Cuando se operan las muelas del juicio, sea el cirujano o el dentista, por rutina se recetan ATB para prevenir infecciones. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico realizado por la UPV pueden contribuir a que

se dejen de tomar un tercio de los que se administran en este tipo de intervenciones. Los ATB no son necesarios “cuando la muela del juicio que se extrae está sana, y sólo cubierta por encía o en posición vertical, que es el estado en que se encuentran la tercera parte de las muelas del juicio que se operan”, explica María Antonia Díez, autora del trabajo de investigación, financiado por el Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III. Tan sólo se recomendaría el uso de ATB cuando la extracción es muy complicada, por ejemplo, si están incrustados en el hueso, en posición horizontal, o cuando el paciente es mayor o sufre alguna otra patología.

La extracción de las muelas del juicio es una de las intervenciones más comunes. “Se administran por sistema ATB para tomarlos entre tres días y una semana para prevenir infecciones, por considerar que son de elevada dificultad quirúrgica, sobre todo en las de abajo”, explica Díez. Sin embargo, los resultados de este ensayo clínico, el mayor que se ha efectuado sobre el tema, desaconseja esta práctica. En él han participado 490 pacientes que acudieron al hospital de Cruces, en Barakaldo, para que se les extrajese la muela del juicio inferior. A unos se les administró un ATB, amoxicilina-ácido clavulánico, mientras que a otros se les dio placebo. “Sólo uno de cada 17 pacientes se beneficia del ATB”, explica Joseba Santamaría, director del ensayo, jefe de cirugía maxilofacial del hospital de Cruces, y catedrático de patología médico-quirúrgica bucal de la UPV, lo que deja claro que la prescripción no es necesaria.

“El estudio se ha hecho con muelas del juicio, que son difíciles de extraer, pero si extrapolamos el dato a otros dientes de la boca, que son de más fácil extracción, lógicamente también hay que plantearse no dar ATB si el paciente está sano y la encía está bien”, afirma Díez.

Para Alfonso Villa-Virgil, presidente del Consejo General de Colegios Oficiales de Odontólogos y Estomatólogos de España, la decisión sobre si administrar o no ATB es mucho más complicada: “En extracción de muelas sanas, sólo hay un riesgo de un 5% de infección, pero para decidir si prescribir o no se deberían hacer ensayos con miles de personas, y tener en cuenta muchas variables, como la alimentación o si el paciente fuma”. Reconoce que en odontología “el uso de ATB con carácter preventivo no tiene unas pautas establecidas, sino que depende del ojo del facultativo y de si quiere asumir riesgos o no”. En este sentido, insiste: “Es posible que los dentistas seamos proclives a dar ATB de más, pero es que algunas situaciones nos han llevado a ello: hay una cifra no despreciable de denuncias. Lo apropiado es informar al paciente y que decida”. Villa-Virgil opina que el uso inadecuado de ATB también se debe a que “muchas veces es el dolor de muelas del fin de semana lo que lleva al paciente directamente a la farmacia”.

“Hay una guerra entre partidarios y contrarios al uso extensivo de antibióticos”, afirma Miguel Viñas, catedrático de microbiología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Barcelona. En el caso de las muelas del juicio, Viñas duda de la efectividad: “Están en una zona donde llega muy poca sangre, el antibiótico llega con dificultad y tiene poco efecto”. Según se ha podido observar

en el ensayo clínico, “como método preventivo, un enjuague con un antiséptico, sería suficiente”, según Díez.

*Notas de los editores:*

- a. En base a la Nota de Prensa de la Universidad CEU Cardenal Herrera, “La Atención Farmacéutica puede reducir en un 69% la automedicación con antibióticos”, junio de 2007.
- b. González J, Orero, Prieto J y Grupo Urano, Almacenamiento de antibióticos en los hogares españoles, *Rev Esp Quimioterap* 2006;19(3):275-285. Disponible en: [http://www.seq.es/seq/0214-3429/19/3/Original\\_J\\_Gonzalez.pdf](http://www.seq.es/seq/0214-3429/19/3/Original_J_Gonzalez.pdf)
- c. El informe está disponible en la página de AEMPS a través de este enlace: [http://www.agemed.es/profHumana/observatorio/docs/Evo\\_uso\\_antibioticos96-06.pdf](http://www.agemed.es/profHumana/observatorio/docs/Evo_uso_antibioticos96-06.pdf)
- d. La tesis de Díez se titula “Ensayo clínico sobre la eficacia de la amoxicilina / ác. clavulánico frente a placebo, en la prevención de infección postoperatoria, tras la exodoncia de terceros molares inferiores incluidos”. El trabajo ha sido publicado en *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, y en *Journal of Dental Research*. Los comentarios aquí vertidos sobre el estudio son en base a la nota publicada el 17 de julio de 2007 en el diario *El País* (España) titulada: “España: Los dentistas usan demasiados antibióticos”, a cargo de Mónica L. Ferrado.

**España: Diez años dispensando metadona en las farmacias madrileñas**

Resumido de: Alberto Cornejo, *El País.com* (España), 20 de abril de 2007

En la farmacia madrileña se cumplen diez años de vigencia del programa de dispensación de metadona en las farmacias. Ya son 215 farmacias las que prestan este servicio en la

actualidad a más de 1.000 pacientes; cada farmacia acreditada atiende una media de cinco pacientes.

Un total de 14 farmacias madrileñas iniciaron en 1997 la experiencia piloto que ya había puesto en marcha de forma pionera el País Vasco un año antes, por la cual se daba luz verde al programa de dispensación de metadona (PDM) en las farmacias de esta comunidad. Al finalizar ese mismo año, el número de oficinas participantes ya se había duplicado.

La coordinadora de este programa en Madrid, Pilar Herrera, indica que los pacientes atendidos en este programa lo valoran positivamente por la atención personalizada que reciben del farmacéutico. Los profesionales reciben como retribución €50 por cada interacción con un paciente. Entre los demás factores que han ayudado a la correcta evolución del programa la coordinadora destaca tanto el apoyo del resto de pacientes que acuden a estas farmacias y que han eliminado las reticencias y desconfianzas existentes en los primeros años, como la coordinación y organización lograda entre su colegio y la Agencia Antidroga. A lo largo de los años se ha mejorado la protección de los datos de los pacientes y la confidencialidad.

La comunidad autónoma de Aragón comenzó la dispensación de metadona en farmacias en 1998. En Zaragoza, la capital aragonesa, hay 96 farmacias capacitadas para participar, y el número de pacientes atendidos es 94. En palabras de Alfredo Andreu, farmacéutico zaragozano adscrito al programa desde 2002, el programa facilita un mejor seguimiento farmacoterapéutico del paciente. Su farmacia atiende a tres pacientes. Afirma que la satisfacción por participar en el PDM llega a su máxima expresión cuando “la persona manifiesta una mejoría en su calidad de vida, por pequeña que sea”. Este profesional asegura que, tras cinco años, sigue desconociendo el importe de la retribución que recibe por cada acto, ya que su participación en el PDM responde a un único motivo: su labor como agente sanitario.

## Estados Unidos

**La AMA desea investigar a fondo las clínicas de salud instaladas en farmacias**

Editado y resumido de: Steven Reinberg, *HealthDay News*, 26 de junio de 2007

La American Medical Association (AMA) ha hecho un llamado a las agencias federales y estatales para que investiguen los posibles conflictos de intereses de los consultorios instalados en cadenas de farmacias y en farmacias ubicadas en grandes superficies.

La AMA señaló que la petición fue incitada por informes de minoristas que alegaban que estos consultorios se utilizaban como anzuelos para incrementar el número de clientes y así aumentar las ventas de medicamentos recetados y otros productos no relacionados a la salud.

“A muchos miembros [de la AMA] les pareció que había un conflicto de interés intrínseco en la relación entre un consultorio y una cadena de farmacias en términos de la prescripción y dispensación de recetas en esa farmacia”, dijo el Dr. Peter Carmel, miembro del consejo de administración de la AMA, y director del Departamento de cirugía neurológica de la Escuela de Medicina de Nueva Jersey.

Específicamente, la AMA votó lo siguiente:

- Pedir a las agencias federales y estatales que investiguen las clínicas y farmacias respecto a conflictos potenciales de interés en relación al riesgo y bienestar de los pacientes, e inquietudes en cuanto a responsabilidad profesional.
- Trabajar con el estado y las asociaciones médicas especializadas en el desarrollo de directrices para crear leyes que regulen los consultorios en las tiendas.

- Oponerse a cualquier ley estatal o federal a favor de consultorios en tiendas que anule los estándares actuales para los centros de atención médica.
- Un vocero de Walgreens, la súper cadena de farmacias que opera los consultorios Take Care Health gestionados por enfermeras practicantes en algunas de sus tiendas, defendió los antecedentes de la compañía y negó cualquier conflicto de interés.

“Si la AMA lleva a cabo esta agenda, sus miembros podrán encontrar que los legisladores y sus electores han estado demandando durante años una atención de salud accesible, asequible y de alta calidad”, dijo Michael Polzin, vocero de Walgreen. “Y eso es exactamente lo que los consultorios están ofreciendo”.

“Cualquier intento de limitar los servicios de estos consultorios resultará en un encarecimiento de la atención de salud y evitará que algunos pacientes reciban la atención que necesitan”, afirmó Polzin. “También, las enfermeras practicantes de Take Care Health están cumpliendo o superando las directrices nacionales para la prescripción, así que están haciendo un buen trabajo en la prescripción de recetas de medicamentos como los antibióticos” [1].

Una declaración emitida por la Convenient Care Association, que defiende los intereses de los consultorios en establecimientos, anotó que el número de consultorios ha crecido “debido a la falta de acceso generalizado a una atención de salud de alta calidad y asequible en EE.UU.”.

“Estamos sorprendidos de que la AMA haya tomado esa posición, porque muchos médicos y otros profesionales de atención de salud han aceptado este nuevo modelo y lo ven

como parte de la solución para nuestro arruinado sistema de atención de salud”, afirmó la asociación en una declaración preparada. “Aunque la AMA celebró su reunión anual en esta semana y discutió las formas de limitar el acceso de los pacientes a una atención de salud de conveniencia, la Convenient Care Association celebró un retiro anual para promover una atención médica asequible, accesible, transparente y económica para todos los estadounidenses”.

Carmel de la AMA cree que las clínicas que están dentro de las tiendas tienen un papel en un sistema de salud gestionado por el consumidor. “Pero es necesario mantener la vigilancia para garantizar que los mismos estándares de alta calidad que los médicos cumplen en sus consultorios también se cumplen en estas clínicas”, apuntó.

En una votación relacionada, la AMA también aprobó una resolución que buscaba copagos de seguros equitativos para los consultorios en tiendas y los consultorios de los médicos. Una diferencia en los copagos podría estar llevando a los pacientes a los primeros debido al costo y no por la calidad de la atención, destacó AMA.

“Han habido casos de compañías aseguradoras que reducen o exoneran los copagos de los pacientes que acuden a las clínicas minoristas de las tiendas, pero no ofrecen los mismos incentivos a los pacientes que visitan los consultorios médicos”, destacó Carmel. “Creemos que con esa acción las compañías farmacéuticas están dirigiendo los pacientes a las clínicas minoristas y, en términos de igualdad, deberían haber las mismas condiciones entre la clínica minorista y el consultorio médico”.

## Generales

### **Nuevas vacunas para mejorar la salud de los niños en los países en desarrollo**

Traducido por Boletín Fármacos de: New vaccines to boost child care in developing countries, *Bulletin of the World Health Organization* 2007;85(6):426-427.

*Se acaban de comercializar dos vacunas nuevas, pero para que tengan impacto donde más se necesita tienen que demostrar su eficacia en los países en desarrollo y deben ser accesibles económicamente.*

La mayor parte de los niños se infectan con el rotavirus antes de cumplir los tres años. En los países desarrollados, en la mayoría de los casos, lo único que se requiere es vigilancia y descanso en la casa, pero un 5 a 10% de los niños se deshidratan a consecuencia de la gastroenteritis y necesitan hospitalización.

La situación es muy diferente en los países en desarrollo, donde tres cuartas partes de los niños han sufrido su primera infección clínicamente seria por rotavirus antes de cumplir su primer año.

A nivel mundial, la infección por rotavirus es responsable de dos quintas partes de los casos severos de diarrea y causa hasta una tercera parte de los 1,9 millones de muertes anuales por diarrea en menores de cinco años. El 90% de estas muertes ocurren en los países en desarrollo, donde el acceso a tratamientos que salvan la vida es limitado y donde la vacuna ofrecería la mayor esperanza para prevenir un sin número de muertes.

Durante la década de los 1990s, la OMS tuvo como prioridad encontrar una vacuna segura y efectiva, pero la investigación empezó con mal pie. A mediados de 1998, se autorizó la comercialización de Rotashield, producida por Wyeth, en los EE.UU. y rápidamente se incluyó en los programas rutinarios de inmunización. En un periodo de nueve meses se informó de casos de invaginación intestinal, un problema serio que ocasiona obstrucción intestinal, entre el aproximadamente millón de niños que habían recibido la vacuna. El productor rápidamente retiró la vacuna del mercado y el Comité asesor de vacunas de los EE.UU., la eliminó de su lista de recomendaciones.

Tuvieron que pasar varios años para que se comercializara otra vacuna contra el rotavirus, en el 2004 GlaxoSmithKline sacó Rotarix al mercado y en el 2006 Merck sacó Rotateq.

La OMS recomendó en el 2006 que se introdujeran las dos vacunas en las regiones y países donde se habían realizado los ensayos clínicos, lo que incluye a Europa y América Latina. Los datos sobre la seguridad y eficacia de Rotarix en 63.000 niños indicaron que dos dosis orales protegían de la infección moderada por rotavirus en un 85% y de la infección severa en un 100%. Merck evaluó Rotateq en 70.000 niños en Europa y EE.UU., y documentó que tres dosis orales prevenían el 98% de los casos de infección severa por rotavirus.

En febrero de 2007, Rotarix se incluyó en la lista de productos precalificados de la OMS, un paso importante para que los organismos de Naciones Unidas puedan realizar licitaciones internacionales para la compra de productos para los países en desarrollo; con la salvedad de que se necesita más información de seguridad y eficacia de esta vacuna en los niños de Asia y África, y antes de que se pueda recomendar su uso a nivel global. Merck espera que la OMS, en su momento, incluya a Rotateq entre los productos precalificados.

GSK y Merck están trabajando con el programa de Vacunas contra el Rotavirus de PATH para evaluar la eficacia de las vacunas en los países en desarrollo. GSK, con la OMS y con PATH (antes conocido como Programa para Tecnología Apropiada en Salud), está realizando un ensayo clínico para probar su eficacia en Malawi y en Sudáfrica, mientras que PATH y Merck están haciendo los mismos estudios en Bangladesh y Vietnam-en Asia- y en Kenia y Malí, en África. Los resultados estarán disponibles en el 2009, y podrían resultar en que la vacuna contra el rotavirus se aplique de forma rutinaria en África y Asia en el 2010.

Todo esto está muy bien pero para que estas vacunas puedan tener un impacto en los países en desarrollo se debe evitar lo que sucedió con la vacuna de la hepatitis B, que se comercializó en los 1980s a US\$100 la dosis y tardó 20 años en ser económicamente accesible.

El Dr. Manju Rani, responsable de vacunas para la Región del Pacífico Occidental de la OMS, dijo que “hasta ahora las vacunas contra el rotavirus son muy caras, y ninguno de los productores ha anunciado precios asequibles para los países en desarrollo.” “El precio en Brasil, Rotarix cuesta siete dólares por dosis y se necesitan dos dosis por persona. En algunos países de la Región del Pacífico Occidental de la OMS el costo de la vacuna es superior al gasto por capita en salud, incluyendo el gasto del gobierno y las aportaciones de la ayuda externa: por ejemplo Camboya y la República Democrática de Laos gastan entre tres y cinco dólares anuales por persona.”

Afortunadamente para los países más pobres, GAVI – lo que antes se conocía como la Alianza Global para Vacunas e Inmunizaciones- se ha comprometido a proporcionar ayuda financiera para comprar la vacuna del rotavirus.

En noviembre de 2006 el comité directivo de GAVI aprobó unánimemente añadir las vacunas contra el rotavirus al portafolio de GAVI. “el compromiso de GAVI demuestra que la comunidad global se está movilizand para salvar las vidas de millones de niños en riesgo de infectarse con rotavirus” dijo el Dr. John Wecker, director del programa de vacunas contra rotavirus de PATH.

Si los países tienen que comprar la vacuna anualmente para un 3% de la población, que es la proporción aproximada de recién nacidos, el precio de un dólar por persona representa un costo muy elevado.

El modelo que ofrece GSK es bueno pero habrá que hacer algo para poder pagar el costo de la vacuna, dijo el Dr. Philippe Moneyne, que es el presidente para el desarrollo de vacunas de GSK. “El estar pre-calificados por la OMS permitirá que las agencias de Naciones Unidas puedan cumplir con su objetivo de proporcionar la vacuna al 85% de la población para el año 2015. También ofreceremos precios diferenciales, por ejemplo el costo para el sector público en los países en desarrollo será inferior al 10% del costo para el sector privado de los países desarrollados.”

En octubre de 2006, Merck lanzó una campaña en Nicaragua, en colaboración con el Ministerio de Salud y PAHO/OPS, para durante tres años vacunar a todos los recién nacidos con tres dosis de Rotateq y hacer un estudio de costo-efectividad. “Uno de los aspectos más importantes es demostrar que un país que es elegible para GAVI puede implementar con éxito un programa de vacunación con Rotateq y demostrar que vale la pena.” Explicó el Dr. Mark Feinberg, vicepresidente de políticas, salud pública y asuntos médicos de la División de Vacunas de Merck. “Esta es la primera vez que se comercializa un producto en EE.UU. y en un país elegible para GAVI durante el mismo año, y el proyecto avanza adecuadamente. Merck se ha comprometido con GAVI para que Rotateq pueda distribuirse en países en desarrollo a precio de costo” dijo Feinberg.

La vigilancia se está haciendo a través de redes. Desde que se creó, la Red de Vigilancia de Rotavirus en Asia ha generado y diseminado información muy importante sobre el número de niños con diarrea por rotavirus que se admiten en el hospital, así como sobre la epidemiología y los aspectos clínicos de la infección por rotavirus y la diversidad de cepas que están circulando. Hay redes de vigilancia en todas las regiones de la OMS, con el apoyo técnico y financiero de la OMS, además está el Programa de Vacuna por Rotavirus de PATH, y el CDC.

La vigilancia consiste en identificar y caracterizar los diferentes genotipos del virus que se encuentran circulando en las diferentes regiones y en diferentes momentos, explicó el Dr. Duncan Steele del departamento de vacunas de la OMS, y además dijo “Es importante saber si las vacunas son igual de efectivas frente a diferentes tipos de rotavirus y en diferentes poblaciones pediátricas de regiones diferentes.”

El profesor Lau Yu-lung, investigador principal de un ensayo clínico de GSK que se está llevando a cabo en Asia dijo que es esencial probar la efectividad de las vacunas en

partes de Asia y África. “Hay incertidumbre sobre si la vacuna es efectiva en algunas poblaciones de Asia, porque Asia es muy heterogénea en términos de desarrollo económico y composición genética” dijo Lau, jefe de departamento de pediatría y medicina para adolescentes de la escuela de medicina Li Ka Shing de la Universidad de Hong Kong.

No hay duda de que la infección por rotavirus es un problema de salud pública para las comunidades ricas y para las pobres, y que la disponibilidad de vacunas seguras y efectivas es un paso importante en el control de la infección y en la prevención de las muertes por diarrea. Rani, de la Región del Pacífico Occidental de la OMS, dijo que las vacunas deben utilizarse junto con otros métodos para

reducir las diarreas infantiles. “Tenemos que contener las diarreas por otras causas” “Las vacunas tienen que formar parte de un programa integrado de manejo de la enfermedad infantil que incluye la promoción del lavado de las manos, el uso de la rehidratación oral, la lactancia exclusiva, y el entrenamiento de los profesionales en el manejo de este tipo de problemas.”

*Nota de los editores:* Se recomienda ver “Las vacunas contra el rotavirus”, una revisión de Prescribe que analiza la seguridad de estas vacunas y su impacto en la mortalidad, hospitalización y otras complicaciones de la diarrea aguda. También discute el tipo de vacuna y a qué niños debe aplicarse. Boletín Fármacos tradujo el artículo y está disponible en la Sección Advierten de este número.

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

### **Diccionario Terminológico de las Ciencias Farmacéuticas. Inglés-Español**

Alcaraz Varo Enrique, Alfonso Domínguez-Gil Hurlé, Enrique Alcaraz y Raquel Martínez  
Año: 2007, Páginas: 1.088; Precio: €59, Editorial: Ariel

El Diccionario Terminológico de Ciencias Farmacéuticas de la Real Academia Nacional de Farmacia consta de dos partes. La primera (inglés-español) tiene unos 15.000 términos, y la segunda (español-inglés), más de 13.000.

### **Glossaire des vigilances (Glosario de Vigilancia)**

Comité de coordination des vigilance des produits de santé / Afssaps

Año: 2007, Idioma: Francés, Páginas: 19

Disponible en:

[http://afssaps.sante.fr/pdf/5/glossaire\\_vigilances.htm](http://afssaps.sante.fr/pdf/5/glossaire_vigilances.htm)

### **Thesaurus des interactions médicamenteuses**

(Información sobre Interacciones Farmacológicas)

Afssaps

Año: 2007, Idioma: Francés, Páginas: 176

Disponible en: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/iam/indiam.htm>

### **Intervenciones Farmacéuticas. Programa de Consulta y Dispensación Activa para la Oficina de Farmacia**

Armendáriz E et al. / Colegio Oficial de Farmacéuticos de Navarra

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 316

Disponible en: <http://www.cof->

[navarra.com/archivos/publicaciones/](http://www.cof-navarra.com/archivos/publicaciones/)

Esta obra recoge los resultados prácticos del Programa de Consulta Farmacéutica y Dispensación Activa, puesto en marcha en 2002 por el Colegio de Farmacéuticos de Navarra, ha sido patrocinada por laboratorios Pfizer y avalada por la Fundación Pharmaceutical Care.

Durante los últimos cuatro años, los boticarios navarros han registrado más de 1.300 intervenciones farmacéuticas, entre las que aparecen casos tan reales como, por ejemplo, la pérdida o ganancia de peso relacionada con los antidepresivos, la educación sanitaria a las usuarias de anticonceptivos cuando precisan un antibiótico o el uso de valeriana durante el embarazo y la lactancia. El libro recopila las 119 intervenciones farmacéuticas más interesantes entre las registradas, acompañadas de una revisión bibliográfica.

Entre otros, el Programa tenía como objetivos implicar al mayor número posible de farmacéuticos en el desarrollo de la Atención Farmacéutica y analizar los problemas relacionados con el uso de los distintos grupos terapéuticos y sus causas, para poder establecer pautas de actuación que solucionen o prevengan dichos problemas.

### **WorldWideScience**

[www.worldwidescience.org](http://www.worldwidescience.org)

Portal científico que permite acceder de forma gratuita a información acerca de investigación internacional. Creado por la Biblioteca Británica y del Departamento de Energía de EE.UU. junto con organizaciones de varios países.

El sitio web permite buscar al mismo tiempo, en numerosos portales científicos. Alemania, Dinamarca, Francia, los Países Bajos, Japón, Australia, Canadá y Brasil han cooperado en la elaboración de este portal. Así, cada país participante publica las fuentes científicas que lo conforman.

### **Medicines Information Centre (MIC)**

[www.mic.uct.ac.za](http://www.mic.uct.ac.za)

Instituto de la División de Farmacología, del Departamento de Medicina de la Universidad de Cape Town. El MIC se dedica a brindar información actualizada y elaborada en colaboración de un equipo multidisciplinar.

**British National Formulary, 54ª edición (Formulario Nacional Británico)**

Año: 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 944, Precio: €50

Compilado con la ayuda de expertos clínicos el Formulario es una guía actualizada para la prescripción, dispensación y administración de medicamentos. Presenta información detallada sobre los medicamentos que se prescriben en el Reino Unido, con especial referencia a sus usos, contraindicaciones, precauciones que se deben tener en cuenta, efectos secundarios, dosis y costos relativos. El Formulario se actualiza cada seis meses y refleja la mejor práctica actual así como las directrices legales y profesionales relacionadas con el uso de los medicamentos. Está dirigido a los prescriptores del Sistema Nacional de Salud del Reino Unido y también a los farmacéuticos, enfermeras y otros profesionales de la salud.

**Informe del Grupo de trabajo en plantas medicinales. II Reunión**

OPS/ RED PARF

Año: 2006, Idioma: Castellano, Páginas: 11

Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/ad/ths/ev/PM-IIReunion-Spanish-Marzo06.pdf>

Resumen de la reunión en Brasil del Grupo de Trabajo OPS en Plantas Medicinales sobre la experiencia panamericana en el tema y la regulación existente en nuestros países.

**Guía Terapéutica en Atención Primaria Basada en la Evidencia de semFYC – 3ª edición**

<http://www.guiaterapeutica.net>

La Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC), como una forma de dar a conocer la nueva edición de la guía, permitirá que, durante el tiempo que dure su proceso de impresión, puedan leerse libremente (sin necesidad de registrarse) todos los contenidos, excepto la información que engloban dentro del apartado de *Preliminares*: las páginas iniciales de autores-consultores-revisor-agradecimientos-etc.

**¿Cómo investigar el uso de medicamentos por parte de los consumidores?**

Año: 2007, Idioma: Castellano, Páginas: 105

Anita Hardon, Catherine Hodgkin and Daphne Fresle / OMS

Disponible en:

[http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO\\_EDM\\_PAR04.2SP.pdf](http://www.who.int/entity/medicines/publications/WHO_EDM_PAR04.2SP.pdf)

**Master en Atención Farmacéutica Integral (MAFI)**

La Universidad de Barcelona (UB) anuncia que ha realizado algunos cambios en el Master. Se ha incorporado el Programa Errores de Medicación. (EDEMED). A su vez la Universidad dicta cursos más cortos y monográficos.

Se pueden consultar en las direcciones:

<http://www.il3.ub.edu/es/detail/course/188.html> (Master AFI)

<http://www.il3.ub.edu/es/detail/course/187.html> (Posgrado AFI)

## Revista de revistas

**Proyecto diagnóstico de farmacias hospitalarias en Brasil: Una propuesta de clasificación de los servicios**

Traducido por Boletín Fármacos de: Messeder A et al., Projeto Diagnóstico da Farmácia Hospitalar no Brasil: uma proposta de hierarquização dos serviços, *Cad Saúde Pública* 2007;23(4):835-844.

Este trabajo tiene como objetivo desarrollar una metodología para clasificar a los hospitales según el desempeño de sus servicios de farmacia hospitalaria, utilizando indicadores de estructura y proceso. El método empleado considera la influencia del contexto hospitalario en el desempeño de los servicios y la interdependencia de las actividades. Se construyeron algoritmos de actividades para diferentes niveles de complejidad hospitalaria, considerando puntuaciones diferenciales para las actividades centrales de la farmacia y las otras actividades, de acuerdo con el nivel de atención y complejidad del hospital donde se provee el servicio. Se atribuyeron pesos diferenciales a los diferentes componentes, para indicar que algunos componentes tienen mayor influencia en el desempeño del servicio. La aplicación de esta clasificación a los servicios hospitalarios permitió determinar los hospitales que presentaron mejor y peor desempeño de los servicios.

Utilizando las categorías de desempeño bueno, regular e insuficiente, ninguno de los servicios de farmacia hospitalaria, independientemente del nivel de complejidad del hospital, obtuvo la clasificación de bueno, y más del 50% de los servicios se clasificaron como insuficientes.

**Evaluación de las farmacias virtuales brasileñas**

Traducido por Boletín Fármacos de: Gondim A, Falcao C, Evaluation of Brazilian online pharmacies, *Rev Saúde Pública* 2007;41(2):297-300.

El creciente número de usuarios de internet desencadenó un aumento en la búsqueda de servicios de farmacias virtuales brasileñas. Con el objeto de evaluar la validez de la información publicada en esos sitios Web, se realizó un estudio descriptivo de 18 farmacias virtuales. Se incluyeron aspectos legales, accesibilidad, fuentes de información y publicidad de medicamentos. Se verificó que 15 farmacias no tenían autorización de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA); 17 comercializaban medicamentos sin registro, especialmente fitoterápicos, y no disponían de información relativa a reacciones adversas o las alertas y

recomendaciones sanitarias de ANVISA. Debido a que el control sanitario y la comercialización de medicamentos en farmacias virtuales brasileñas todavía no está regulado por los órganos gubernamentales competentes, estos problemas de las farmacias web pueden poner en riesgo la salud de los usuarios.

#### **Servicios de farmacia comunitaria en Portugal**

Traducido por Enrique Muñoz Soler: Costa S et al., Community Pharmacy Services in Portugal, *Ann Pharmacother* 2006;40:2228-2234.

*Objetivo:* Describir el funcionamiento de las farmacias comunitarias en Portugal y resumir las futuras tendencias de los servicios de farmacia comunitarios.

*Hallazgos:* El marco legal para la apertura de farmacias incluye criterios geográficos y demográficos y todos los propietarios de farmacias tienen que ser farmacéuticos. Desde 1975, los propietarios de farmacias han formado parte de una asociación cuyo objetivo era desarrollar los servicios farmacéuticos. El primer éxito fue asegurar la sustentabilidad económica de las farmacias; el siguiente fue la inversión en software informático, tecnologías de la comunicación, y la modernización de la arquitectura de las farmacias. A continuación, los servicios profesionales se acompañaron de mediciones de diagnóstico inmediato, gestión de excedentes de fármacos, y servicios de intercambio de agujas. Posteriormente se introdujo el programa de sustitución de la metadona. Por último, se implementaron servicios más extensos e importantes como el manejo de la enfermedad o los programas de salud farmacéuticos.

*Discusión:* Todas las farmacias son independientes, lo que significa que la decisión de proporcionar diferentes tipos de servicios y la extensión de los mismos varía de una farmacia a otra. Cambios políticos recientes han reforzado la necesidad de implementar las estrategias definidas con anterioridad, como expandir el alcance tradicional del negocio de las farmacias a un rango más amplio de servicios de salud.

*Conclusiones:* Los logros alcanzados y las estrategias utilizadas reflejan un alto nivel de organización y unidad entre las farmacias portuguesas. Desde una perspectiva global, las farmacias se han reorganizado a sí mismas para poder competir contra otros posibles agentes y se preparan para expandir el alcance de su intervención.

#### **Cuidados farmacéuticos en farmacias comunitarias: Práctica e investigación en Dinamarca**

Basado en la traducción de Wilma M Guzmán-Santos de: Herborg H et al., Pharmaceutical Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Denmark, *Ann Pharmacother* 2007;41:681-689.

*Objetivo:* Evaluar el estado actual de la farmacia comunitaria en Dinamarca por lo que respecta a la práctica e investigación, y discutir la tendencia futura.

*Hallazgos:* Dinamarca tiene un sistema de bienestar social que provee cuidados de salud, servicio social y jubilación. El cuidado médico y quirúrgico es gratis. Los gastos en medicamentos que precisan prescripción son reembolsables en un promedio de 56%. Las farmacias comunitarias son privadas, pero las autoridades de salud regulan los precios de los medicamentos y el número de farmacias. Dinamarca tiene 322 farmacias o una por cada 16.700 habitantes. Todas las farmacias proveen medicamentos que precisan receta, medicamentos de venta libre, ofrecen consejos sobre el uso de medicamentos y dosificación, sustitución de genérico y administran un registro individual de reembolsos. Con excepción de las preparaciones simples, el resto de las preparaciones magistrales están centralizadas en tres farmacias. Muchas farmacias ofrecen el servicio de medir los niveles de glucosa y colesterol, presión sanguínea y en un 60% de las farmacias se enseña el uso de los inhaladores; y reciben reembolso por estos servicios. Las universidades y Pharmakon A/S, cuyo dueño es la Asociación Farmacéutica de Dinamarca tienen una experiencia sólida en la investigación de la práctica farmacéutica.

*Discusión:* En Dinamarca, se da importancia a todos los servicios adicionales a la dispensación. Los reembolsos de las actividades profesionales se obtienen del nivel nacional y de las autoridades financieras de tipo local. La tendencia en la investigación se enfoca en los cuidados que prestan los diferentes profesionales de la salud, trabajando en forma colaborativa, el desarrollo de los servicios adicionales y en la documentación del valor de los servicios de farmacias de comunidad; así como, formas de perfeccionar los servicios y fortalecer su implementación.

*Conclusión:* Dinamarca tiene pocas farmacias de comunidad pero son grandes, y cuenta con una amplia y larga tradición de investigación y desarrollo que ha resultado en algunos servicios bien documentados. Sin embargo, no se reembolsan todos los servicios y el que se consiga su pago es todavía un reto.

#### **Provisión de servicios de salud a los pacientes en las farmacias comunitarias: Práctica e investigación en Finlandia**

Traducido por Boletín Fármacos de: Bell JS et al., Providing Patient Care in Community Pharmacies: Practice and Research in Finland, *Ann Pharmacother* 2007;41:1039-1046.

*Objetivo:* Describir la provisión de servicios de salud a los pacientes en farmacias comunitarias en Finlandia.

*Hallazgos:* La red de 799 farmacias comunitarias finlandesa dispensó 42.1 millones de prescripciones en 2005. En 1983, una ley promovió el asesoramiento sobre medicamentos en las farmacias. Desde 2000 se han observado mejoras mensurables en los índices de asesoramiento sobre medicación por los farmacéuticos. Las iniciativas nacionales

a largo plazo de las prácticas de la farmacia comenzaron con las preguntas de la OMS del Foro de EuroPharm que preguntaba por su campaña de medicamentos a partir de 1993 a 1996. Esto fue seguido por el proyecto de Información Modificada Especialmente para el Beneficio de los Pacientes de Farmacias Comunitarias. Desde los años 90, las farmacias finlandesas han participado activamente en programas nacionales de salud pública, inicialmente en las áreas de asma y de diabetes, y más recientemente en el tratamiento y la prevención de enfermedades cardíacas. La dispensación de dosis automatizada y prescripción electrónica están en proceso de amplia difusión e implementación. Recientemente se ha anunciado un proyecto multidisciplinario nacional para mejorar el uso de medicamentos en ancianos y se está investigando sobre este tema.

*Discusión:* La investigación se ha centrado en mejorar la calidad de cuidados a los pacientes como prioridad estratégica en farmacias comunitarias. El desarrollo de los servicios de las farmacias de la comunidad en Finlandia ha sido caracterizado por una colaboración fuerte entre asociaciones profesionales, departamentos universitarios de farmacia social, centros de la formación permanente, y farmacéuticos practicantes.

*Conclusiones:* La puesta en práctica de los nuevos servicios de salud a pacientes ha requerido acciones a largo plazo, sistemáticas, y bien coordinadas en los niveles locales y nacionales. Los servicios futuros intentarán promover la calidad del uso de la medicación y asegurarse de que los precios crecientes no limiten el acceso a los medicamentos de todos los residentes finlandeses.

#### **Prescripción suplementaria: Primeras experiencias de farmacéuticos en Gran Bretaña**

Basado en la traducción de Mirza Martínez de: George J et al., Supplementary Prescribing: Early Experiences of Pharmacists in Great Britain, *Ann Pharmacother* 2006;40:1843-1850.

*Contexto:* Los farmacéuticos en Gran Bretaña están autorizados a ser prescriptores dependientes. La prescripción dependiente es el resultado de una colaboración voluntaria entre un prescriptor independiente, como el médico o dentista, y un prescriptor dependiente, que acuerdan implantar planes de manejo clínicos y específicos para pacientes con el consentimiento de los mismos. Esta práctica se conoce como prescripción suplementaria. La misma se puede llevar a cabo después de que el farmacéutico ha recibido adiestramiento formal en una institución de educación superior y ha completado un período de “adiestramiento en servicio” según el programa curricular de la Real Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña (RPSGB). Para poder ser prescriptor dependiente es necesario un plan de manejo clínico escrito o electrónico que especifique los casos particulares que pueden manejarse mediante prescripción suplementaria.

*Objetivos:* El objetivo principal del estudio es describir las características demográficas de los farmacéuticos con

autorización para emitir prescripciones suplementarias. Los objetivos secundarios son explorar las experiencias iniciales de los farmacéuticos que llevan a cabo prescripción suplementaria y sus percepciones sobre el curso de prescripción suplementaria.

*Métodos:* Se envió un cuestionario por correo a todos los farmacéuticos de la RPSGB que estaban autorizados a prescribir (n = 518, en junio de 2005). Las variables que precedían el inicio de la práctica de prescripción suplementaria se identificaron en análisis univariable y las variables significativas se comprobaron utilizando análisis multivariable.

*Resultados:* Respondieron 401 (82%) farmacéuticos. La mayoría eran mujeres (270, 67%), con más de 20 años de experiencia como farmacéuticas (123, 31%), trabajaban en hospitales (160, 40%) con especialidad en condiciones cardiovasculares (143, 36%). La mediana de la percepción de satisfacción por el curso, en la escala de 3-15 (más baja-más alta), fue de 10. De los que respondieron, 195 (49%) informaron que estaban practicando la prescripción suplementaria y 154 (79%) indicaron que habían escrito una prescripción de este tipo. Noventa (58%) de las primeras prescripciones se escribieron en atención primaria. El mayor beneficio de la prescripción suplementaria fue el mejor manejo del paciente (139, 71%) y la mayor barrera para implantar la prescripción suplementaria se relacionaba con el financiamiento (71, 36%). La razón más importante para no comenzar el programa de prescripción suplementaria fue la falta de reconocimiento organizacional (37, 18%). Las variables independientes para predecir el inicio de la práctica de prescripción suplementaria fueron: el mayor tiempo transcurrido desde que se registró como prescriptor ( $p < 0.001$ ), la confianza en la capacidad de prescribir ( $p < 0.001$ ), el practicar en un escenario que no es farmacia de comunidad ( $p = 0.001$ ), y el haber recibido adiestramiento en condiciones cardiovasculares o múltiples condiciones mientras cursaba el periodo de adiestramiento en servicio ( $p = 0.005$ ).

*Conclusiones:* El programa de prescripción suplementaria con farmacéuticos se está implantando adecuadamente en Gran Bretaña. Los farmacéuticos prescriptores perciben que el programa es beneficioso para los pacientes y para ellos mismos. Los farmacéuticos necesitan más apoyo en términos de infraestructura y la integración en el equipo de cuidado de salud para poder eliminar algunas de las barreras en la implantación del programa de prescripción suplementaria.

#### **Provisión de servicios de salud a los pacientes en las farmacias comunitarias del Reino Unido: Política, práctica, e investigación**

Traducido por Juan del Arco de: Noyce PR, Providing Patient Care Through Community Pharmacies in the UK: Policy, Practice, and Research, *Ann Pharmacother* 2007;41:861-868.

*Nota de los editores:* El resumen de este artículo se puede consultar en la Sección regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

**Políticas de medicamentos genéricos en Australia: Una visión general de su impacto en la economía y en la práctica de la farmacia comunitaria**

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Beecroft GJ, Generis drug policy in Australia: an overview of economic and practice implications for Australian Community Pharmacy, *Australia and New Zealand Health Policy* 2007;4(7).

Artículo disponible en:

<http://www.anzhealthpolicy.com/content/4/1/7>

*Nota de los editores:* El resumen de este artículo se puede consultar en la Sección regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

**¿Qué intervenciones pueden emplear los farmacéuticos para impactar en las prácticas prescriptivas de los profesionales de la salud?**

Grindrod KA et al., What Interventions Should Pharmacists Employ to Impact Health Practitioners' Prescribing Practices?, *Ann Pharmacother* 2006;40:1546-1557.

*Objetivo:* Determinar las intervenciones de los farmacéuticos que influyen en las prácticas prescriptivas de los profesionales de la salud. En segundo lugar, explorar diferencias en la complejidad de la intervención, el entorno, la sustentabilidad, costo-efectividad, e impacto sobre el paciente.

*Fuentes de datos:* Se llevó a cabo una búsqueda de revisiones sistemáticas en inglés en MEDLINE, CINAHL, EMBASE, y en la Biblioteca Cochrane desde el día de ingreso a la base de datos hasta julio de 2005, usando términos de búsqueda de acuerdo con recomendaciones de Cochrane.

*Selección de estudios:* Se requirió que las revisiones incluidas reportaran claramente una estrategia de búsqueda, criterios de inclusión/exclusión, criterios de evaluación de literatura, métodos para sintetizar o resumir información, y referencias.

*Extracción de datos:* Dos revisores identificaron independientemente los estudios para inclusión, evaluaron la calidad de los estudios, y extrajeron la información pertinente. Las intervenciones fueron clasificadas como consistentemente efectivas, inconsistentemente efectivas, y de efectividad incierta.

*Síntesis:* Treinta y cuatro de 4.585 títulos revisados cumplieron con los criterios de inclusión. Las puntuaciones de calidad fluctuaron entre 70% y 100%. Las intervenciones que fueron consistentemente efectivas incluyeron recordatorios (manuales y computadorizados), auditorías y retroalimentación, visitas educativas a prescriptores e intervenciones mediadas por pacientes. Las intervenciones inconsistentemente efectivas incluyeron sistemas de apoyo para la toma de decisiones computadorizada y reuniones educativas. Se demostró que las intervenciones multifacéticas fueron consistentemente más eficaces que las intervenciones únicas. Las limitaciones de los datos

impidieron hacer una exploración de los efectos de las intervenciones en diferentes entornos, medir la sustentabilidad del efecto, costo-efectividad, y resultados clínicos en pacientes.

*Conclusiones:* Las intervenciones que son más efectivas para impactar en la práctica prescriptiva incluyen: auditoría y retroalimentación, recordatorios, visitas educativas a los prescriptores, e intervenciones mediadas por pacientes. Para maximizar el impacto, los esfuerzos de los farmacéuticos deben enfocarse en estos tipos de intervención, en lugar de descansar primariamente en educación pasiva o disseminación de guías.

**Recomendaciones escritas versus orales realizadas por estudiantes de farmacia durante sus rotaciones de medicina interna**

Basado en la traducción de Homero A Monsanto: Pound MW and Millar SM, Written Versus Oral Recommendations Made by Pharmacy Students During Internal Medicine Rotations, *Ann Pharmacother* 2007;41:772-776.

*Contexto:* Los estudiantes de farmacia utilizan una variedad de métodos para hacer recomendaciones a los médicos sobre la farmacoterapia de los pacientes durante las rotaciones clínicas. Cuando se estudian individualmente, las tasas de aceptación de las recomendaciones orales o escritas fluctúan entre 64 y 95%.

*Objetivo:* El propósito de este estudio es comparar las tasas de aceptación de las recomendaciones escritas con las recomendaciones orales que hacen los estudiantes de farmacia durante sus rotaciones de medicina interna (MI).

*Métodos:* Estudiantes de cuarto año de farmacia, que se encontraban realizando rotaciones de MI, hicieron recomendaciones orales o escritas a los médicos de un centro médico comunitario. El estudio se realizó entre los meses de noviembre de 2005 y abril 2006 (con excepción del mes de diciembre). En una hoja de recolección de datos se documentaron el tipo de recomendaciones y los resultados de la intervención de los estudiantes. La medida principal de impacto fue la diferencia entre la tasa de aceptación de las recomendaciones escritas y la tasa de aceptación de las recomendaciones orales. Las medidas secundarias incluían una comparación entre los tipos de recomendación y sus tasas de aceptación. Además, se determinó la tasa de aceptación de intervenciones fundamentadas en medicina basada en evidencia (EBM).

*Resultados:* Diez estudiantes de farmacia realizaron un total de 625 recomendaciones durante el período de 5 meses. De estas, 47,5% fueron orales. Un total de 82,8% de las recomendaciones orales fueron aceptadas, en comparación con un 54,2% de las recomendaciones escritas ( $p < 0.0001$ ). Más del 90% del total de las recomendaciones estaban relacionadas con los medicamentos, y los médicos aceptaron el 68% de ellas. La mayoría de las recomendaciones relacionadas a medicamentos fueron por indicaciones de uso (42,7%), dosis inadecuada (17,2%), ruta no adecuada (11,3%), medicamento no adecuado (8,5%) y duplicación de

terapia (6,5%). Las intervenciones restantes estuvieron relacionadas con las pruebas de laboratorios (6,4%), y con solicitudes de información de medicamentos (3,2%). Un total de 227 (36,3%) recomendaciones se basaban en guías de EBM y tuvieron una tasa de aceptación de 67,8%.

**Conclusiones:** Las recomendaciones realizadas por estudiantes de farmacia fueron relativamente bien recibidas por los médicos de MI. Las recomendaciones que se hacen oralmente tienen una tasa de aceptación significativamente mayor que las recomendaciones escritas. La alta tasa de aceptación puede tener un impacto positivo en la atención a pacientes.

### **Conocimiento e información sobre los medicamentos genéricos que tiene una población ambulatoria en Recife, Pernambuco, Brasil**

Traducido por Boletín Fármacos de: Rocha C et al., Levantamento de dados sobre o conhecimento e informação acerca dos medicamentos genéricos em uma população de pacientes do serviço de saúde ambulatorial do Recife, Pernambuco, Brasil, *Cad Saúde Pública* 2007;23(5):1141-1150.

La ley brasileña n° 9.787/99 regula los medicamentos genéricos, incluye normas para el registro y prevé el incremento del acceso de la población a medicamentos seguros, eficaces, con calidad y a bajo costo. Cuatro años después de haber introducido los medicamentos genéricos en Brasil, quisimos verificar el conocimiento y la información sobre los genéricos que tienen los usuarios de servicios públicos de atención ambulatoria en Recife, Pernambuco. En el año 2002 se aplicó un cuestionario preelaborado. De los entrevistados 76,1% eran mujeres, 95,7% habían oído hablar de los medicamentos genéricos, el 68,1% conocían la definición y 91,5% podían identificar a los medicamentos genéricos. Se concluye que las medidas gubernamentales para promocionar las propiedades y las ventajas de estos fármacos han alcanzado a la mayor parte de la población

### **Aspectos de los procesos de prescripción y dispensación de medicamentos desde la perspectiva del paciente:**

#### **Estudio de base poblacional en Fortaleza, Ceará, Brasil**

Traducido por Boletín Fármacos de: Arrais P et al., Aspectos dos processos de prescrição e dispensação de medicamentos na percepção do paciente: estudo de base populacional em Fortaleza, Ceará, Brasil, *Cad Saúde Pública* 2007;23(4):927-937.

El objetivo de este estudio fue analizar, desde el punto de vista de los pacientes, algunos aspectos de la relación médico-paciente y dispensador-paciente, durante el momento de prescribir y de dispensar el medicamento. Se trata de un estudio de base poblacional realizado en Fortaleza (Ceará, Brasil), en el cual se entrevistaron 957 personas y se obtuvieron 904 respuestas sobre la última consulta médica y 831 sobre la última dispensación. La información recogida refleja aspectos de la interacción entre

los profesionales y los pacientes, incluyendo el tipo de preguntas y la información que se comparte para mejorar la selección y el consumo de los medicamentos. En la elección del medicamento el médico deja de preguntar sobre alergias medicamentosas en un 65% de las consultas, en el 64,1% de los casos tampoco pregunta sobre el uso de otros medicamentos, y menosprecia, la mayor parte de las veces, la información sobre posibles reacciones adversas (73,3%) e interacciones medicamentosas (58,2%). En la dispensación del medicamento, la situación es aún más grave, pues la mayor parte de las veces el medicamento lo entrega el dependiente de la farmacia (57,1%). El estudio sugiere que la calidad de la atención médica y farmacéutica es baja, y el paciente tiene una postura apática durante el proceso de prescripción, dispensación y uso racional de los medicamentos.

### **Intercambiabilidad de medicamentos: Abordaje clínico y punto de vista del consumidor**

Traducido por Boletín Fármacos de: Rumel D et al., Intercambiabilidade de medicamentos: abordagem clínica e o ponto de vista do consumidor, *Rev Saúde Pública* 2006;40(5):921-927.

El objetivo de este trabajo es ofrecer a los prescriptores de medicamentos información que les ayude a construir una lista racional de medicamentos para sus pacientes, y para ello nos basamos en la experiencia de regulación de la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA).

La construcción racional de un listado de medicamentos que tenga en cuenta las necesidades del paciente y que conste de medicamentos seguros, disponibles, y con el mejor costo/beneficio se basa en la tríada: seguridad, eficacia y calidad. Sin embargo, en la práctica diaria, la efectividad del medicamento es lo que más influye en el prescriptor, quién también debería considerar criterios que influyen en la adhesión al tratamiento como son la toxicidad relativa, la conveniencia de su administración, el costo y la experiencia de uso. La entrada al mercado de nuevas moléculas para los mismos fines terapéuticos suele ir acompañada de mucha publicidad, y esto interfiere con el proceso de decisión del prescriptor. Las bonificaciones que la industria entrega a las farmacias por la venta de sus medicamentos también repercuten en las decisiones de compra de los pacientes. La variabilidad biológica de los seres humanos y la falta de igualdad absoluta entre medicamentos de la misma clase terapéutica y los genéricos, influye en la conformación de la lista de medicamentos de cada prescriptor, la cual debe incluir medicamentos de primera y segunda elección. El desconocimiento de esta discusión por parte de los prescriptores es un problema de salud pública.

### **Impacto del Programa de Educación Continua en intervenciones de Farmacéuticos Comunitarios y el uso de medicación para el asma: Un estudio piloto**

Basado en la traducción de Annette Pérez de: Rouleau R et al., Impact of a Continuing Education Program on Community Pharmacists' Interventions and Asthma

Medication Use: A Pilot Study, *Ann Pharmacother* 2007;41:574-580.

*Contexto:* La participación de los farmacéuticos en programas de educación continuada podría contribuir a que estuvieran mejor preparados para contribuir al mejoramiento del manejo de asma.

*Objetivos:* Se trata de un estudio piloto que evalúa el impacto de la educación continuada de los farmacéuticos comunitarios sobre sus niveles de conocimiento sobre el asma, la frecuencia de sus intervenciones, y las tasas de uso apropiado de los medicamentos para asma.

*Método:* Se invitó a farmacéuticos comunitarios a participar en un programa de educación continuada sobre asma. Aquellos que mostraron interés en el programa se distribuyeron entre el grupo control y el grupo experimental. El grupo experimental recibió la educación continuada al inicio del estudio, mientras que el grupo control no lo recibió hasta una vez finalizado el estudio. Se evaluó el conocimiento de ambos grupos antes de comenzar el estudio, y el conocimiento del grupo experimental se volvió a evaluar una vez concluido el programa de educación continuada. Además, a los farmacéuticos que habían participado en el programa se les solicitó que, durante un período de seis meses, documentaran sus intervenciones en un libro de entradas. El uso apropiado de los medicamentos se estimó revisando las solicitudes de pago de medicamentos de un subgrupo de pacientes cubiertos por el Plan de Medicamentos del Sistema Público de Québec.

*Resultados:* El conocimiento de los farmacéuticos mejoró tras el programa de educación continuada, pero el número de intervenciones reportadas por los farmacéuticos durante el período de seis meses posteriores a la finalización del programa fue bajo y no hubo diferencia entre los grupos (promedio de 3,04 en el grupo experimental y de 3,26 en el grupo control). El uso apropiado de medicamentos no mejoró con el programa de educación continuada.

*Conclusiones:* Este estudio demostró que este programa de educación continuada tiene poco impacto en el número de intervenciones que realizan los farmacéuticos comunitarios y en el uso apropiado de medicamentos para asma.

### **Tromboprofilaxis venosa inadecuada en pacientes hospitalizados**

Traducido por Boletín Fármacos de: Rocha A et al., Inadequação de tromboprofilaxia venosa em pacientes clínicos hospitalizado, *Rev Assoc Med Bras* 2006;52(6):441-446.

El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes hospitalizados es elevado y puede disminuirse con la utilización adecuada de profilaxis.

*Objetivo:* Evaluar la utilización y adecuación de la profilaxis de TEV en pacientes clínicos hospitalizados.

*Métodos:* Estudio de corte transversal, en pacientes hospitalizados por enfermedades clínicas en cuatro hospitales de Salvador (Brasil).

*Resultados:* Se evaluaron 226 pacientes, el 15,5% estaban ingresados en unidades de cuidados intensivos (UTIs), 79% tenían más de 40 años de edad y el 48% eran hombres. La mayoría (97%) presentaba por lo menos un factor de riesgo (FR) para TEV, el 79% tenía movilidad reducida y el 62% tenía como diagnóstico principal un factor de riesgo. De los 208 candidatos a profilaxis, solo el 54% la recibieron, el 44% recibió tratamiento con heparina no fraccionada (HNF), el 56% con heparina de bajo peso molecular (HBPM) y en dos pacientes se utilizaron métodos mecánicos. La tasa de utilización de profilaxis fue similar entre los hospitales privados y públicos (51% versus 49%), pero la HBPM predominó en los privados sin programas de residencia médica (97%) y la utilización de HNF fue más frecuente en hospitales públicos (86%). La HBPM se utilizó con mayor frecuencia en pacientes mayores de 40 años y en blancos que en negros o mulatos; y menos frecuentemente en pacientes con contraindicaciones para heparina. De los 112 pacientes que recibieron profilaxis, el 63% recibieron la dosis adecuada, con una gran diferencia entre los que recibieron la dosis adecuada de HBPM, que fue del 95,2%, y los que recibieron tratamiento con HNF, quienes solo recibieron la dosis adecuada en el 20,4% de los casos. La profilaxis para TEV fue adecuada en apenas el 33,6% (70/208) de los pacientes.

*Conclusión:* Los FR para TEV son frecuentes entre los pacientes hospitalizados por problemas clínicos. Existe amplia variabilidad en la calidad de la profilaxis que utilizan los hospitales públicos y privados. La HBPM se utiliza mejor que la HNF, pero solo una minoría de los pacientes clínicos hospitalizados y candidatos a profilaxis reciben la dosis adecuada.

### **Factores de riesgo gastrointestinal y uso de protectores gastrointestinales en pacientes que utilizan AINEs**

Traducido por Juan del Arco de: Harris CL et al., GI Risk Factors and Use of GI Protective Agents Among Patients Receiving Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, *Ann Pharmacother* 2006;40:1924-1931.

*Introducción:* Las características de los pacientes incrementan el riesgo de complicaciones gastrointestinales (GI) asociadas con los anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Los pacientes en riesgo pueden no recibir tratamiento protector, el cual podría mitigar el riesgo de complicaciones GI asociadas a los AINEs.

*Objetivo:* Nuestro objetivo fue: (1) evaluar el riesgo GI entre los pacientes tratados en un servicio de salud para militares y sus familiares (Veterans Affairs o VA) que reciben tratamiento con AINEs, (2) determinar hasta que punto los tratamientos se ajustan a las guías para disminuir el riesgo de complicaciones GI adoptadas por el VA, y (3) identificar los factores de riesgo asociados con el cumplimiento de lo establecido en esas guías.

**Métodos:** Utilizando las bases de datos de los centros médicos del VA se identificaron retrospectivamente los pacientes en tratamiento con AINEs; y se obtuvieron los datos de edad, historial de sangrado GI en los últimos 8 años, efectos adversos de AINEs a nivel GI, y diagnósticos e historial de medicación del último año. Se infirió el estado de salud a partir de los valores de índice de co-morbilidad de Charlson ajustado a la edad. Utilizando estos datos se calculó el riesgo de cada paciente de desarrollar complicaciones GI. Para los pacientes con riesgo significativo o importante se evaluó el cumplimiento de lo establecido en las guías del VA, y utilizando la regresión logística se identificaron los factores de riesgo asociados con su cumplimiento; además, para cada factor de riesgo se calculó la odds ratio ajustado (AOR) y los intervalos de confianza (IC) del 95%.

**Resultados:** Se identificaron 19.122 pacientes en tratamiento con AINEs. 1.161 (25,3%) de los 4.589 pacientes que presentaban un riesgo significativo y 356 (28,6%) de los 1.246 en riesgo importante de complicación GI recibieron una prescripción conforme con lo establecido en las guías. Los factores asociados con el cumplimiento de las guías ( $p=0.001$ ) entre los pacientes con riesgo significativo fueron la artritis reumatoide (AOR = 1,34, IC:1,13-1,58) y la presencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal (AOR = 1,53, IC:1,42-1,64). Para los pacientes con riesgo importante, los factores de riesgo asociados con el cumplimiento de las guías ( $p$  menor o igual que 0,031) fueron artritis reumatoide (AOR = 1,65, IC:1,37-1,98), uso concomitante de corticosteroides (AOR = 1,21, IC:1,02-1,43), hospitalización por problema gastrointestinal (AOR = 2,01, IC:1,57-2,59) y presencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal (AOR = 1,79, IC:1,47-2,18).

**Conclusiones:** Muchos pacientes en riesgo de sufrir problemas GI no reciben tratamientos conforme con las guías establecidas. Las intervenciones educacionales para mejorar la adhesión a las guías deberían resaltar los factores de riesgo de complicaciones GI.

#### **El efecto de la fortificación con ácido fólico en la reducción de defectos del tubo neural**

Traducido por Boletín Fármacos de: Santos L, Pereira M, The effect of folic acid fortification on the reduction of neural tube defects, *Cad Saúde Pública* 2007;23(1):17-24.

Los defectos del tubo neural son malformaciones que ocurren en las fases tempranas del desarrollo, incluyen la anencefalia y la espina bífida. El factor de riesgo más importante que se ha identificado hasta la fecha es la deficiencia de ácido fólico. Brasil tiene una de las prevalencias de defectos del tubo neural más altas del mundo. Encuestas sobre el consumo de ácido fólico realizadas a embarazadas brasileñas muestran que la ingesta es altamente deficitaria ( $< 0,6\text{mg/día}$ ). En el 2004, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) reglamentó la fortificación de las harinas de trigo y de maíz (0,15 mg/100g).

La Encuesta Nacional de Presupuesto indicó que la disponibilidad diaria promedio de productos elaborados con harina era de 106,1g (aportando 0,16mg/día de folatos). Sin embargo se detectó gran variabilidad entre las diferentes regiones del país; mientras en la región Sur la disponibilidad era de 144g/día, en el Norte y Centro-Oeste no llegaba a los 70g/día.

En 40 países se han adoptado estrategias obligatorias de fortificación de la harina, pero solo cuatro han evaluado su impacto. Todas las evaluaciones han documentado un impacto significativo en la reducción de la prevalencia de malformaciones del tubo neural, oscilando entre el 19 y 78%.

La fortificación de alimentos con ácido fólico es una intervención incuestionable en la prevención primaria. Los defectos del tubo neural deben considerarse como una “epidemia” que se puede prevenir.

#### **Revisión sistemática de la profilaxis con antibióticos en cesáreas**

Traducido por Boletín Fármacos de: Martins A, Krauss-Silva L, Systematic review of antibiotic prophylaxis in cesareans, *Cad Saúde Pública* 2006;22(12):2513-2526.

Este trabajo presenta los resultados de una revisión sistemática de la literatura para determinar el efecto de la profilaxis con antibióticos en las cesáreas. La revisión incluyó un examen detallado de la calidad del diseño, implementación y heterogeneidad clínica de los ensayos.

El metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo (27 estudios) estimó que la profilaxis tenía una eficacia de aproximadamente el 65% para las dos variables principales estudiadas: endometriosis e infección de la herida quirúrgica, correspondiendo a una disminución de la incidencia de 11% y 5%, respectivamente. Los análisis de sensibilidad mostraron efectos similares a los observados en el conjunto de los ensayos.

El subgrupo de 12 ensayos de cesáreas no electivas indicó que la profilaxis con antibióticos tenía un impacto positivo en ambas variables principales, correspondiendo a una disminución del 14% de los casos de endometritis y del 5% de la incidencia de infección de la herida quirúrgica.

En el grupo de cesáreas electivas (dos ensayos) la antibioticoterapia no aportó beneficios relevantes.

En referencia al número de dosis, no se pudo obtener información definitiva porque había problemas metodológicos y la muestra de mujeres era demasiado pequeña (tres ensayos).

Los ensayos en que se comparaban antimicrobianos (siete estudios) no evidenciaron diferencias de eficacia entre los dos esquemas analizados: cefalosporinas de primera y segunda generación.

### **Utilización de medicamentos en ancianos residentes en el área metropolitana de Belo Horizonte, un estudio de base poblacional**

Traducido por Boletín Fármacos de: Loyola Filho A et al., A population-based study on use of medication by the elderly in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, *Cad Saúde Pública* 2006;22(12):2657-2667

Este estudio tuvo como objetivo investigar el consumo de medicamentos y los factores asociados (sociodemográficos, condiciones de salud y uso de servicios de salud) en una muestra representativa de 1.598 personas de 60 o más años de edad, que residían en la región metropolitana de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. La variable dependiente fue el número de medicamentos consumidos durante las dos semanas precedentes al estudio. La prevalencia de uso de medicamentos fue de 72,1% y el promedio de medicamentos por persona fue de 2,18, predominando aquellos con acción sobre el sistema cardiovascular. El consumo de medicamentos presentó una asociación independiente con el sexo femenino, edad (80 o más años), haber visitado a un profesional médico, y con la presencia de una enfermedad crónica.

El consumo de mayor número de medicamentos (5 o más) se asoció al nivel de escolaridad (8 o más años, OR = 2,28) y al número de enfermedades crónicas (una, OR = 11,58; tres o más, OR = 145,87).

Los resultados de este trabajo muestran que el tipo de medicamento consumido y los factores asociados a este consumo fueron muy semejantes a los observados en otras poblaciones, sugiriendo que aún entre poblaciones diferentes existe una cierta uniformidad en el consumo y de sus determinantes.

### **Uso de medicamentos en niños de entre 11 y 13 años: Concordancia entre lo que dicen los padres y los niños**

Traducido por Juan F Feliú de: Andersen et al., Medicine Use Among 11- and 13-Year-Olds: Agreement Between Parents' Reports and Children's Self-Reports, *Ann Pharmacother* 2007;41:581-586.

*Objetivo:* Determinar la concordancia entre lo que dicen los padres y sus hijos sobre el uso de fármacos para 5 problemas frecuentes de salud y analizar los factores que pronostican el que estén en desacuerdo.

*Métodos:* Los investigadores usaron la encuesta de validación niño/padre del proyecto de investigación "Comportamiento de Salud en Niños de Edad Escolar." Trescientos noventa y tres niños daneses de 11 y 13 años y sus padres respondieron a cuestionarios idénticos. Se preguntó sobre el consumo, durante el último mes, de fármacos para el dolor de cabeza, el dolor de estómago, las dificultades para conciliar el sueño, el nerviosismo, y el asma.

*Resultados:* La proporción de concordancia entre lo que decían los padres y sus hijos fue menor en el caso de medicamentos para el dolor de cabeza (64,6%), pero fue

muy alto para las otras 4 dolencias (85,3%–91,8%). Los coeficientes "κ" simples fueron de moderados a buenos para el uso de fármacos para los dos tipos de dolor y asma (0,31–0,58), pero pobres para el uso de medicamentos para las dificultades para conciliar el sueño y para nerviosismo. Si el niño había experimentado una dolencia específica durante el último mes era más probable que reportase un uso más frecuente de fármacos que sus padres.

*Conclusiones:* Los autores concluyen que se puede confiar en lo que dicen los adolescentes–jóvenes sobre el uso de fármacos. Estos resultados son parecidos a los de otros estudios sobre la validez de la información de salud que proporcionan los niños. Además, los resultados sugieren que se puede preguntar a los niños cuando en estudios epidemiológicos se quiera categorizar a los niños en grupos que consumen y no consumen fármacos.

### **Comparando el uso de antibióticos en pediatría en Canadá y Dinamarca**

Traducido por Enrique Muñoz Soler de: Marra F et al., A Comparison of Antibiotic Use in Children Between Canada and Denmark, *Ann Pharmacother* 2007;41:659-666.

*Contexto:* Cuando hay una tasa alta de prescripciones de antibióticos en pacientes pediátricos aumenta el riesgo de que aumente la resistencia a los antibióticos en la comunidad. El seguimiento de las tasas de consumo de antibióticos y la comparación de las tasas de consumo entre varias jurisdicciones o países son métodos que ya están muy establecidos en Europa, pero que hasta hace poco no se habían utilizado en Canadá.

*Objetivo:* Comparar la tasa de prescripción de antibióticos en pediatría de Canadá y Dinamarca.

*Métodos:* Se obtuvo información sobre las prescripciones de antibióticos para niños menores de 15 años en British Columbia (BC), provincia de Canadá, y Dinamarca que fueron emitidas entre 1999 y 2003. Se analizaron las tendencias anuales de las tasas de prescripción de los diferentes antibióticos por cada mil niños menores de 15 años, y se estratificaron por grupos de edad (0–4, 5–9, 10–14 años). También se evaluaron las tendencias específicas de clase para las penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, sulfonamidas y trimetoprim, tetraciclinas, y fluoroquinolonas.

*Resultados:* Entre 1999 y 2003, la tasa general de prescripción en BC fue significativamente superior a la tasa danesa (valor de  $p < 0.0001$ ) y se observó esta tendencia en todos los estratos de edad. En 2003, la tasa de prescripción de BC fue el doble que la danesa, 608 frente a 385 prescripciones por cada mil niños. En ambos países, la mayoría de los antibióticos prescritos se correspondieron a la clase de las penicilinas (J01C). Sin embargo, en BC la mayoría de las penicilinas prescritas eran penicilinas de amplio espectro (83% en 2003), mientras que en Dinamarca el 34% de las penicilinas prescritas eran penicilinas de amplio espectro y el 56% eran penicilinas sensibles a la betalactamasa. En BC fue descendiendo el uso de

penicilinas (-4,5%), cefalosporinas (-5,5%), trimetoprim/sulfametoxazol (-36%), y tetraciclinas (-1,6%), mientras que en Dinamarca se incrementó el uso de penicilinas en un 11% y el resto de antibióticos permaneció estable. En BC se observó un incremento significativo del consumo de macrólidos, debido al uso de la claritromicina y la azitromicina; por el contrario, en Dinamarca descendió el consumo de macrólidos.

**Conclusiones:** En comparación con Dinamarca, la tasa de prescripciones de antibióticos pediátricos es muy superior en BC. Además, comparando con Dinamarca, en BC se ha producido un incremento significativo del uso de macrólidos, especialmente de los de segunda generación. Se necesitan más estudios para establecer los motivos que explican los diferentes patrones de prescripción de antibióticos en ambas jurisdicciones.

#### **Estudio prospectivo: Repuesta al tratamiento de los niños sudafricanos con neumonía severa según la edad, la existencia de enfermedad polimicrobiana y el estado VIH de la madre**

Traducido por Boletín Fármacos de: McNally LM et al., Effect of age, polymicrobial disease, and maternal HIV status on treatment response and cause of severe pneumonia in South African children: a prospective descriptive study, *The Lancet* 2007;369:1440-1451.

En SudÁfrica, la causa más importante de admisión hospitalaria pediátrica es la neumonía relacionada con el VIH. El objetivo de este estudio fue estudiar los factores predictores de las fallas de tratamiento y los motivos de la falla terapéutica entre los niños admitidos con neumonía severa en un hospital de Durban, Sudáfrica.

**Métodos:** Estudiamos a 358 niños entre 1 y 59 meses de edad que, según las definiciones de la OMS, presentaban neumonía severa o muy severa. Incluimos a los niños sin tener en cuenta si estaban o no infectados por el VIH y empezamos el tratamiento estándar con benzilpenicilina y gentamicina. Además todos los niños recibieron dosis elevadas de trimetoprim-sulfametoxazol. La medida de impacto más importante fue el fallo del tratamiento a las 48 horas.

**Resultados:** 242 (68%) de los niños estaban infectados por VIH, 41 (12%) habían estado expuestos al VIH pero no se habían infectado, y 75 (21%) no estaban infectados. Al hacer la regresión logística, los factores predictores fueron edad inferior a un año (cociente de posibilidades ajustado 6,38, 95% CI 2,72–14,91,  $p<0,0001$ ), enfermedad muy severa (2,47, 1,17–5,24,  $p=0,0181$ ), estatus VIH (infectados por VIH 10,3, 3,26–32,51; expuestos al VIH pero no infectados 6,02, 1,55–23,38;  $p=0,0003$ ), y enfermedad polimicrobiana (un solo organismo 2,06, 1,05–4,05; dos organismos 10,75, 4,38–26,36;  $p<0,0001$ ). El tratamiento falló en todos los niños infectados con tres organismos, y 72 de 110 fallos de tratamiento ocurrieron en niños infectados por dos microorganismos. Tres de los nueve niños expuestos pero no infectados por VIH y 29 de 74 VIH positivos, pero

ninguno de los no infectados, que no respondieron al tratamiento estaban infectados por *Pneumocystis jirovecii*.

**Interpretación:** Las recomendaciones de la OMS para el tratamiento de la neumonía severa y HIV son inadecuadas para los niños menores de un año, y necesitan ser revisadas, ya que tanto los niños infectados por VIH como los expuestos pero no infectados presentaron más fallas de tratamiento que los niños no infectados. La terapia falló en el 42% de los niños menores de un año durante las primeras 48 horas, y posteriormente en el 6% de los niños. Las guías están bien y son efectivas en los mayores de un año, independientemente de su estatus VIH. La enfermedad polimicrobiana es una causa importante de falla terapéutica. Hay que identificar métodos diagnósticos de bajo costo para ayudar a los clínicos.

#### **Prevalencia de anticuerpos contra sarampión, paperas y rubéola en niños en edad escolar antes y después de la vacunación con tres vacunas triples antivirales combinadas diferentes, Rio Grande do Sul, Brasil, 1996**

Traducido por Boletín Fármacos de: Santos B et al., A population-based study on use of medication by the elderly in Greater Metropolitan Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil, *Rev Panam Salud Pública*, 2006;20(5):299-306.

**Objetivo:** Se evaluó la seroprevalencia de anticuerpos para sarampión, paperas y rubéola en niños en edad escolar (6-12 años), antes y después de la administración de tres vacunas antivirales triples.

**Métodos:** En 1996, se recolectaron 692 muestras de sangre de niños de dos escuelas municipales de Rio Grande do Sul, Brasil, antes de que recibieran la vacunación, y 636 muestras entre 21 y 30 días después de la vacunación. Se investigó la seropositividad de anticuerpos de la clase IgG mediante un ensayo de inmunoabsorción enzimática tipo ELISA (sarampión y paperas con Enzygnost [Behring, Marburgo, Alemania] y rubéola con Rubenostika [Organon Teknica, Boxel, Países Bajos]). Las vacunas comparadas fueron: A: E-Zagreb, L-Zagreb y Wistar RA 27/3 (Tresivac); B: Moraten, J-Lynn y Wistar RA 27/3 (M-M-R II); y C: Schwarz, Urabe AM-9 y Wistar RA 27/3 (Trimovax).

**Resultados:** Antes de la vacunación, 79,2% (intervalo de confianza [IC] 95%: 76,0 a 82,2) de las muestras fueron positivas para sarampión, 69,4% (IC 95%: 65,8 a 72,8) para paperas y 55,4% (IC 95%: 51,6 a 59,2) para rubéola. Después de la vacunación con las vacunas A, B y C, la seropositividad fue de 100%, 99,5% y 100% respectivamente, para el sarampión; de 99,5%, 94,5% y 92,0% para las paperas; y de 92,6%, 92,3% y 88,6% para la rubéola.

**Conclusiones:** Alrededor de una quinta parte (20,8%) de los escolares que pudieran haber sido vacunados contra el sarampión a los 9 meses de edad tenían niveles de anticuerpos insuficientes para protegerlos del contagio. En la muestra de escolares sin vacunación previa contra paperas y rubéola se encontró una alta proporción de niños

susceptibles. Todas las vacunas fueron inmunogénicas, pero la vacuna A produjo una tasa de seroconversión de 99,5% para el componente de paperas, significativamente mayor que la de las otras dos vacunas ( $P < 0,01$ ).

#### **Interrupción temporal del tratamiento inmunosupresor y rechazo del trasplante renal: Experiencia de un centro en Venezuela**

Herrera J et al., *Rev Panam Salud Pública* 2006,20(5):338-340

En algunos países de América Latina, la interrupción del tratamiento cuando no se dispone de los medicamentos inmunosupresores puede causar la pérdida tardía del trasplante renal. Este estudio retrospectivo informa sobre la frecuencia y las consecuencias de la interrupción del tratamiento en un centro en Venezuela. Se entrevistaron 303 pacientes (181 de ellos del sexo masculino) a los que se había dado seguimiento durante más de un año después del trasplante renal, y se evaluaron sus historias clínicas. Ciento veinticuatro pacientes dijeron haber interrumpido el tratamiento durante más de 1 semana; en 107 casos (86,3%) el motivo fue no disponer de los medicamentos inmunosupresores en la institución (incumplimiento institucional) y el resto se debió a incumplimientos voluntarios. Los episodios de rechazo agudo fueron cerca de tres veces más frecuentes en los incumplidores voluntarios que en los incumplidores institucionales, probablemente porque el incumplimiento voluntario duró más ( $42,7 \pm 14,1$  días) que el institucional ( $18,5 \pm 11,2$  días;  $P < 0,001$ ). La pérdida del trasplante ocurrió en 63,6% (7/11) de los incumplimientos voluntarios y en 33,3% (10/30) de los incumplimientos institucionales. El incumplimiento institucional es una causa evitable de pérdida del órgano transplantado en algunos programas de trasplante en países en desarrollo.

#### **Ninguna diferencia en la evolución de la lepra entre los esquemas terapéuticos de 12 y 24 dosis: Un estudio preliminar**

Traducido por Boletín Fármacos de: Sales AM et al., Nenhuma diferença na evolução da hanseníase entre os esquemas terapêuticos de 12 versus 24 doses: um estudo preliminar, *Cad Saúde Pública* 2007;23(4):815-822.

Se realizó un estudio comparativo de dos grupos de pacientes leprosos multibacilares que recibían dos pautas de tratamiento diferentes: el grupo I recibía 12 dosis de poliquimioterapia (128 pacientes) y el grupo II recibía 24 dosis (85 pacientes). Para evaluar la efectividad de estas dos pautas de tratamiento se compararon los índices baciloscópicos iniciales y finales de los 213 pacientes. Todos los pacientes se evaluaron al inicio del tratamiento, a los 12 meses y a los 24 meses. Al final de los 24 meses, la reducción de los niveles bacilares y de las medias de los índices baciloscópicos fue semejante en los dos grupos. No hubo diferencia estadística en la frecuencia de reacciones adversas entre los dos esquemas terapéuticos.

#### **Efectos de la eritropoyetina humana recombinante en recién nacidos pretérmino con enfermedades infecciosas**

Traducido por Boletín Fármacos de: Aguiar I et al., Efeitos da eritropoetina recombinante humana em recém-nascidos pré-termo com doenças infecciosas, *Rev Assoc Med Bras* 2007;53(1):90-94.

*Objetivo:* Analizar los efectos de la eritropoyetina recombinante humana (rHuEpo) en recién nacidos pretérmino con enfermedades infecciosas graves.

*Métodos:* Se realizó un estudio controlado, no aleatorizado, en 34 recién nacidos con diagnóstico de patología infecciosa grave, peso al nacer igual o inferior a 1500 g, edad gestacional inferior a 35 semanas y estabilidad clínica. Los recién nacidos designados para el tratamiento con rHuEpo recibieron eritropoyetina  $\beta$  en dosis de 400 UI/kg, dos veces por semana, por vía subcutánea. Cuando los niveles de ferritina sérica fueron inferiores a 60 mcg/L, se inició una suplementación con hierro oral. El estudio fue realizado durante seis semanas o hasta que el paciente fuera dado de alta. Se evaluó la eritropoyesis, el número de transfusiones, el número de neutrófilos, el recuento de plaquetas y los episodios de infecciones durante el tratamiento con rHuEpo.

*Resultados:* Se observó un aumento significativo del número de reticulocitos en el grupo en tratamiento; pero no hubo impacto sobre el número y volumen de transfusiones. No se observaron alteraciones en el número de neutrófilos o plaquetas.

*Conclusión:* El uso de rHuEpo para tratar las enfermedades infecciosas en recién nacidos pretérmino, en dosis de 800 UI/Kg/semana, fue eficaz para inducir la eritropoyesis, sin que hubiera alteraciones significativas en el número de neutrófilos o plaquetas. Esta estrategia, asociada al control riguroso del volumen de sangre extraída para exámenes, podría ser beneficiosa en la prevención de la anemia en este grupo de pacientes.

#### **Retratamiento de la lepra: Un estudio caso-control**

Traducido por Boletín Fármacos de: Ximenes R et al., Retratamento de hanseníase: estudo de caso-controle, *Rev Saúde Pública* 2007;41(4):632-637.

*Objetivo:* Analizar los factores de riesgo para la necesidad de volver a tratar la lepra.

*Métodos:* Estudio de caso-control, realizado durante el año 2003, con pacientes de dos centros de referencia para el tratamiento de la lepra ubicadas en Recife, Pernambuco. El grupo de casos incluyó a pacientes retratados ( $n=155$ ) y se comparó con un grupo control de pacientes no retratados ( $n=155$ ) que tenían se habían diagnosticado en el mismo año y recibían tratamiento en la misma unidad de salud. Para evaluar las asociaciones se realizaron análisis uni y multivariados, y se calcularon los odds ratios, con sus respectivos intervalos de confianza de 95%.

*Resultados:* Los siguientes factores se asociaron con la necesidad de retratar (significancia estadística  $p < 0,05$ ):

reacción leprosa después del tratamiento (OR=2,3; IC 95%:1,18-4,83); índice bacilosκόpio final superior a 1 (OR=6,43; IC 95%:1,67-24,74); tratamiento con a monoterapia en base a sulfonas (OR=10; IC 95%: 0,01-0,78); existencia de otro portador de lepra en la vivienda (OR=2,2; IC 95%:0,24-0,85).

**Conclusiones:** Los resultados refuerzan el concepto de que el uso de la dapsona como monoterapia debe desaconsejarse y señalan la necesidad de seguir monitoreando a grupos específicos de pacientes después del alta terapéutica, dándoles un seguimiento clínico y de laboratorio periódico. Se recomienda la realización de nuevos estudios para explorar la asociación entre el índice bacilosκόpio final y la necesidad de volver a tratar.

### **El reto de cambiar la política nacional de los medicamentos contra la malaria a un tratamiento combinado con artemisina en Kenia**

Traducido por Boletín Fármacos de: Amin AA et al, The challenges of changing national malaria drug policy to artemisinin-based combinations in Kenya, *Malaria Journal* 2007;6(72).

Artículo disponible en:

<http://www.malariajournal.com/content/6/1/72>

**Nota de los editores:** El resumen de este artículo se puede consultar en la Sección regulación y Políticas de este número del Boletín Fármacos.

### **Control de la hipertensión arterial en una unidad básica de salud familiar**

Traducido por Boletín Fármacos de: Araujo J, Guimaraes A, Controle da hipertensão arterial em uma unidade de saúde da família, *Rev Saúde Pública* 2007;41(3):368-374.

**Objetivo:** Evaluar el impacto de la implementación de un programa de salud familiar sobre el control de la hipertensión arterial en una unidad básica de salud en El Salvador, Bahía.

**Métodos:** Se seleccionaron 135 pacientes con diagnóstico confirmado de hipertensión, 45 de cada equipo de unidad básica de salud, que hubieran iniciado tratamiento entre diciembre de 2003 y diciembre de 2004, y a quienes se les hubiera dado seguimiento hasta julio de 2005. Se comparó la presión arterial al inicio y al final del período de observación y se estudió su asociación con factores de riesgo cardiovascular y con las variables de género, edad, índice de masa corporal, número de consultas, cantidad de medicamentos antihipertensivos utilizados por paciente, escolaridad e ingresos familiares. Los datos se expresados en valores absolutos, porcentajes, media y desviación estándar y se realizaron las pruebas de Wilcoxon, Kruskal-Wallis y chi-cuadrado.

**Resultados:** Los valores promedio de presión arterial inicial y final fueron 155,9±24,1/95,3±13,9 mmHg y 137,2±16,1/85,7±8,7 mmHg (p<0,01), respectivamente. Al

inicio del tratamiento, el 28,9% de los hipertensos tenían niveles de presión controlados (<140/90 mmHg) contra el 57% al final del período observacional (p<0,01). El promedio de consultas durante el período fue de 10,1±3,9, con un 91,8% de adhesión. El 50,4% de los pacientes utilizaban dos antihipertensivos y el 35,6% solo uno. Las prevalencias de los demás factores de riesgo evaluados en la admisión al programa fueron sobrepeso/obesidad (71,9%), dislipidemia (58,5%) y diabetes/intolerancia a la glucosa (43,7%). Los resultados por equipo fueron comparables.

**Conclusiones:** El impacto de la implementación del programa de salud familiar se acompañó de una mejora en el control de la hipertensión arterial, pero los factores de riesgo asociados permanecieron por arriba de los niveles recomendados, necesiándose un mejor control.

### **Alendronato: Marca comercial versus genérico. Efectos gastrointestinales y utilización de recursos.**

Traducido por Homero A Monsanto de: Halkin H et al., Brand Versus Generic Alendronate: Gastrointestinal Effects Measured by Resource Utilization, *Ann Pharmacother* 2007;41:29-34.

**Contexto:** Las reacciones adversas en el tracto gastrointestinal alto (UGIT) asociadas al consumo de alendronatos genéricos pueden ser diferentes a las producidas por alendronato de marca comercial.

**Objetivos:** Para probar esta hipótesis se utilizó una base de datos que incluía datos de utilización de recursos de salud. Se comparó la tasa de eventos de UGIT y el gasto de recursos de salud entre los pacientes que habían comenzado tratamiento con alendronato genérico y los que utilizaban alendronato de marca entre 2001–2005.

**Métodos:** Se incluyeron un total de 6.962 pacientes que recibieron tratamiento durante 3 meses consecutivos con una de cuatro formulaciones de alendronato: marca 10 mg/día (MSD, n = 1.418), genérico A 10 mg/día (Teva, Israel, n = 650), genérico B 10 mg/d (Unipharm, Israel, n = 628), y marca 70 mg/semana (n = 4.266). En estos pacientes, que fueron seleccionados por no haber utilizado servicios durante el año anterior y por haber sufrido problemas gastrointestinales, se compararon las tasas de incidencia de uso de medicamentos gástricos (bloqueadores H2, inhibidores de la bomba de protones, o antiácidos), visitas a gastroenterólogos, endoscopias, y admisiones a hospital.

**Resultados:** Las tasas de incidencia de interrupción de tratamiento fueron mayores para ambos genéricos: IRR (95% IC): 1,3 (1,04–1,63); y el cumplimiento con la prescripción medido utilizando la tasa de posesión de medicamento > 80%) fue mejor para el medicamento de marca 10 mg/día, IRR: 1,19 (1,11–1,27). Todas las comparaciones fueron ajustadas considerando el uso concurrente de corticosteroides, anti-inflamatorios no esteroideos y suplementos de potasio. Las tasas de hospitalización (2,7–3,2%) fueron similares para todos los grupos. El uso de medicamentos de protección gástrica (3,4%–4,9%) fue menor con el medicamento de marca

10/mg, IRR: 0,71 (0,53–0,95). Las tasas de endoscopia por UGIT (total n = 49) fueron de 0,6%, 1,1%, 1,6% en los grupos de 10 mg/día, genérico A y genérico B, respectivamente, siendo el genérico B el de mayor tasa de incidencia, IRR: 2,88 (1,14–7,29) en el cohorte completo pero no entre los nuevos usuarios (n = 273) de medicamentos gástricos, IRR: 2,46 (0,55–11,05).

Los hallazgos endoscópicos fueron: normales en 22 pacientes, se encontró hernia de hiato sin lesión de mucosa en 10 y esofagitis leve/moderada o gastritis en 17 pacientes, sin diferencias significativas entre formulaciones.

*Conclusiones:* No se encontró evidencia suficiente que indicara la existencia de diferencias importantes en la frecuencia de reacciones adversas en el tracto gastrointestinal alto entre las pacientes que utilizaron el alendronato genérico y el de marca.

### **Fenilefrina oral: Eficacia y seguridad. Revisión sistemática y metaanálisis**

Traducido por Jorge R Miranda-Massari de: Hatton RC et al., Efficacy and Safety of Oral Phenylephrine: Systematic Review and Meta-Analysis, *Ann Pharmacother* 2007;41:381-390.

*Contexto:* La fenilefrina por vía oral se usa como anticongestivo, pero no se encuentran revisiones sistemáticas evaluando su eficacia y seguridad.

*Objetivo:* Evaluar la evidencia que existe en la literatura sobre la seguridad y eficacia de la fenilefrina como anticongestivo que no requiere prescripción.

*Métodos:* Se incluyeron en la revisión todos los estudios que hasta enero de 2007 se pudieron identificar utilizando los instrumentos de búsqueda MEDLINE, CCTR, EMBASE, Extractos Farmacéuticos Internacionales, Registro Federal, archivos personales, búsquedas manuales de referencias, así como una búsqueda en Web of Science. Se incluyeron estudios con diseño aleatorio, que utilizaran placebo como control y que midieran los efectos de la fenilefrina oral en la resistencia de los conductos respiratorios nasales (NAR, por sus siglas en inglés) en pacientes con congestión nasal. Se excluyeron estudios en los que se utilizaron productos combinados. Dos investigadores, trabajando independientemente, extrajeron los datos de NAR, el efecto anticongestivo auto-reportado, y los efectos cardiovasculares (presión sanguínea y ritmo cardíaco) de todos los estudios incluidos. Se hizo un metaanálisis del NAR y de los efectos cardiovasculares; y se resumieron los efectos anticongestivos subjetivos.

*Resultados:* En ocho estudios que incluyeron 138 pacientes, la fenilefrina de 10 mg administrada dos veces al día no afectó la NAR más que el placebo, y la diferencia máxima promedio en los cambios relativos al estado inicial entre los tratados con fenilefrina y con placebo fue de 10,1% (95% IC:3,8%-23,9%). Ocho estudios de fenilefrina 25 mg mostraron una reducción significativa (27,6%) de NAR máximo al compararse con placebo (95% IC: 17,5%-

37,7%). Se encontró heterogeneidad significativa entre los estudios incluidos en este análisis. La descongestión reportada por los pacientes no fue consistentemente mejor para cualquier dosis de fenilefrina comparada con placebo; y la resistencia en el flujo del los conductos nasales es una medida más sensitiva de eficacia. La fenilefrina demostró que no es consistente en su efecto sobre la presión sanguínea y el ritmo cardíaco.

*Conclusiones:* La evidencia de que la fenilefrina oral es efectiva como anticongestivo es insuficiente. La FDA debe requerir estudios adicionales que demuestren la eficacia de fenilefrina.

### **Hierro 0,5 mg: Una formulación útil para neonatos**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2007;27(279):11.

Antes de que saliera esta formulación, en Francia no había suplementos de hierro que se pudieran administrar a niños menores de 5 kg (menores de 1 mes). Sin embargo, se habían estado dispensando cápsulas de 0,5 mg de hierro durante 20 años, pero tenían el estatus administrativo de “compuesto de farmacia hospitalaria”. Las mismas pastillas ahora tienen permiso de comercialización.

La evaluación clínica de este producto nuevo se basa en la revisión de la literatura que gira en torno a cuatro estudios no ciegos que incluyeron a 500 neonatos en riesgo de sufrir deficiencia de hierro [1,2]. En estos ensayos, los suplementos redujeron la incidencia de deficiencia de hierro, y en algunos casos de anemia. Los efectos adversos consistieron en problemas gastrointestinales y heces negras.

En principio, hay muy poco riesgo de sobredosis con estas cápsulas individuales de dosis baja; con frecuencia se han vaciado varias cápsulas en el biberón del bebé.

El comité francés de transparencia dijo que este producto no representa ninguna mejora sobre los tratamientos existentes [1]. Sin embargo es una buena formulación para los niños de menos de 5 Kg.

#### *Referencias:*

1. Haute autorité de santé. Commission de transparence. Avis de la Commission-Fer AP-HP 0,5 mg. 26 de abril 2006: 6 páginas.
2. Assistance publique- Hôpitaux de Paris. Demande d'autorisation de mise sur le marché. Partie IV – documentation clinique. July 2003 :955 páginas.

### **Pre-hipertensión arterial: Un concepto útil para la industria pero inútil para el paciente**

Traducido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(278):842-844

La presión arterial elevada es un riesgo cardiovascular. El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta a medida que aumenta la presión por encima del umbral 115/75 mmHg, pero no hay una línea de corte que distinga claramente a los

que tienen un riesgo de enfermedad cardiovascular elevado de los que tienen menor riesgo [1]. Por encima de este umbral, el riesgo de enfermedad cardiovascular más o menos se duplica por cada 20 mmHg de presión sistólica y 10 mmHg de presión diastólica [2,3].

La definición de hipertensión depende de los criterios que se utilicen para determinar los límites normales de presión arterial; estos criterios se basan en datos epidemiológicos o en los resultados de intervenciones terapéuticas. Los ensayos comparativos han demostrado que algunos antihipertensivos tienen un balance riesgo-beneficio positivo en pacientes con presión arterial de 160/95 mmHg o más que no tienen diabetes ni complicaciones de la hipertensión; y en pacientes diabéticos o con historia de accidente cerebrovascular que tienen la presión por encima de 140/80 mmHg [1].

A principios de los 2000, algunas revistas especializadas, especialistas y compañías que comercializan antihipertensivos introdujeron el concepto de pre-hipertensión para las personas con una presión sistólica entre 120 mmHg y 139 mmHg, y una presión diastólica entre 80 mmHg y 89 mmHg [3-5]. Algunos dicen que este concepto de pre-hipertensión puede predecir la hipertensión arterial y los problemas cardiovasculares [3,4].

¿El útil este concepto para controlar al paciente? en otras palabras ¿contribuye a que se reduzca el número de problemas cardiovasculares? y ¿qué información existe sobre el riesgo-beneficio de empezar un tratamiento a niveles tan bajos de presión? Estas son las preguntas que intentamos responder a continuación.

*Hipertensión arterial y riesgo cardiovascular:* nada nuevo. En el 2006, se utilizaron los resultados de un estudio de cohorte y un ensayo clínico para promover el concepto de pre-hipertensión arterial.

*Simplemente otro estudio de cohorte.* En los Estados Unidos, un estudio de cohorte con un periodo de seguimiento medio de 12 años incluyó a 8.960 pacientes de entre 45 y 64 años que no presentaban signos de cardiopatía isquémica y cuya presión arterial de base era inferior a 140/90 mmHg [4]. No se les pudo dar seguimiento a más del 20% de los pacientes.

Al final del periodo de seguimiento, la incidencia de problemas cardiovasculares (cardiopatía isquémica o embolismo isquémico) fue de 7% cuando la presión arterial inicial era inferior a 120/80 mmHg, 11% cuando estaba entre 120/80 mmHg y 130/85 mmHg, y 12% entre 130/85 mmHg y 140/90 mmHg (diferencias estadísticamente significativas al comparar con el grupo de presión arterial más baja) [4]. Sin embargo estas diferencias se podían explicar por la presencia ligeramente más alta de diabéticos entre los grupos con presión arterial más elevada.

En resumen, este estudio de cohorte confirma lo que ya se sabía sobre la relación lineal entre el riesgo cardiovascular y la presión arterial por encima de 115/75 mmHg.

*Un ensayo poco convincente.* El único ensayo que específicamente incluyó a pacientes pre-hipertensos fue un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego (el estudio Trophy) financiado por AstraZeneca [5]. Este estudio controlado con placebo examinó el efecto del candesartán en el desarrollo de la hipertensión en 772 pacientes etiquetados como “pre-hipertensos.”

La pre-hipertensión se define como presión sistólica entre 130 y 139 mmHg, y presión diastólica entre 85 y 89 mmHg; e hipertensión como una presión arterial mínima de 140/90 mmHg (como media después de tres mediciones).

Los pacientes recibieron tratamiento con 16 mg diarios de candesartán o placebo durante dos años, y después todos pasaron a tratamiento con placebo durante dos años adicionales. Al final del ensayo, el 53% de los pacientes en el grupo del candesartán y 63% en el grupo placebo tenían cifras tensionales por encima de 140/90 mmHg y por lo tanto se consideraban hipertensos ( $p < 0,007$ ). La diferencia entre los dos grupos fue de 26,8% al final de la comparación de candesartán con placebo. Esta diferencia fue reduciéndose al dejar de consumir el candesartán, hasta ser de 9,8% dos años después. No se informó del impacto más allá de los cuatro años.

Tampoco se informó sobre la incidencia de eventos cardiovasculares al final de los cuatro años de seguimiento [a] [5]. No hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en términos de la proporción de pacientes cuya presión arterial llegó y superó los 160/100 mmHg (4,4% de los pacientes en cada grupo) [5].

*Falta de datos.* Al final del tratamiento con candesartán la incidencia de eventos serios no era significativamente diferente (alrededor del 5%), pero el informe que se publicó no especifica la proporción de eventos que eran reacciones adversas conocidas al candesartán [b]. No se presentaron los detalles de otros efectos adversos. Alrededor de un 14% de pacientes se retiraron del ensayo, no hubo diferencias entre los dos grupos; y tampoco se informaron las razones [5].

En resumen, en este ensayo, las medidas de impacto, el tamaño y la duración del seguimiento eran inadecuados para documentar el papel del candesartán en la prevención de los problemas cardiovasculares en pacientes con una presión arterial ligeramente elevada, o los efectos adversos que se podían producir con su utilización a largo plazo en pacientes no hipertensos.

*En la práctica: retener un valor de corte significativo para la hipertensión*

Disminuir gradual y artificialmente la presión arterial “normal” sin probar que empezar a intervenir a estos niveles es beneficioso desde el punto de vista clínico, simplemente aumenta el número de personas que se pueden etiquetar como “con problemas de salud” o “en riesgo”. Los únicos que se benefician son las compañías farmacéuticas. Por otra parte, los individuos jóvenes se exponen a los efectos adversos de que se los clasifique como “en riesgo” y se les prescriban tratamientos innecesarios.

Hay que mantener una mente clara cuando se discute la hipertensión. Hasta que se pruebe lo contrario, los niveles de corte a partir de los cuales el tratamiento tiene un balance riesgo-beneficio positivo es 160/95 mmHg en pacientes sin diabetes o complicaciones, y 140/80 mmHg en pacientes con diabetes o historia de accidente cerebrovascular. En estas circunstancias se espera que el beneficio sea una reducción de entre 2 y 10 eventos cardiovasculares por 1000 pacientes tratados entre 2 y 6 años [1].

*Notas:*

- a. El informe del estudio Trophy menciona la incidencia de eventos cardiovasculares serios (sin especificar el tipo) pero solo durante los dos primeros años de seguimiento; hubo un evento en el grupo tratado con candesartán y seis en el grupo placebo ( $p=0,07$ , cálculo de Prescrire) [5].
- b. Los antagonistas del receptor de la Angiotensina II tienen muchos efectos adversos conocidos, que se hubieran podido analizar en este estudio, incluyen hipotensión, mareos, fatiga, dolor de cabeza, problemas gastrointestinales, hiperpotasemia, hiponatremia, problemas renales, erupción dermatológica, fotosensibilidad, angioedema, hipoglicemia, y alteraciones del gusto [6].

*Referencias:*

1. Prescrire Editorial Staff “Adult hypertension: reducing cardiovascular morbidity and mortality” *Prescrire Int* 2005;14(75):25-33.
2. Prospective Studies Collaboration “Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies” *Lancet* 2002;360:1903-1913.
3. “Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, and Treatment of High Blood Pressure” National Institutes of Health publication n° 04-5230, 2004:104 páginas.
4. Kshirsagar AV et al. “Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease” *Am J Med* 2006;119:133-141.
5. Julius S et al. “Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker” *N Eng/ J Med* 2006;354: 1685-1697 + lettres *N Eng/ J Med* 2006;355:416-418.
6. Prescrire Rédaction “2-1-3. Patients sous inhibiteur de l’enzyme de conversion (IEC), ou sous antagoniste de l’angiotensine II (alias sartan. In: Prescrire Rédaction “Interactions médicamenteuses. Comprendre et décider” *Rev Prescrire* 2006;26(278 suppl.):33-34.

**Antiguos fármacos disfrazados de novedad**

*Butletí Groc* 2007;20(1)

Artículo completo disponible en:

<http://www.icf.uab.es/informacion/boletines/bg/bg201.07e.pdf>

“Cada año se comercializan decenas de nuevos medicamentos. Son presentados como innovaciones y en general tienen un precio elevado. En realidad muy pocos aportan un progreso terapéutico tangible para los pacientes. Sin embargo estos “nuevos” medicamentos son fuertemente promovidos, porque son patentados y el laboratorio titular goza de una situación de monopolio”.

Muchos laboratorios fabricantes de medicamentos de marca utilizan estrategias para alargar tanto como pueden el período de exclusividad. Es cada día más común la comercialización y promoción intensiva de nuevas formulaciones o de derivados de medicamentos con la patente a punto de caducar. Su promoción se basa en supuestas ventajas sobre el medicamento original.

En este artículo se comentan algunos ejemplos y su impacto sobre pacientes, prescriptores y sistema de salud.”

## 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.