

Fármacos

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

<http://www.boletinfarmacos.org>

*Editado por
Salud y Fármacos*



Volumen 10, número 2, abril 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



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 Cañás, Argentina

Adriana C. Petinelli, Argentina

Asesora en Farmacia

Verónica Wirtz, México

Equipo de Traductores

Núria Homedes, EE.UU.

Antonio Ugalde, EE.UU.

Martín Cañás, Argentina

Enrique Muñoz, España

Editores Asociados

Héctor Buschiazso, Argentina

Juan Antonio Camacho, España

Martín Cañás, 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

Enerly Navarrete, Puerto Rico

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), 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 2, abril de 2007

VENTANA ABIERTA	9
- Presente y futuro de la Farmacovigilancia de América Latina José Terán Puente	9
INVESTIGACIONES	12
- Recomendaciones para educar a los profesionales de la salud acerca de la promoción de medicamentos y dispositivos médicos (<i>Educating Health Professionals about Drug and Device Promotion: Advocates' Recommendations</i>) Traducido por Eney Navarrete de: Peter R. Mansfield, Joel Lexchin, Leana S. Wen, Luisella Grandori, Christopher P. McCoy, Jerome R. Hoffman, Joana Ramos, Jon N. Jureidini, <i>PLoS Medicine</i> 2006;3(11):e451	12
- Revisión de las recomendaciones del NICE, 1999-2005 (<i>Review of NICE's recommendations, 1999-2005</i>) Traducido por Boletín Fármacos de: James Raftery, <i>British Medical Journal</i> 2006; 332:1266-1268	17
- ¿Cómo burlar al NICE? (<i>How NICE may be outflanked</i>) Traducido por Boletín Fármacos de: R E Ferner, Sarah E. McDowell, <i>British Medical Journal</i> 2006;332:1268-1271	21
ADVIERTEN...	26
Retiros del mercado	
- Buflomedil: Retiro de las tabletas de dosis elevadas por riesgo de suicidio. Francia	26
- Pergolida (Permax): Retiro del mercado por riesgo de valvulopatías. EE.UU., Argentina y Guatemala	26
- Tegaserod: Retiro del mercado en EE.UU., Canadá, Australia, Colombia y Guatemala, restricciones en Brasil y el regreso del doble estándar	27
- Prohíben medicamento causante de hepatitis C. China	29
Cambios en la rotulación	
- Agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, darbepoyetina): Alerta de seguridad sobre dosis elevadas. EE.UU.	30
- Bloqueantes alfa-1 adrenérgicos y Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS). España	31
- Hipnóticos: FDA solicita cambios en los prospectos para advertir de anafilaxia y somnolencia severa	32
- Ketorolaco: Uso hospitalario. España	32
- Metadona: Riesgo de prolongación del QT y torsión de puntas. Francia	33
- Metilfenidato y atomoxetina, para Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: Modificación etiquetado para advertir de riesgos cardiovasculares. Argentina	33
- Omalizumab: Advierten por riesgo de anafilaxia. EE.UU.	34
- Telitromicina (Ketek): Nuevas restricciones a su uso. EE.UU., Unión Europea, Francia y España	35
Reacciones Adversas e Interacciones	
- AINES: El consumo regular puede aumentar el riesgo de hipertensión	36
- Anorexígenos e hipertensión pulmonar	36
- Antiepilépticos: Aumento del riesgo de fracturas asociado a los inductores enzimáticos	36
- Colirios betabloqueantes, para el tratamiento del glaucoma: Pueden producir reacciones adversas graves en algunos pacientes	37
- Didanosina y hepatitis C: Riesgo de acidosis láctica	38
- Domperidona: Trastornos del ritmo cardíaco. Canadá	38
- Duloxetina, para la incontinencia urinaria asociada al esfuerzo: Demasiados riesgos y pocos beneficios	39

- Duloxetina, para depresión y neuropatía diabética: Demasiados efectos adversos	40
- Estroncio, para la osteoporosis postmenopáusica: Demasiados interrogantes	43
- Fitoestrógenos e hiperplasia del endometrio	44
- Gefitinib: Ninguna ventaja en la sobrevida y aumento de riesgo de hemorragia tumoral. Canadá	44
- Interferón alfa, peginterferón alfa y retinopatía	44
- Lindano: Efectos neurológicos graves	45
- Levofloxacina: Disglucemia y trastornos hepáticos. Canadá	45
- Neurolépticos: Aumento de la incidencia de tromboembolismo	46
- Nicorandil: Ulceraciones anales, una preocupación más	47
- Ranibizumab (Lucentis) e ictus. EE.UU.	48
- Risperidona, para trastornos del comportamiento en niños autistas o con problemas mentales: No representa un avance	48
- Ropirinol, para el síndrome de las piernas inquietas: Demasiados efectos adversos	49
- Rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos): Riesgo de fracturas en mujeres. EE.UU. y España	49
- Rosiglitazona (Avandia): Su controvertido uso en la “pre-diabetes”	52
- Suplementos vitamínicos: No son tan inocuos	53
- Tibolona: Cáncer de mama y endometrio	54
- Tolcapona para el Parkinson: Riesgo inaceptable de hepatitis	55
Precauciones	
- Antidepresivos: No todos son iguales. Eficacia comparativa de los antidepresivos de segunda generación en el tratamiento de la depresión en el adulto	57
- Antioxidantes: Peor que inútiles	57
- Antipsicóticos Atípicos, usos para indicaciones no contempladas en la etiqueta: Evidencia insuficiente	59
- Betabloqueantes: La evidencia disponible no apoya su uso como medicamentos de primera línea para la Hipertensión	60
- Insulina humana inhalada: No presenta ventajas y se desconocen los problemas a largo plazo	60
- Levalbuterol, inhalador (Xopenex HFA): No lo utilice para el asma	61
- Linezolid (Zyvox): Aumento de la mortalidad por infecciones intravasculares relacionadas con catéteres. EE.UU. y Francia	62
- Fármacos hipnóticos: Nueva investigación muestra que la terapia cognitiva-conductual para el tratamiento del insomnio es más efectiva que los medicamentos como eszopiclona (Lunesta)	62
- Ranolazina (Ranexa), para el tratamiento la angina crónica: No lo utilice hasta 2014 – 7 años después de su aprobación por la FDA	64
- Rimonabant	67
- Rimonabant: Falta de información en el prospecto. Argentina	69
- Rasagilina: Un “me too” para el Parkinson	70
- Risperidona y manía: Ensayos no éticos	71
- Suplementos de hierro y malaria	72
- Tiotropio: Otro “me too”	72
- Tramadol: Las reacciones tras discontinuar el tratamiento pueden ser más graves de lo que se había pensado. Suecia	72
- Vacunas pediátricas contra el neumococo	73
Denegación de comercialización	
- Etoricoxib (Arcoxia): Grupo consultivo de la FDA se pronuncia contra de su uso	77
Solicitudes de retiro	
- Anticonceptivos de tercera generación, desogestrel: Public Citizen solicita su prohibición	78
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	
ÉTICA Y DERECHO	
América Latina	
- Argentina: Cobayos de tercera edad para una prueba ilegal	80

- Argentina: El caso PAMI II de Rosario. Una mirada desde la bioética. Comentario enviado por la Dra. Elisa Dibarbora	82
Europa	
- Alemania: Ratiopharm implicada en un fraude sanitario	83
- España: Entrevista a Enrique Domínguez Cruz, Director General de Almirall, sobre los visitantes médicos	83
- España: En los últimos cinco años el sistema de autorregulación de la publicidad y promoción de la industria multó a las farmacéuticas por 550.000 euros	84
- España: La gestión de la información de los pacientes a cargo de una multinacional francesa que vende datos a la industria farmacéutica	85
Estados Unidos	
- EE.UU.: Bristol-Myers paga multa para poner fin a las investigaciones del gobierno	85
- EE.UU.: Campaña persigue contrarrestar la influencia de los representantes de ventas de las compañías farmacéuticas sobre los médicos	86
- EE.UU.: Científico del NIH condenado a dos años de libertad condicional por conflicto de intereses	87
- EE.UU.: Ex funcionario titular de la FDA sentenciado a tres años de libertad condicional y deberá pagar una multa de US\$90.000	88
- EE.UU.: Acusan a empresas farmacéuticas de fraudes gigantescos. El gran número de casos pendientes incluye fondos del programa federal Medicaid	88
- EE.UU.: Merck paga US\$1.752 millones para cerrar un pleito fiscal y continúan los litigios por Vioxx	90
- EE.UU.: Divulgación de los pagos de la industria farmacéutica a los médicos	90
- El fondo de la piel: Una palabra de nuestro patrocinador	91
Asia y África	
- África e India: Suspenden estudios de un microbicida contra el sida	93
Generales	
- Risperidona y manía: Ensayos no éticos (ver el contenido de esta nota en la Sección Advierten, apartado Precauciones)	94
- Rosiglitazona (Avandia): Su controvertido uso en la “pre-diabetes” (ver el contenido de esta nota en la Sección Advierten, apartado Reacciones Adversas e Interacciones, pág. 52)	
- Uso de acrónimos atractivos en los ensayos clínicos	94
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	94
Revista de revistas	
- Garantía del derecho social a la atención farmacéutica en el estado de San Pablo Traducido por Boletín Fármacos de: Badim Marques S, Gandolfi Dallari S, Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo, <i>Rev. Saúde Pública</i> 2007;41(1):101-107.	96
- Autores fantasmas en los ensayos clínicos patrocinados por la industria (Ghost authorship in industry-initiated randomised trials) Götzsche PC et al., <i>PLoS Med</i> 2007;4(1): e19	96
- ¿Qué hemos aprendido de Vioxx? (What have we learnt from Vioxx?) Krumholz H et al. <i>BMJ</i> 2007;334:120-3 (ver el contenido de este resumen en la Sección Regulación y Políticas, apartado Revista de revistas, pág. 131)	
ECONOMÍA Y ACCESO	98
<i>Tratados de Libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes</i>	
América Latina	
- Ecuador: Se concede patente a fármaco contra el sida	98
Europa	
- Unión Europea: Los Estados miembros renuevan el acuerdo que elimina las barreras	98

aduaneras de los Fármacos	
- Unión Europea: Entra en vigor el reglamento para fomentar la investigación de los fármacos para niños (ver el contenido de esta nota en la Sección Regulación y Políticas, pág. 124)	
Generales	
- Entrevista a José Esparza, Coordinador del Programa de Vacunas de la Fundación Bill & Melinda Gates	99
- Premios, no patentes	100
- Pfizer y Sanofi-Aventis siguen sus litigios por patentes	101
Otros temas de Economía y Acceso	
Reportes Breves	
- Operaciones de fusión en el año 2006 entre empresas farmacéuticas -de marca y de genéricos- y de biotecnología Editado por Jimena Orchuela - Boletín Fármacos	103
América Latina	
- Argentina: Precios que enferman	107
- Ecuador: Llegaron los medicamentos para sida para 2.300 pacientes	109
- Paraguay: En el 2006 las exportaciones de la industria farmacéutica crecieron 20%	110
- Paraguay: La red de laboratorios alerta sobre el mal uso de antibióticos (ver el contenido de esta noticia en la Sección Regulación y Políticas, pág. 119)	
- Perú: Con algunas críticas finalizó la primera compra corporativa de medicamentos por subasta inversa	111
Europa	
- Alemania: Bayer suprimirá 6.100 empleos de su filial Bayer Schering Pharma	112
Asia y África	
- La enfermedad del sueño: Una solución cosmética	114
- India: Lanzará el país su primera droga original	114
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	115
REGULACIÓN Y POLÍTICAS	118
América Latina	
- Cuba: Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) para el año 2007	118
- Chile: Fallas en la entrega de remedios de Plan Auge	118
- Paraguay: La red de laboratorios alerta sobre el mal uso de antibióticos	119
- Paraguay: Gobierno fija nuevas reglas para fabricación de fórmulas magistrales	120
- Uruguay: Crean Unidad de Farmacovigilancia	121
Europa	
- España: El Ministerio de Sanidad presenta nuevas iniciativas de información sobre medicamentos y para la investigación clínica independiente	121
- España: El Ministerio de Sanidad y Consumo publica actualización de la lista positiva de principios activos de medicamentos de venta libre	122
- Hungría: Se pasa al grupo de países de la UE que liberaliza los medicamentos sin receta	123
- Unión Europea: Entra en vigor el reglamento para fomentar la investigación de los fármacos para niños	124
- Unión Europea: Bruselas propone mejorar y hacer más transparentes las normas sobre seguridad de los medicamentos	125
Estados Unidos	
- EE.UU.: Legisladores presionan para que se permita la importación de medicamentos desde Canadá	126
- EE.UU.: La tribu Cherokee considera la farmacia por correo de medicamentos de venta bajo	127

receta reimportados	
- EE.UU.: La FDA anuncia reformas	127
Generales	
- Eligen a Michel Kazatchkine como nuevo director del Fondo Global contra el sida	129
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	130
Revista de revistas	
- Definición de un medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas Vacca C et al., <i>Revista Panamericana de Salud Pública</i> 2006;20(5):314-323	130
- ¿Qué hemos aprendido de Vioxx? (What have we learnt from Vioxx?) Krumholz H et al., <i>BMJ</i> 2007;334:120-3	131
- La talidomida, la enfermedad de las “vacas locas” y el mercado común: Una aproximación histórico-institucional a los regímenes reguladores en la Unión Europea Traducido por Boletín Fármacos de: Sebastian Krapohl, Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union, <i>European Journal of Political Research</i> 2007;46(1):25-46.	133
- ¿Podrán ellos otorgar el acceso al tratamiento? Las reglas de la OMC/WTO y las leyes de Canadá sobre la exportación de medicamentos genéricos Traducido por Boletín Fármacos de: Richard Elliott, Will they deliver treatment access?: WTO rules and Canada’s law on generic medicine exports, <i>HIV/AIDS Policy & Law Review</i> 2006;11(2/3):13-16.	133
PRESCRIPCIÓN, FARMACIA Y UTILIZACIÓN	134
América Latina	
- Cuba: Se realizó taller sobre Búsqueda, Análisis y Evaluación de Información sobre Medicamentos y Terapéutica	134
- Chile: Preocupa la concentración de la venta farmacéutica	134
Europa	
- España: Adultos mayores recibirán cursillos para usar los medicamentos de forma racional	134
- Holanda: Abre la primera farmacia dedicada sólo al cannabis con fines terapéuticos	135
Estados Unidos	
- El fondo de la piel: Una palabra de nuestro patrocinador (ver el contenido de esta nota en la Sección Ética y Derecho, pág. 91)	
Generales	
- Las viejas vacunas resultan más efectivas	135
Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos	136
Revista de revistas	
- Estatinas en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada? Antonio López Andrés, <i>Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra</i> 2007;(15)1	138
- Uso de ácido acetilsalicílico en el primer nivel de atención de la Argentina Bernztein R et al, <i>Boletín PROAPS Remediar</i> 2006;3(21):20-28	138
- Las representaciones sociales de los consumidores de Natal, Rio Grande do Norte, sobre los medicamentos genéricos Traducido por Boletín Fármacos de: Ribeiro Dantas de Carvalho MC et al., Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. <i>Cad. Saúde Pública</i> 2006;22(3):653-661	139
- Las representaciones sociales de los farmacéuticos sobre los medicamentos genéricos: determinación de los sistemas central y periférico Traducido por Boletín Fármacos de: Ribeiro Dantas de Carvalho MC et al., Representações sociais do medicamento genérico por farmacêuticos: determinação dos sistemas central e	139

periférico, <i>Cad. Saúde Pública</i> 2005;21(1):226-234	
- Estudio de la utilización de antibióticos en farmacias comunitarias Barnes AI, Paraje MG, <i>Pharm Care Esp</i> 2006;8(4):167-172	139
- Dispensación de antibióticos sin receta en Bizkaia en 2004 Ramos E et al., <i>Pharm Care Esp</i> 2006;8(4):160-166	140
- Actuación del farmacéutico ante la demanda de antibióticos sin receta en la Oficina de Farmacia Ortega A et al., <i>Pharm Care Esp</i> 2006;8(4):154-159	140
- Demanda de antibióticos sin receta en farmacia comunitaria Salar L et al., <i>Pharm Care Esp</i> 2006;8(4):173-178	140
- Promoción del buen uso de antibióticos en el Principado de Asturias 2004-2006 Zardain E et al., <i>Pharm Care Esp</i> 2006;8(4):179-186	141
- Dispensación de antibióticos en Oficina de Farmacia: Demanda con receta Eyaralar T et al., <i>Pharm Care Esp</i> 2006;8(4):187-197	141
- Intervención sobre uso racional del medicamento: Experiencia piloto en centros de atención primaria y las farmacias de su entorno Bofill C et al., <i>Pharm Care Esp</i> 2006;8(5):209-217	141
INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES Y COLABORADORES	143

Ventana Abierta

Presente y futuro de la Farmacovigilancia de América Latina

José Terán Puente

Profesor Principal de Farmacología y Farmacología Clínica, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, y miembro de Acción Internacional para la Salud (AIS)

Desde 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) aporta al conocimiento y discusión sobre la seguridad de los medicamentos, mediante el Programa para la Monitorización Internacional de los Fármacos. Su base de datos contiene 3.7 millones de reportes de casos. Funciona gracias a la participación una red que incluye a los Centros Nacionales de Farmacovigilancia (FV), la oficina principal de la OMS en Ginebra y el Centro colaborador para la monitorización de los fármacos, el Uppsala Monitoring Centre (UMC) en Uppsala, Suecia. Hasta el mes de enero de 2007, congrega un total de 82 países con plenos derechos y otros 17 países como miembros asociados, hasta conseguir la compatibilidad de los formatos nacionales e internacionales para la elaboración de los reportes. En este último grupo, Panamá es el único país latinoamericano en proceso de incorporación plena.

De los 82 países, participan con sus Centros Nacionales 11 países latinoamericanos [1]. El primero en ingresar fue Costa Rica en 1991. Luego Argentina, Colombia y Cuba en 1994. Venezuela ingresó en 1995, Chile en 1996, México en 1999. Brasil y Uruguay ingresaron en 2001 y Guatemala y Perú en 2002. La FV en América Latina comienza 23 años después de establecido el programa de FV de la OMS. No todos los países han alcanzado igual desarrollo de sus centros oficiales y todavía, lamentablemente, hay países que no los han implementado.

González y cols [2] analizan 195 artículos, relacionados con FV, de 13 países latinoamericanos. Encuentran que “los estudios se han incrementado exponencialmente desde 1980”. Cinco países (Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Venezuela) publicaron reportes de centros nacionales. La mayoría de los estudios estaban relacionados con antiinfecciosos y fármacos para problemas del sistema nervioso central, patologías cardiovasculares y problemas músculo esqueléticos. Sin embargo, los autores de este estudio concluyen que “estos estudios sugieren la necesidad de incrementar el número de estudios de FV formales y estudios utilizando modelos farmacoepidemiológicos metodológicamente fuertes”.

La ausencia de centros de FV o sus deficiencias en nuestros países, generan prescripciones poco seguras que favorecen la irracionalidad del uso de los medicamentos. La falta de organismos reguladores eficaces, que reaccionen rápidamente a las alertas sobre reacciones adversas de los medicamentos producidas en los centros internacionales de FV u organismos reguladores de países desarrollados, agrava aún más el problema.

El uso de nuevos medicamentos en nuestros países, cuyo consumo se magnifica gracias a las diferentes técnicas de promoción y al afán de “mantenerse al día” por parte de los prescriptores, vinculados directa o indirectamente a la industria farmacéutica, genera un consumo innecesario, peligroso y caro de medicamentos que no son vigilados en la fase de su comercialización. Bien conocido es que al ser consumidos por la población general es posible conocerlos mejor, especialmente en lo relativo a su seguridad, al descubrir muchas de sus reacciones adversas.

Las deficiencias o la ausencia de FV en nuestros países y la incapacidad de las autoridades para regular el uso de los medicamentos en América Latina, genera consecuencias para la salud pública no solo de nuestros países, sino también de los países desarrollados. En los Estados Unidos, por ejemplo, la introducción y uso de metamizol o dipirona por parte de emigrantes procedentes de Latinoamérica, produjo casos de agranulocitosis y sepsis [3], aun cuando la venta, de este fármaco, fue prohibida por la Food and Drug Administration (FDA) en 1977.

Si tomamos en cuenta que “...la FV es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el titular de la autorización de comercialización, la autoridad sanitaria reguladora, los profesionales sanitarios y los pacientes...” [4] está claro que todos quienes somos parte activa de los sistemas de salud, estructurados o no en nuestros países, tenemos la corresponsabilidad de exigir la implementación y el desarrollo de un sistema compartido de FV, que proteja al consumidor y mantenga informado a los prescriptores, a las autoridades de salud y a los productores y comercializadores, sobre las Reacciones Adversas de Medicamentos (RAM) frecuentes y los riesgos a los que se exponen los pacientes.

Ante esta realidad latinoamericana, hay excepciones que deben tomarse en cuenta y deberían ser adoptadas y adaptadas a nuestros países. La más relevante es la Red Nacional de Farmacoepidemiología (RNF) de Cuba, dirigida por el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF). Estructurada en todo el país, cuenta con un grupo de centros provinciales y municipales responsabilizados para la implementación de la estrategia nacional de Farmacoepidemiología.

Esta red se ha extendido a la atención secundaria y terciaria de la salud, donde decenas de farmacoepidemiólogos desarrollan actividades y aplican los métodos de la

Farmacoepidemiología para contribuir a un uso más adecuado de los recursos terapéuticos. Este sistema ha permitido eliminar el consumo de medicamentos poco recomendables en patologías muy prevalentes, los cuales han sido progresivamente remplazados por fármacos más eficaces, más seguros e incluso a veces más baratos.

En otro continente, la Comisión Europea (órgano ejecutivo de la Unión Europea) realizó una consulta pública el 19 de marzo de 2006, sobre el Sistema Europeo de FV integrado por 25 agencias reguladoras y coordinadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Los resultados de esta consulta [5], en sus aspectos relevantes, proponen:

- Incrementar la investigación: el entorno académico y regulador pide incrementar los recursos para la FV y que se financie la investigación sobre metodologías de FV, estudios epidemiológicos, comunicación de la seguridad del fármaco... Se piden más fondos públicos y que estos estudios se financien con cargo a los programas marco de la Comisión Europea.
- Impulsar una mayor transparencia: una parte de las fuentes, pide incrementar la transparencia en los datos de FV y los documentos relativos a la toma de decisiones.
- Fortalecer la rectoría de las autoridades reguladoras: las autoridades reguladoras y los académicos piden un mayor poder regulador sobre la industria en el periodo postautorización, para obligarles a realizar ciertos estudios. Los planes de gestión del riesgo son destacados como herramienta clave en la FV, aunque los reguladores acentúan la necesidad de contar con requerimientos legales para que las compañías estén obligadas a completar los datos específicos de tales planes.
- Incluir legalmente al paciente como notificador: los pacientes y consumidores, reguladores, industria, academia y la OMS, piden incluir explícitamente las notificaciones de sospechas de reacciones adversas de los consumidores, ahora excluidas por la legislación.
- Generar un sistema de notificación más simple: industria, reguladores, academia y pacientes abogan por una racionalización y simplificación de los requerimientos de notificación de las RAM, porque creen que hay duplicación de esfuerzos.
- Desarrollar la farmacoepidemiología: el sector investigado pide que la FV se base en más fuentes de información, no sólo en la notificación espontánea de RAM, de tal modo que se hagan más estudios farmacoepidemiológicos postautorización obligatorios. Las fuentes demandan inversiones en bases de datos para que puedan ser usadas para estudios de farmacoepidemiología.
- Rotular claramente a los nuevos productos: los pacientes piden que los nuevos productos sean

etiquetados como tales en sus dos primeros años en el mercado, para tomar una decisión informada del tratamiento y estimular la notificación de sospechas de reacciones adversas (RAM).

La experiencia europea, mira no solo a la eficiencia del sistema, sino también a la integración de los países y de los diferentes actores en el ámbito de la Unión Europea. Mientras Europa busca mecanismos para integrar a los consumidores en el proceso de FV, nuestros sistemas de salud y de FV aún no aportan lo que deberían a la salud pública. Los países latinoamericanos estamos bastante lejos para plantearnos en su totalidad proposiciones como las europeas. Sin embargo, son una referencia más para impulsar propuestas latinoamericanas de FV, que sean factibles de ejecutar.

La sistemática destrucción de los organismos estatales implementada en nuestros países en las últimas décadas, ha menguado la rectoría de la autoridad reguladora en todos los ámbitos y desde luego en salud. La única beneficiaria de la incapacidad de nuestros ministerios de salud para regular las distintas fases del medicamento, incluyendo su vigilancia postcomercialización, es la industria del medicamento.

Los prescriptores, desinformados mediante la promoción y los estímulos “afectivos” de la industria, muchas veces conciben a los medicamentos con una óptica distorsionada [6], enfocada en los efectos benéficos de los fármacos e ignorando los efectos adversos de los medicamentos o pensándolos como reacciones distantes, lejanas, que no afectarán a sus pacientes. Los perjudicados por los efectos adversos reales de los medicamentos, son los consumidores de medicamentos, quienes los sufren y no reciben compensación por las dolencias vividas ni tampoco retroinformación independiente y clara de lo que les sucede.

En la medida en que la rectoría de las autoridades de salud sea mínima o esté ausente, en tanto mantengamos legislaciones y prácticas distintas en FV, así como distintos niveles de desarrollo de los sistemas de FV, con brechas significativas entre nuestros países, la posibilidad de trabajar al unísono es remota. Más aún, cuando ni siquiera en todos los países latinoamericanos disponemos de un sistema de FV, la situación es más crítica. Es indispensable impulsar sistemas de FV que promuevan el uso racional de los medicamentos en nuestros países y en el conjunto latinoamericano, como una prioridad importante para la salud y la vida de todos.

Referencias:

1. The Uppsala Monitoring Centre, Countries participating in the WHO International Drug Monitoring Programme, February 2007.
2. González JC, Arango VE, Einarson TR. Contribution of Latin America to pharmacovigilance, *Ann Pharmacotherapy* 2006;40:1394-1399.
3. Bonkowsky JL et al. Metamizole use by Latino immigrants: a common and potentially harmful home remedy, *Pediatrics* 2002;109(6):e98.

4. Buenas Prácticas de FV para la Industria Farmacéutica Medicamentos de Uso Humano, Documento aprobado por el Comité Técnico de Inspección, España, junio 2002.
5. Comisión Europea. Consulta pública sobre Farmacovigilancia, 2006.
6. Ángel M, “Como nos engañan las farmacéuticas”, Buenos Aires, Argentina, 2005.

Investigaciones

Recomendaciones para educar a los profesionales de la salud acerca de la promoción de medicamentos y dispositivos médicos [a]

(Educating Health Professionals about Drug and Device Promotion: Advocates' Recommendations)

¹Peter R. Mansfield, ²Joel Lexchin, ³Leana S. Wen, ⁴Luisella Grandori, ⁵Christopher P. McCoy, ⁶Jerome R. Hoffman, ⁷Joana Ramos, ⁸Jon N. Jureidini

PLoS Medicine 2006;3(11):e451

Disponible en: www.plosmedicine.org

Traducido por Enery Navarrete

¹ Peter R. Mansfield es director de Healthy Skepticism Inc., Willunga, Australia y miembro investigador en el Discipline of General Practice, Universidad de Adelaida.

² Joel Lexchin es associate professor de la School of Health Policy and Management, York University, Toronto.

³ Leana S. Wen fue presidente nacional (2005–2006) de la American Medical Student Association.

⁴ Luisella Grandori es coordinadora de No grazie pago io (Modena, Italia).

⁵ Christopher P. McCoy fue Director de Asuntos Legislativos (2005–2006) de la American Medical Student Association. ⁶ Jerome R. Hoffman es profesor de Medicine and Emergency Medicine, Universidad de California, Los Angeles.

⁷ Joana Ramos es consultora independiente para la Cancer Resources & Advocacy, Seattle.

⁸ Jon N. Jureidini es presidente de Healthy Skepticism Inc. y director del Department of Psychological Medicine, Women's and Children's Hospital, North Adelaida.

Las recomendaciones que se representan a continuación se formularon a través de una interacción y discusión electrónica de cuatro organizaciones (véase Cuadro 1): la Asociación Americana de Estudiantes de Medicina, Healthy Skepticism Inc., No Free Lunch, y PharmAware.

Trasfondo

En la promoción de rofecoxib (Vioxx) “el marketing sobrepasó a la ciencia” [1] y la exitosa campaña de mercadeo sobre la terapia de reemplazo hormonal “convenció a los médicos de que dicho reemplazo (HRT) prevenía la enfermedad cardiovascular aún antes de que se culminara un solo ensayo clínico...” [2]. Estos son solo dos ejemplos de cómo una promoción engañosa puede constituir un riesgo grave a la salud [1,2].

Se ha estimado que existen entre unos 88 mil y 140 mil casos en exceso de enfermedad coronaria severa atribuibles al rofecoxib en los EEUU solamente [3]. El número de mujeres que sufrieron los efectos adversos severos de la terapia de reemplazo hormonal, incluyendo el cáncer de mama, debe haber sido aun mayor, debido a que dicha terapia fue utilizada por más tiempo, pero no lo sabemos con

seguridad. Se requieren reformas para reducir el riesgo de que ocurran nuevamente estas situaciones [4].

El Consejo para la Acreditación de Educación Médica Continuada de los EE.UU. indica que “los residentes a través de actividades educativas específicas deben aprender cómo las actividades promocionales pueden influenciar su juicio al decidir qué prescribir y qué investigar” [5]. La resolución 52.19 de la Asamblea Mundial de la Salud urge a los estados miembros a “que se integre el uso racional de medicamentos y la información sobre estrategias del mercadeo en el entrenamiento de los profesionales de la salud a todos los niveles.” Sin embargo, un sondeo mundial acerca de la educación sobre la promoción farmacéutica en las escuelas de medicina y farmacia encontró que “en la mayoría de los casos... los estudiantes dedicaban medio día o menos a este tópico durante su entrenamiento profesional; en una tercera parte de los casos los facultativos médicos escasamente dedicaban de 1 a 2 horas [6]. El sondeo también encontró variaciones muy amplias en los objetivos educativos, desde “incrementar la habilidad para extraer información beneficiosa de las promociones” hasta “incrementar el uso por parte de los estudiantes de fuentes de información independientes”.

Cuadro 1. Las cuatro organizaciones

American Medical Students Association www.amsa.org

Es una asociación de cerca de 60.000 médicos en formación profesional cuyos fines incluyen: la mejora de la atención médica para toda la población y la promoción activa para mejorar la educación médica

Healthy Skepticism Inc www.healthyskepticism.org

Es una organización internacional para mejorar la salud a través de la reducción de la promoción engañosa de medicamentos

No Free Lunch www.nofreelunch.org // www.nofreelunch.uk // www.nograziepagioio.it

Es una red internacional cuyo fin es mejorar la atención del paciente animando a los profesionales de salud a practicar medicina según los conocimientos basados en la ciencia y no en la información promocional de medicamentos

PharmAware www.pharmaware.co.uk

Es un grupo de estudiantes británicos que tienen el objetivo de cambiar las relaciones de los médicos con la industria farmacéutica

Recomendaciones

Las cuatro organizaciones anteriormente mencionadas recomiendan cuatro objetivos para la educación sobre la promoción farmacéutica y de dispositivos médicos. Se recomienda que estos cuatro objetivos se logren a lo largo de toda la carrera del profesional de la salud: durante cada año de su educación profesional inicial, durante el entrenamiento para especialidades y en la educación médica continuada. La educación debe utilizar métodos efectivos para cambiar la conducta, incluyendo experiencias interactivas y discusiones con líderes de opinión [7]. La educación de los profesionales de la salud, nunca debe ser, según ellos, fundamentada en la promoción de medicamentos y dispositivos de las compañías [8-12].

Las recomendaciones están basadas principalmente en las respuestas de estudiantes de psicología sobre la persuasión y en las reacciones de los estudiantes de medicina y médicos a la promoción farmacéutica. Existe poca evidencia publicada que sea relevante para sustentar los efectos de la promoción en otro tipo de profesionales de la salud y tampoco hay información sobre la promoción de dispositivos médicos. Estas lagunas de la investigación merecen prioridad. Sin embargo, la evidencia disponible [13-16] nos lleva a creer que nuestras recomendaciones son apropiadas para todo profesional de la salud y también son aplicables a la promoción de todos los dispositivos terapéuticos y de diagnóstico.

Los objetivos recomendados van en contra de las creencias ampliamente sustentadas. Por tanto, creemos que los educadores deben evaluar las creencias iniciales de los estudiantes y profesionales de la salud sobre la promoción de medicamentos y dispositivos, de manera que se maximice el progreso hacia aquellas creencias requeridas para el uso apropiado de medicamentos y dispositivos que proponemos en las siguientes recomendaciones:

Es necesario educar a todos los profesionales de la salud explícitamente sobre la toma de decisiones y sobre la evaluación de la evidencia y la promoción

La educación de los profesionales de la salud debe tener como objetivo mejorar la calidad de la toma de decisiones, incrementar la capacidad de evaluar la evidencia y la promoción de medicamentos y dispositivos. Esto incluye estudiar las áreas de psicología, lógica, economía, ética y estadísticas que son relevantes a la toma de buenas decisiones, para determinar lo que tiene una base científica y lo que está basado en la promoción de los medicamentos y dispositivos. El curso interactivo educacional producido por Healthy Skepticism, Inc para el Colegio Real Australiano de Médicos (<http://www.racp.edu.au>) integra todas estas disciplinas mientras reintroduce los temas de la toma de decisiones y la vulnerabilidad a la persuasión [17-21], farmacoeconomía [22], problemas éticos que surgen al aceptar regalos [11], y malentendidos comunes de estadísticas [23-25].

Se debe ayudar a los profesionales de la salud a entender que no existe un método seguro para conseguir mayor beneficio que daño de la promoción.

Existe evidencia sólida de que la promoción farmacéutica está correlacionada con el uso médico inapropiado y excesivo de medicamentos [26]. Sin embargo, no hay acuerdo entre los profesionales de la salud con respecto a la relación daño-beneficio de la promoción y de la influencia que la promoción tiene en su práctica médica. Muchos creen ser capaces de distinguir entre los mensajes de promoción justificados y no justificados, pero pocos de ellos tienen suficiente conocimiento sobre técnicas de promoción engañosas y además dicho conocimiento no les protege de ser engañados [18-27].

Se puede incrementar la resistencia a la promoción engañosa ayudando a las personas a que cambian su posición de credibilidad a una que reconozca que son vulnerables a la promoción [27-29]. Como consecuencia, la educación que se imparte a profesionales de la salud debe explicar que aunque conocer las tácticas de promoción engañosa puede ayudarles a que en algunos casos no sean engañados, no existe un método seguro para permitirles obtener más beneficio que daño al exponerse a dicha promoción farmacéutica. Las personas que se confían en su capacidad de poder discernir entre los mensajes promocionales correctos y los no correctos corren el peligro de vivir en una realidad falsa, ya que existen muchas técnicas de promoción que son difíciles de evaluar y no existen métodos seguros para poder distinguir unas técnicas de las otras.

Un método para reducir esa sobre confianza es exponer primeramente a los participantes a un ejemplo simple de promoción engañosa y permitirles expresar sus creencias erróneas, luego rebatir sus ideas al establecer y explicar las técnicas engañosas que se utilizaron. Esto permite al participante comprender que es fácil engañarles con la promoción [18-27]. El propósito de este método es disminuir la confianza, en oposición al objetivo educativo que consiste en aumentar la confianza.

Otro ejemplo de la estrategia para reducir la confianza es el de una sesión de educación que tuvo lugar en la Universidad de California en el campus de Los Ángeles en la cual se presentó a un farmacéutico de la universidad como si fuera un visitador médico de la industria. El visitador imitó las técnicas comunes de ventas de un medicamento y al mismo tiempo invitaba a los estudiantes a un desayuno gratis. Entonces se le pidió al visitador que se fuera del aula durante 20 minutos para que los estudiantes discutieran la presentación. Al cabo de dicho tiempo, el visitador regresó y aclaró que era un farmacéutico de la universidad y entonces explicó y criticó las técnicas que había usado. La clase fue efectiva para disminuir la confianza de los estudiantes en su capacidad de evaluar críticamente a los visitadores [29].

Se debe ayudar a los profesionales de la salud deben a comprender la responsabilidad que tienen en evitar la promoción de medicamentos y dispositivos médicos

Como todos los profesionales de la salud pueden ser engañados, creemos que tienen la responsabilidad profesional, ética y fiduciaria con los pacientes de tomar los pasos necesarios para evitar la promoción [32-33]. Esto incluye la decisión personal de rehusar regalos personales y visitas individualizadas de visitadores, así como apoyar decisiones institucionales que respalden dichas prácticas. Las reuniones en grupo de los profesionales de la salud con visitadores son menos peligrosas que las individuales, aunque se duda de si producen más beneficiosas que engaño. La educación de los profesionales de la salud no debe incluir información que provenga de la promoción farmacéutica [8,30], excepto en los casos de ejemplos educativos como el anteriormente discutido y que son inmediatamente neutralizados.

Existe cierta evidencia conseguida a través de la observación de casos de los beneficios que produce la limitación de contactos entre los visitadores y los médicos en entrenamiento. En 1992, la Universidad de McMaster implementó una política que restringió las interacciones entre los residentes de medicina interna y los visitadores durante las actividades diurnas del hospital. Esta política incluía una prohibición a los visitadores de asistir a las reuniones educativas y una prohibición de almuerzos auspiciados por los visitadores. Tres años más tarde los internistas tenían menos confianza en los visitadores y menor contacto con ellos que aquellos internistas que se habían entrenado antes de que implementara dicha política, o los que se entrenaron en la vecina Universidad de Toronto donde tampoco había dicha política [34]. Otros estudios basados en la observación han encontrado que los doctores que tienen menos confianza en los visitadores o menos contacto con ellos tienden a ser más cuidadosos al prescribir [35-39].

La educación sobre la responsabilidad profesional de evitar la promoción debe ser integrada con entrenamiento sobre cómo interactuar con otros profesionales que tienen diferentes puntos de vista. Esta posición la discute el módulo de educación de la Campaña PharmFree de la Asociación Americana de Estudiantes de Medicina (www.amsa.org/prof/pharmfree.cfm) que se extiende desde el primer año de escuela de medicina hasta los años de residencia. El módulo promueve la idea de que “todos los estudiantes de medicina aprendan sobre aspectos éticos de la interacción entre la industria farmacéutica y los profesionales de la salud y tomen una decisión informada y racional para evitar los regalos de la industria”.

Se debe educar a los profesionales de la salud explícitamente sobre cuáles son las fuentes confiables de información

Se debe tener información sobre la disponibilidad, fortalezas y debilidades de las fuentes de información menos sesgadas que posean información clínica útil, y mantenerse al día con la mejor información disponible. Esto debe incluir el uso de dicha información como parte del cuidado de rutina del paciente. Las asociaciones profesionales y gubernamentales deben ser activas en el desarrollo de programas que garanticen que dichas fuentes estén fácilmente accesibles. También debe enseñarse a los profesionales de la salud a transferir información confiable al público y a otros profesionales, para ofrecer una alternativa de información más segura que la que brindan las compañías de medicinas y dispositivos médicos.

Conclusión

Nuestras recomendaciones son necesarias pero no suficientes para contrarrestar la influencia adversa de la promoción en los profesionales de la salud. También se requieren mejor la regulación y los sistemas de incentivos rediseñados [4,40]. Nuestras recomendaciones son un reto a las creencias que tienen raíces bien arraigadas en el actuar

de los profesionales de la salud por lo cual será difícil su implementación. No obstante, la promoción de medicamentos y dispositivos farmacéuticos causa más daño de lo que generalmente se cree, por lo cual hay que dar prioridad a estas reformas [26]. Nuestra hipótesis- que la implementación de nuestras recomendaciones mejorará los resultados de la atención médica y ganará la confianza del público en la habilidad que poseen los profesionales de la salud para ofrecerle un tratamiento óptimo- merece ser probada.

Reconocimientos

Agradecemos a las siguientes personas por contribuir a éste debate en la lista de discusión del correo electrónico de la organización No-Free Lunch que sirvió de inspiración y facilitó la elaboración de las recomendaciones discutidas: Simon Ahtaridis, Amy Brodkey, Bob Goodman, Carol Kushner, Mark McConnell, Jen Edelman, David Neely, Allen F. Shaughnessy, Leonore Tiefer, and Michael Wilkes. También queremos dar las gracias a Merav Kliner por servir de contacto con PharmAware.

Correspondencia a: peter@healthyskepticism.org

Notas

- a. Los autores no han recibido ninguna financiación para la preparación de este artículo. Cada uno de los autores es miembro de una o varias de estas organizaciones: Healthy Skepticism Inc., American Medical Student Association, y No Free Lunch, todas las cuales hacen campañas para crear conciencia sobre la influencia de la industria farmacéutica en la práctica clínica. Healthy Skepticism Inc. y No Free Lunch podrían beneficiarse indirectamente si se implementan las recomendaciones propuestas.

Referencias

1. Almasi EA, Stafford RS, Kravitz RL, Mansfield PR (2006) What are the public health effects of direct-to-consumer drug advertising? *PLoS Med* 3: e145. Se puede encontrar este artículo en internet.
2. Fugh-Berman A, Pearson C (2002). The overselling of hormone replacement therapy. *Pharmacotherapy* 22: 1205.
3. Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheatham C, et al. (2005) Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs: nested case-control study. *Lancet* 365: 475.
4. Mansfield PR (2005) Banning all drug promotion is the best option pending major reforms. *J Bioeth Inq* 2: 16.
5. Accreditation Council for Continuing Medical Education (2002) Principles to guide the relationship between graduate medical education and industry. Chicago: Accreditation Council for Continuing Medical Education. Se encuentra disponible en: http://www.acgme.org/acWebsite/positionPapers/pp_GMEGuide.pdf. Se accedió el 22 de septiembre de 2006.
6. Mintzes B (2005) Educational initiatives for medical and pharmacy students about drug promotion: An international cross-sectional survey. Geneva: WHO/HAI. Diponible en: <http://www.haiweb.org/26012006/MRhaipromosurveyFINAL06.pdf>. Se accedió el 22 de septiembre de 2006.
7. Lomas J, Enkin M, Anderson GM, Hannah WJ, Vayda E, et al. (1991) Opinion leaders vs audit and feedback to implement practice guidelines. Delivery after previous cesarean section. *JAMA* 265: 2202.
8. Rogers WA, Mansfield PR, Braunack-Mayer AJ, Jureidini JN (2004) The ethics of pharmaceutical industry relationships with medical students. *Med J Aust* 180: 411.
9. Steinbrook R (2005) Commercial support and continuing medical education. *N Engl J Med* 352: 534.
10. Schafer A (2004) Biomedical conflicts of interest: A defence of the sequestration thesis-learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics* 30: 8.
11. Katz D, Mansfield P, Goodman R, Tiefer L, Merz J (2003) Psychological aspects of gifts from drug companies. *JAMA* 290: 2404.
12. Brodkey AC (2005) The role of the pharmaceutical industry in teaching psychopharmacology: A growing problem. *Acad Psychiatry* 29: 222.
13. Farthing-Papineau EC, Peak AS (2005) Pharmacists' perceptions of the pharmaceutical industry. *Am J Health Syst Pharm* 62: 2401.
14. Viale PH (2003) What nurse practitioners should know about direct-to-consumer advertising of prescription medications. *J Am Acad Nurse Pract* 15: 297.
15. Kumar CJ, Deoker A, Kumar A, Kumar A, Hegde BM (2006) Awareness and attitudes about disease mongering among medical and pharmaceutical students. *PLoS Med* 3: e213.
16. Grant DC, Iserson KV (2005) Who's buying lunch: Are gifts to surgeons from industry bad for patients? *Thorac Surg Clin* 15: 533.
17. Baron J (2000) Thinking and deciding. 3rd ed Cambridge: Cambridge University Press. 576. p.
18. Mansfield PR (2003) Healthy Skepticism's new AdWatch: Understanding drug promotion. *Med J Aust* 179: 644.
19. Scott DK, Ferner RE (1994) "The strategy of desire" and rational prescribing. *Br J Clin Pharmacol* 37: 217.
20. Shaughnessy AF, Slawson DC, Bennett JH (1994) Separating the wheat from the chaff: Identifying fallacies in pharmaceutical promotion. *J Gen Intern Med* 9: 563.
21. Cialdini RB (2000) Influence: Science and practice. 4th Ed. New York: Allyn & Bacon. 262. p.
22. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW (1997) Methods for the economic evaluation of health care programs. Oxford: Oxford University Press. 305. p.

23. Sackett DL (2001) Why randomized controlled trials fail but needn't: 2. Failure to employ physiological statistics, or the only formula a clinician-trialist is ever likely to need (or understand!). *CMAJ* 165: 1226.
24. Naimark D, Naglie G, Detsky AS (1994) The meaning of life expectancy: What is a clinically significant gain? *J Gen Intern Med* 9: 702.
25. Gilovich T, Griffin D, Kahneman D, editors. (2003) *Heuristics and biases: The psychology of intuitive judgment*. Cambridge: Cambridge University Press. 874 p.
26. Norris P, Herxheimer A, Lexchin J, Mansfield P (2005) Drug promotion: What we know, what we have yet to learn. Geneva: WHO. Se encuentra disponible en: http://www.who.int/entity/medicines/areas/rational_use/drugPromodhai.pdf. Se accedió el 22 de septiembre de 2006.
27. Sagarin BJ, Cialdini RB, Rice WE, Serna SB (2002) Dispelling the illusion of invulnerability: The motivations and mechanisms of resistance to persuasion. *J Pers Soc Psychol* 83: 526.
28. Mansfield P (2004) Accepting what we can learn from advertising's mirror of desire. *BMJ* 329: 1487.
29. Wilkes MS, Hoffman JR (2001) An innovative approach to educating medical students about pharmaceutical promotion. *Acad Med* 76: 1271.
30. Sierles FS, Brodkey AC, Cleary LM, McCurdy FA, Mintz M, et al. (2005) Medical students' exposure to and attitudes about drug company interactions: a national survey. *JAMA* 294: 1034.
31. Mansfield PR, Henry D (2004) Misleading drug promotion-no sign of improvements. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 13: 797.
32. Brody H (2005) The company we keep: Why physicians should refuse to see pharmaceutical representatives. *Ann Fam Med* 3: 82.
33. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, Blumenthal D, Chimonas SC, et al. (2006) Health industry practices that create conflicts of interest: A policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 295: 429.
34. McCormick BB, Tomlinson G, Brill-Edwards P, Detsky AS (2001) Effect of restricting contact between pharmaceutical company representatives and internal medicine residents on posttraining attitudes and behavior. *JAMA* 286: 1994.
35. Caamano F, Figueiras A, Gestal-Otero JJ (2002) Influence of commercial information on prescription quantity in primary care. *Eur J Public Health* 12: 187.
36. Watkins C, Harvey I, Carthy P, Moore L, Robinson E, et al. (2003) Attitudes and behaviour of general practitioners and their prescribing costs: A national cross sectional survey. *Qual Saf Health Care* 12: 29.
37. Verdoux H, Cougnard A, Grolleau S, Begaud B (2005) Impact of visits from pharmaceutical company representatives on antipsychotic prescription in primary care. *Schizophr Res* 77: 107.
38. Rosenthal M (2003) Demand effects of recent changes in prescription drug promotion. Menlo Park (California): Kaiser Family Foundation. Se encuentra en: <http://www.kff.org/rxdrugs/upload/Demand-Effects-of-Recent-Changes-in-Prescription-Drug-Promotion-Report.pdf>. Se accedió el 22 de septiembre de 2006.
39. Shorr RI, Greene WL (1995) A food-borne outbreak of expensive antibiotic use in a community teaching hospital. *JAMA* 273: 1908.
40. Mansfield P, Rogers W, Jureidini J (2005) Submission from Healthy Skepticism re RACP ethical guidelines. *Healthy Skepticism International News* 23: 9. Se encuentra en: <http://www.healthyskepticism.org/news/issue.php?id=15>. Se accedió el 22 de septiembre de 2006.

Revisión de las recomendaciones del NICE, 1999-2005
(Review of NICE's recommendations, 1999-2005)

James Raftery

Professor of health technology assessment
Wessex Institute of Health Research and Development, University of Southampton, Southampton

British Medical Journal 2006; 332:1266-1268

Reproducido bajo el "fair use law"
Traducido por Boletín Fármacos

Con la creación del Instituto Británico para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) en 1999, el Sistema de Salud Británico (NHS) se estableció como líder en la determinación de prioridades para la provisión de servicios de salud [1]. Algunos países como Australia, Nueva Zelanda y Canadá disponen de un sistema que evalúa el costo-efectividad de los fármacos [2,4], pero no evalúan otras tecnologías sanitarias. Otros países como Alemania [5] y Francia [6], están creando organismos similares a NICE. En abril de 2005, NICE había publicado 86 guías sobre el uso de tecnologías de salud y 39 pautas de tratamiento de enfermedades diversas. Varias agencias independientes han hecho evaluaciones favorables de NICE, incluyendo el Comité de Salud de la Cámara de los Comunes [7], la OMS [8] y algunos académicos independientes [9].

Recomendaciones de NICE

NICE evalúa, a solicitud del Departamento de Salud, la efectividad clínica y económica de las diferentes tecnologías de salud. No se trata de hacer una valoración científica ni de hacer un resumen de la evidencia, esas tareas se subcontratan a grupos académicos independientes. Los dos comités de NICE evalúan esta evidencia, que con frecuencia es incompleta. Los comités confían en las opiniones de sus miembros, entre los que se incluyen clínicos, expertos en salud, gerentes y representantes de pacientes.

Las recomendaciones de NICE se convierten en pautas obligatorias para el NHS [10]. Los principios de NICE fueron polémicos por una recomendación contra el uso del zanamavir, un fármaco antiviral para la gripe. Sin embargo, la revisión de las pautas que se han aconsejado durante los primeros años muestra que pocas veces se pueden clasificar con un simple "sí" o "no" [11,14].

A pesar de que hay quien sugiere lo contrario [11,13,15], NICE ha declarado repetidamente que no utiliza un umbral a partir del cual el costo-efectividad se considera inaceptable. Sin embargo, ha aclarado que cuando el costo por año de vida ajustado por calidad (QALY) es superior a £20.000 (€29.000; \$37.000), "es más probable que los juicios sobre si los recursos del NHS se deben invertir en cierto tipo de tecnología hagan más referencias explícitas a factores como el rango de incertidumbre del cálculo, el nivel de innovación que representa la tecnología, las características específicas de la enfermedad y la población que se vería beneficiada y,

si procede, los costos y beneficios que representaría para la sociedad. Para que una tecnología reciba apoyo cuando el QALY es superior a £30.000, la información sobre todos estos factores tiene que ser más contundente" [16].

NICE es único internacionalmente en el sentido de que dispone de un proceso de apelación formal. Todas las partes interesadas, incluidas las empresas y organizaciones clínicas, pueden apelar contra sus conclusiones en base al proceso (proceso adecuado), perversión (conclusiones contrarias a la evidencia) o al poder (por excederse en el ejercicio de su mandato). La apelación la examina una comisión compuesta principalmente por miembros de NICE que no tienen el rango de ejecutivos, representantes de la industria y representantes de los pacientes.

Revisión de pautas

Se revisaron las guías que NICE envió al NHS entre 1999 y 2005. Algunas evaluaciones incluían más de una tecnología, y algunas tecnologías podían utilizarse en diferentes grupos de pacientes. Para cada pauta se identificó uno o más aspectos de cómo cada tecnología se aplicaba a los pacientes y la recomendación de cada aspecto se clasificó como: "sí", "sí con restricciones importantes", "sí con restricciones menores" y "no" (ver cuadro). Las restricciones para los fármacos se relacionaban con el permiso de comercialización y para los asuntos no farmacológicos tenían que ver con el tamaño del grupo potencial de pacientes. Nueve expertos validaron la clasificación de cada pauta (ver los nombres en el párrafo de agradecimientos). También se tuvo en cuenta el costo-efectividad (costo incremental por QALY) asociado con cada recomendación y los resultados de las apelaciones.

Las 86 pautas que se habían publicado hasta abril de 2005 recopilaban 117 aspectos relacionados con tecnologías o con pacientes, y las recomendaciones de NICE se distribuyeron bastante equitativamente entre las cuatro categorías: 22 (19%) obtuvieron una respuesta negativa de NICE, 27 (23%) recibieron una respuesta positiva, 38 (32%) una respuesta positiva con restricciones importantes, y 30 (26%) positiva con restricciones menores.

Casi dos tercios de las recomendaciones negativas se basaban en la falta de evidencia, el resto tenían un costo-efectividad inaceptable. Las recomendaciones que permitían

la utilización con restricciones importantes generalmente imponían restricciones para mejorar el costo-efectividad de la intervención. Las recomendaciones con restricciones menores normalmente se referían a estrategias para mejorar la práctica clínica (necesidad de monitorización, utilización por parte de un especialista) pero a veces también recomendaban la utilización de una tecnología equivalente de menor costo.

Costo-efectividad aceptable

El mayor costo por QALY que ha aceptado el NICE es de aproximadamente £39.000 (rango entre £35.000-43.000) para el riluzol, fármaco para el tratamiento de las enfermedades neuronales motoras. La pauta tuvo en cuenta “el valor que tiene para los pacientes el que se extienda el tiempo de supervivencia sin traqueotomía”. [17] Con respecto al trastuzumab para el cáncer de mama avanzado, NICE citó el cálculo de la compañía de £37.500/QALY pero consideró que las premisas que utilizaba la compañía eran excesivamente pesimistas [18]. En el caso del imatinib, para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica, NICE aceptó inicialmente un coste de entre £22.000 y £56.000 por QALY [19] pero posteriormente lo redujo hasta £26.000, utilizando un comparador diferente [20].

Sé estimó que el costo-efectividad del interferón beta (y el acetato de glatiramer) para la esclerosis múltiple no era costo-efectivo porque el costo de cada QALY estaba entre £35.000-£104.000/QALY (media estimada £70.000). Entonces intervino el gobierno con un plan para compartir riesgos y se estableció un umbral de costo-efectividad “sólo para este caso, de £36.000” [21]. Bajo este plan, se compara el progreso clínico de los pacientes elegibles que dan su consentimiento con el avance que se esperaba alcanzar para cumplir con el umbral de costo-efectividad establecido. Si el paciente no alcanza los objetivos establecidos se reduce el costo de los fármacos. En el 2005, más de 5.000 pacientes se habían inscrito al plan, que se estableció en 2002. No se han publicado informes de avances, pero será interesante comprobar el grado de éxito del plan en conseguir el nivel de costo-efectividad acordado.

Aunque NICE, oficialmente, no prioriza intervenciones que salven vidas sobre aquellas que mejoran la calidad de vida, la forma como se abordan ciertos temas sugiere que otorga un mayor valor al rescate [22] o a la priorización de terapias salvavidas. Con fármacos para el cáncer como el imatinib y el trastuzumab, que alargan la esperanza de vida, NICE aceptó un costo-efectividad relativamente bajo. Sin embargo, la aceptación del riluzol se basó en consideraciones de calidad de vida más que en mortalidad.

Clasificación de las recomendaciones del NICE
Sí
Debería utilizarse de forma habitual
Puede considerarse como una opción
- <i>Sí con restricciones importantes</i>
Utilización únicamente como tratamiento de segunda línea o posterior
Utilización únicamente en caso de intolerancia a otro tratamiento
Debe mostrar una respuesta dentro del tiempo especificado
Restringido a subgrupos dentro de las indicaciones autorizadas
- <i>Sí con restricciones menores</i>
Utilización de la opción menos costosa
Monitorización necesaria
Utilización únicamente por un especialista
No
Falta de evidencia para su utilización
Costo-efectividad pobre

Resumen
En sus primeros cinco años NICE ha publicado 86 pautas sobre 117 aspectos.
Aproximadamente una quinta parte de sus pautas rechazan el uso de la intervención.
En el resto de los casos se recomienda la utilización, aunque la mayoría de veces con algunas restricciones.
Se realizaron apelaciones a casi un tercio de las recomendaciones, y cuatro de ellas requirieron una segunda evaluación.

Consistencia

Algunos temas se han evaluado varias veces, en parte debido a las apelaciones. Los fármacos antivirales para la gripe se han evaluado tres veces y además se hizo una revisión rápida en 1999. En todos los casos NICE reiteró su recomendación de que las personas sanas no utilicen estos fármacos y se mostró a favor de su utilización por los grupos de riesgo. Se han evaluado tres tratamientos para la obesidad (dos médicos y uno quirúrgico) y en los tres casos NICE concluyó que sólo debían utilizarse en personas decididas a perder peso y con una respuesta adecuada al tratamiento.

Apelaciones

Se han presentado 25 apelaciones a las 86 pautas (29%). No se admitieron 15 de ellas. De las 10 restantes, cinco resultaron en cambios relativamente menores en la redacción de la guía. Pero cinco decisiones (interferón beta en la esclerosis múltiple, fármacos para el cáncer colorrectal, antigripales, hormona del crecimiento en adultos e inmunosupresión en trasplantes renales en adultos) se devolvieron al comité de evaluación para que hicieran una nueva revisión. El proceso de apelación ha requerido que NICE demuestre que ha sido comprensivo en su examen de la evidencia y consistente en la forma en que ha evaluado cada tema.

Discusión

Con su tasa actual de evaluaciones, unas 20 al año, NICE sólo puede estudiar una minoría de los tratamientos nuevos y de los que se están utilizando en este momento. Esto ocasionó que a finales de 2005 se anunciase que se iba a acelerar el proceso de revisión [23]. Sin embargo, probablemente un proceso más rápido sería bastante menos intensivo. La evaluación de tratamientos farmacológicos para la esclerosis múltiple, por ejemplo, tomó gran parte de los dos primeros años del NICE, y en la página web se encuentran 338 documentos sobre el tema. Finalmente se opuso al uso del interferón beta y del acetato de glatiramer debido a su alto costo por QALY. A pesar de sus considerables esfuerzos, entre los que se incluye la realización de investigación adicional, NICE fue incapaz de identificar un subgrupo de pacientes en los que estos fármacos pudieran tener un nivel más aceptable de costo-efectividad. El hecho de que el gobierno interviniera posteriormente con un plan de compra especial basado en un costo por QALY de £36.000 [21] indicó que este nivel era aceptable para el gobierno, al menos para estos fármacos.

En general, NICE tiene que juzgarse por su éxito en sobrevivir decisiones polémicas. Su sistema de apelaciones ha impuesto consistencia y hasta el momento ha evitado que los que interpusieron apelaciones los llevaran a juicio. Aunque los clínicos temían, comprensiblemente, que se impusieran restricciones, éstas han sido bastante raras. El NICE sigue sin caracterizarse por dar una respuesta negativa, sino por decir “sí, pero”...

Agradecimientos: Agradezco a Amanda Burls, Andy Clegg, Rumoan Dickson, Ruairidh Milne, Alec Miners, Mark Sculpher, Ken Stein, Rod Taylor y Tom Walley por su ayuda en la clasificación de las pautas de NICE y a Carey Hendron por su ayuda administrativa.

Colaboradores y fuentes de datos: JR es un economista de temas de salud que ha contribuido a siete valoraciones tecnológicas para el NICE.

Conflicto de interés: Ninguno declarado.

Correspondencia a: j.p.raftery@soton.ac.uk

Referencias

1. Ham C, Robert G. Conclusions. In: Reasonable rationing. International experience of priority setting in health care. Milton Keynes: *Open University Press*, 2003:141-56.
2. Duckett SJ. Drug policy down under: Australia's pharmaceutical benefits scheme. *Health Care Financing Review* 2004;25(3):55-67.
3. Porter RJ, Mulder RT. PHARMAC and availability of pharmaceuticals. *N Z Med* 2002;115:274-5.
4. Corvari R, King D, Sanidas M. Canada: pharmaceutical pricing and reimbursement. London: London School of Economics, 2005.
5. Stiftung B. Centre for quality in medicine: from policy paper to draft bill. Westphalia: Health Policy Monitor, 2004.
6. French medicine. The price of popping pills. *Economist* 2004 May15:40.
7. House of Commons Health Committee. Review of the National Institute for Clinical Excellence. London: Stationery Office, 2002.
8. Hill S, Garattini S, van Loenhout J, O'Brien B, de Joncheere K. Technology appraisal programme of the National Institute for Clinical Excellence: a review by the WHO. London: NICE, 2003.
9. Robert G. The United Kingdom. In: Ham C, Robert G, eds. Reasonable rationing. International experience of priority setting in health care. Milton Keynes: Open University Press, 2003:64-93.
10. Newdick C. Who should we treat? Rights, rationing and resources in the NHS. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
11. Raftery J. NICE: faster access to modern treatments? Analysis of guidance on health technologies. *BMJ* 2001;323:1300-3.
12. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Economics* 2004;13:437-52.
13. Towse A, Devlin N, Pritchard C, eds. Cost effectiveness thresholds: economic and ethical issues. London: Office of Health Economics, King's Fund, 2002.
14. Miners AH, Garau M, Fidan D, Fischer AJ. Comparing estimates of cost effectiveness submitted to the National

- Institute for Clinical Excellence (NICE) by different organisations: retrospective study. *BMJ* 2005;330:65-8.
15. Devlin N, Parkin D. Does NICE have a cost effectiveness threshold and what other factors influence its decisions? A binary choice analysis. *Health Economics* 2004;13:437-52.
 16. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. London: NICE, 2004.
 17. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of riluzole for motor neurone disease. London: NICE, 2001.
 18. National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. London: NICE, 2002.
 19. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance No 50: the use of imatinib for chronic myeloid leukemia. London: NICE, 2002.
 20. National Institute for Clinical Excellence. Technology appraisal guidance No 70: use of imatinib for chronic myeloid leukemia. London: NICE, 2003.
 21. Department of Health. Cost effective provision of disease modifying therapies for people with multiple sclerosis. *Health Service Circular* HSC 2002/004.
 22. Hadhorn D. Setting health care priorities in Oregon. Cost effectiveness meets the rule of rescue. *JAMA* 1991;265:2218-25.
 23. National Institute for Clinical Excellence. NICE to issue faster drugs guidance to NHS. London: NICE, 2005. Consultado el 23 de marzo de 2006.

¿Cómo burlar al NICE?
(How NICE may be outflanked)

R E Ferner¹, Sarah E. McDowell²

¹Director

²Research officer del West Midlands Centre for Adverse Drug Reaction Reporting, City Hospital, Birmingham
Correspondencia a: r.e.ferner@bham.ac.uk

British Medical Journal 2006;332:1268-1271

Reproducido bajo el “fair use law”
Traducido por *Boletín Fármacos*

Hace una década decíamos que el NHS (Sistema de Salud Británico) no debería pagar los nuevos fármacos a menos que fueran tan buenos como los antiguos, ni los fármacos caros cuyos beneficios sean inciertos [1]. Desde entonces, se ha creado el Instituto Británico para la Salud y la Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés). NICE evalúa las tecnologías disponibles en el NHS y recomienda su utilización sin reservas, con restricciones o, por el contrario, que no se utilicen [2]. Parte de su tarea consiste en asegurar la equidad, pero la equidad no es lo que le interesa a todo el mundo. En este artículo, consideramos cómo los individuos o los grupos con intereses específicos pueden intentar burlar a NICE.

¿Beneficio individual o bien común?

Cuando mucha gente comparte recursos comunes, es de esperar que cada individuo intente aumentar el uso personal de los recursos, pero si todos los individuos hicieran esto habría una sobre-explotación de los recursos y finalmente todos se arruinarían. Esto es a lo que se le llama la tragedia de los comunes [3]. El NHS es un recurso común. Un paciente actúa de forma racional cuando busca un tratamiento caro que le proporciona un beneficio (aunque sea pequeño) porque el coste del mismo recae casi completamente en el bolsillo de otros. Pero el NHS no puede apoyar la sobreexplotación de forma indefinida. Actualmente se gasta £10,3 billones (€15 billones; \$19 billones) anuales en fármacos y los costes siguen en rápido ascenso [w1]. Una manera de evitar esta sobreexplotación es designar a un guardián que administre los recursos comunes. NICE realiza este papel de guardián pero afronta muchos desafíos.

Proceso de evaluación

NICE sólo examina el valor de los fármacos a petición del Departamento de Salud y la Asamblea Galesa, por lo que es posible que nunca llegue a revisar aspectos importantes del proceso terapéutico. El proceso es complejo, involucra a muchas partes interesadas y tiene una duración aproximada de dos años [w2]. Durante el período desde que se inicia la discusión sobre el tema hasta que se adopta la decisión final se pueden establecer pautas de tratamiento de costo-

efectividad inciertas. Cuanto más tiempo permanezca la pauta de tratamiento en vigor, más difícil será cambiarla. Un ejemplo es el uso de la verteporfina en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad [4]. Mientras NICE evaluaba la evidencia, se autorizaron otros tratamientos para la degeneración macular y las orientaciones de NICE respecto al uso de verteporfina quedaron anticuadas [w3].

NICE tiene clara la necesidad de hacer un análisis en profundidad y dentro de un periodo de tiempo adecuado. Su objetivo es evaluar una indicación específica de un fármaco en un periodo de 40 semanas. La evaluación puede comenzar antes de la concesión del permiso de comercialización, y con esto se conocería la opinión de NICE a los pocos meses de recibir el permiso de comercialización. Por ejemplo, se espera que se pronuncie próximamente sobre el uso del trastuzumab en el cáncer de mama en fase inicial, aun cuando el fabricante no solicitó el permiso hasta febrero de 2006.

Papel de las grandes farmacéuticas

Las compañías farmacéuticas gastan más de US\$800 millones en el desarrollo y la comercialización de un fármaco nuevo [5], por lo que comprensiblemente están interesadas en obtener beneficios económicos. Una forma de evitar la pérdida de capital es producir un fármaco que tenga beneficios claros y cuyos costos sean proporcionales. A través del marketing una compañía puede persuadir a los médicos o a los pacientes del valor de un fármaco nuevo aunque sus beneficios sean limitados y sus costos altos. Posteriormente puede esperar que las ventas sean elevadas independientemente de la recomendación que haya emitido NICE u otros organismos expertos. Las compañías también pueden vender fármacos al transformar procesos normales, como la calvicie masculina o la fobia social, en enfermedades que requieren tratamiento farmacológico [6].

La promoción del trastuzumab (Herceptin) muestra cómo las compañías dan a conocer sus nuevos fármacos. Al principio, mientras se obtenían los resultados de los estudios piloto en pacientes en estadios avanzados de la enfermedad, el marketing fue nulo [w4]. Un artículo en una revista médica, no especializada, de amplia distribución amplificó la señal [w5]. El artículo se acompañó de un comunicado de prensa

entusiasta [w6], el cual animaba a los corresponsales médicos a comunicar estos datos a la opinión pública [w7]. Estas estrategias hacen que el público se habitúe al mensaje de la compañía mucho antes de obtener el permiso de comercialización.

El fabricante o el patrocinador de un producto juegan un papel fundamental en el proceso de evaluación de un medicamento a través de la presentación de datos al grupo de revisión de la evidencia de NICE. Por supuesto, el grupo de revisión analiza críticamente los datos presentados por la industria, pero los datos que publica la compañía contienen sesgos inherentes. Es más probable que los ensayos aleatorios patrocinados por la industria presenten los resultados positivos [7], y que los autores lleguen a conclusiones positivas cuando los ensayos clínicos aleatorios están patrocinados por una organización con ánimo de lucro [8]. Del mismo modo, es menos probable que las evaluaciones económicas de fármacos oncológicos que se publican y que están patrocinadas por las compañías farmacéuticas informen de conclusiones cualitativas desfavorables [9].

Una posible explicación de este sesgo es que las compañías patrocinan aquellos ensayos que consideran que tienen una mayor probabilidad de ofrecer resultados positivos, pero también caben otras explicaciones. El optimismo consciente o inconsciente de aquellos que están más interesados en el éxito del tratamiento podría modificar el juicio de los autores del estudio. Ciertamente, el análisis de costo-efectividad puede variar ampliamente de un estudio a otro. En el caso de la terapia fotodinámica, la industria estimó el costo de prevención de dos años de ceguera en £70.000, mientras que los analistas académicos sugirieron costes entre £150.000 y £300.000 [w8].

Las compañías también utilizan a los medios de comunicación para defender sus intereses en las batallas contra NICE. Si NICE recomienda pautas con restricciones, las compañías farmacéuticas emiten comunicados de prensa en los que desprestigian el resultado [w9,w11]. Pfizer describió la decisión reciente de no recomendar la insulina inhalada como “perversa” [w10], y Link Pharmaceuticals reclamó que el NICE negaba “tratamientos que potencialmente prolongaban la vida” a los pacientes con tumores cerebrales [w9].

Pacientes y grupos de pacientes

Los pacientes pueden desear acceder a los tratamientos sobre los que el NICE aún no se ha pronunciado o sobre los que ha emitido una opinión en contra. Los grupos de pacientes comparten el interés de las compañías farmacéuticas de promover el acceso a los tratamientos específicos que otros pagarán. Por eso, son instrumentos que las compañías utilizan para influir en la percepción de sus fármacos [10]. Como explica Jo Spink, un especialista en relaciones públicas, “los pacientes constituyen una fuerza poderosa y pueden realzar los beneficios clínicos, sociales y

de calidad de vida de un tratamiento con una eficacia muy superior a la de cualquier comunicado de prensa” [w12].

Los grupos de pacientes se han descrito como instrumentos de las compañías farmacéuticas para la promoción de sus productos [11] y como “las tropas de tierra” para ejercer como cabilderos ante los gobiernos para aumentar el acceso a los nuevos fármacos [w13]. Un estudio reciente halló que el 76% de los grupos de pacientes en la Unión Europea recibían apoyo de las compañías farmacéuticas, aunque se desconoce el valor de su contribución [w14]. Los grupos que hacen campaña para la aprobación de fármacos concretos por NICE a menudo han declarado tener relaciones corporativas con compañías farmacéuticas [w15,w17]. El apoyo financiero de una compañía farmacéutica no puede comprometer la independencia de un grupo de pacientes, pero las compañías no están motivadas por el altruismo y un Comité de Salud de la Cámara de los Comunes ha aconsejado que se lleven a cabo medidas para limitar la influencia de la industria sobre los grupos de pacientes [11].

A menudo los grupos de pacientes se oponen con firmeza a las recomendaciones preliminares de NICE cuando son restrictivas. Campañas agresivas precedieron los cambios en las pautas de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer [w18,w20] y de la osteoporosis [w21] y los grupos de pacientes están intentando cambiar la evaluación preliminar de NICE sobre la insulina inhalada, que resultó ser desfavorable [w22].

Puede observarse la influencia de los pacientes y de los grupos de pacientes incluso antes de que NICE haya hecho una evaluación. El trastuzumab aún tiene que obtener la autorización para su uso en el cáncer de mama en fase inicial, se desconoce su eficacia a largo plazo y preocupa su propensión a producir daño miocárdico en pacientes bajo tratamiento con antraciclinas. En el Reino Unido, el coste del tratamiento de un paciente con trastuzumab es semejante a los ingresos anuales medios. Los pacientes han lanzado una campaña exitosa para colocar el trastuzumab en la vanguardia de la conciencia pública y política [w23,w24]. Esto ha creado un clima en el que se espera que se otorgue el permiso de comercialización de trastuzumab y que NICE haga una evaluación positiva del producto para el tratamiento de la fase inicial del cáncer, antes de que el producto haya sido evaluado por las autoridades correspondientes. Éste es un sentimiento que ha expresado el presidente de la organización para el cáncer Breakthrough Cancer Care: “Apreciamos la rápida evaluación de los fármacos por NICE pero necesitamos asegurar que las recomendaciones se implementan por completo y que los pacientes con cáncer reciben los fármacos recomendados” [w25].

Influencia de los medios de comunicación

Los pacientes con enfermedades mortales a los que se les niega fármacos que pueden salvarles la vida tienen un papel muy convincente [w26]. Mejor aún cuando se consigue que

los burócratas sin corazón cambien su mentalidad a raíz de la presión de los medios de comunicación, quienes después pueden atribuirse el mérito de salvar la vida al paciente [w27]. El periódico *Manchester Evening News* incluso recibió un premio por su campaña en apoyo al trastuzumab [w28]. Las historias de fármacos maravillosos, meticulosamente resumidas en comunicados de prensa, pueden jugar un papel muy útil incluso en ausencia de interés humano. La utilización cuidadosa de famosos por los grupos de pacientes puede asegurar la presencia de ambos en los medios de comunicación [w29]. Columnistas de periódicos como Claire Rayner y Thomas Stuttaford también pueden lanzar ataques populistas al racionamiento de NICE [w30,w33].

Políticos

Muchos miembros del parlamento están dispuestos a propugnar causas populares como el apoyo a pacientes con cáncer o enfermedades discapacitantes. Un modo efectivo de hacerlo es presentando preguntas en el parlamento. El libro de preguntas de la Cámara de los Comunes recoge 84

preguntas sobre el trastuzumab, 56 sobre el donepezil y 188 sobre el interferón beta, pero sólo dos sobre el ciprofloxacino y ninguna sobre la penicilina o la prednisolona [w34].

Las intervenciones ministeriales pueden complicar el asunto. Mientras era Ministro de Salud, Stephen Ladyman realizó un comentario sobre una pauta preliminar que recomendaba la retirada de fármacos contra la enfermedad de Alzheimer. Comentó que “ellos [NICE] tienen que contemplar más ampliamente el impacto de esta decisión. Es probable que una vez que hayan examinado las evidencias adicionales, lleguen a una conclusión diferente” [w35]. Incluso antes de que el trastuzumab obtuviera la licencia de comercialización para el tratamiento del cáncer de mama en fase inicial, Patricia Hewitt, la secretaria de estado para la salud, señaló que los organismos de atención primaria “no deberían rechazar la financiación del Herceptin (trastuzumab) únicamente por su coste” [w36]. Ella ha establecido que se haga el genotipo de todos los tipos de cáncer de mama, con lo cual ha fomentado la expectativa del tratamiento con trastuzumab del 20% de los tumores que son HER-2 positivos [12].

Resumen
El trabajo del NICE es muy importante para la distribución racional de los fondos del NHS.
Los pacientes y las compañías farmacéuticas intentan influenciar las decisiones durante y después de las evaluaciones.
El gobierno corre el riesgo de minusvalorar al NICE mediante la toma de decisiones antes de la publicación de las recomendaciones de NICE.
Es necesario aislar la evaluación de los tratamientos de las presiones externas.

Facultativos

Puede que no se implementen las pautas publicadas por NICE de la manera que se pretende [13]. La organización Abacus Internacional halló que 12 de las 28 evaluaciones de NICE se implementaron de manera insuficiente y 4 de manera excesiva [14]. Dado que muchas de las decisiones del NICE se basan en juicios sutiles y quizás generosos de costo-utilidad, la implementación en exceso puede resultar cara [15].

Decisiones bajo presión

Las oportunidades para la distorsión se presentan mucho antes de que comience el proceso de evaluación de NICE. Continúan una vez el proceso ha dado comienzo y persisten tras la publicación de los hallazgos preliminares. Aún cuando la decisión final del NICE recomiende el abandono o la restricción del uso de un tratamiento, las partes interesadas pueden realizar esfuerzos para saltarse las normas de NICE. Las auditorías sugieren que muchas de las recomendaciones de NICE no se implementan por completo.

Es fácil comprender por qué los pacientes, cuya enfermedad justifica que quieran obtener una parte de los recursos del

NHS, desean que se les escuche. También está claro que las compañías, que buscan un beneficio económico, intenten beneficiarse. Resulta menos comprensible el modo en el que los políticos parecen minusvalorar a NICE. El gobierno estableció a NICE como un organismo independiente, y por ello sus ministros deberían respetar a rajatabla la independencia del organismo. Algunos políticos podrían estar tergiversando el proceso cuando, por conveniencia política, toman decisiones o aparentan tomarlas antes de que NICE se haya pronunciado. La firmeza de NICE se pondrá a prueba cuando emitan su opinión sobre el costo-efectividad de los tratamientos del cáncer de mama en fase inicial, y analice los datos sobre el trastuzumab.

NICE debería asegurarse de que los fondos disponibles para fármacos en el NHS se gasten de la forma que mejor sirva a los pacientes. Pero en un mundo ideal el proceso de evaluación se debería aislar de las presiones financieras, políticas y emocionales externas.

Conflicto de interés: RE Ferner fue secretario general del actual presidente del NICE. SE McDowell recibió apoyo del Antidote Trust Fund de los Complejos Hospitalarios del NHS de Sandwell y West Birmingham.

Colaboradores y fuentes: Ferner es médico especialista, farmacólogo clínico, y preside el comité de fármacos y terapéutica de un complejo hospitalario importante del NHS. McDowell es una científica en temas de salud, interesada en las prácticas de prescripción y en las reacciones farmacológicas adversas. Ambos resaltan la importancia de la terapéutica racional. Ferner escribió el primer borrador y actuará como aval. McDowell participó en la investigación del artículo y contribuyó a su redacción.

Referencias

1. Ferner RE. Newly licensed drugs. *BMJ* 1996;313:1157-8.
2. Raftery J. NICE work: review of NICE's recommendations, 1999-2005. *BMJ* 2006;332:1266-8.
3. Hardin G. The tragedy of the commons. *Science* 1968;162:1243-8.
4. Foot B, Foy R, Chakravarthy U, Wormald R. Increasing use of a new health technology during the wait for NICE guidance: findings from the third national tracker survey of photodynamic therapy. *J Public Health (Oxford)* 2004;26:52-5.
5. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003;22:151-85.
6. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ* 2002;324:886-91.
7. Bhandari M, Busse JW, Jackowski D, Montori VM, Schunemann H, Sprague S, et al. Association between industry funding and statistically significant pro-industry findings in medical and surgical randomized trials. *CMAJ* 2004;170:477-80.
8. Kjaergard LL, Als-Nielsen B. Association between competing interests and authors' conclusions: epidemiological study of randomised clinical trials published in the *BMJ*. *BMJ* 2002;325:249-52.
9. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.
10. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
11. House of Commons Health Committee. The influence of the pharmaceutical industry. Fourth report of session 2004-2005. London: Stationery Office, 2005.
12. Department of Health. Hewitt fast-tracks cancer drug to save 1000 lives. 2005. www.dh.gov.uk (search for: 0339).
13. Sheldon TA, Cullum N, Dawson D, Lankshear A, Lawson K, Watt I, et al. What's the evidence that NICE guidance has been implemented? Results from a national evaluation using time series analysis, audit of patients' notes, and interviews. *BMJ* 2004;329:999-1004.
14. Abacus International. NICE guidance implementation tracking data sources, methodology and results. www.nice.org.uk/pdf/Abacus_report.pdf consultado el 12 de abril de 2006..
15. Maynard A, Street A. Seven years of feast, seven years of famine: boom to bust in the NHS? *BMJ* 2006;332:906-8.

Referencias en Internet

- w1 Health and Social Care Information Centre. Hospital Prescribing, 2004: England. www.ic.nhs.uk/pubs/hospres2004/doc/file consultado el 13 de abril de 2006.
- w2 NICE. Developing NICE technology appraisals. www.nice.org.uk/page.aspx?o=297101 consultado el 12 de abril de 2006.
- w3 NICE. Draft Scope - Macular degeneration (age-related). www.nice.org.uk/page.aspx?o=298551 consultado el 12 de abril de 2006.
- w4 Baselga J, Tripathy D, Mendelsohn J, Baughman S, Benz CC, Dantis L et al. Phase II study of weekly intravenous recombinant humanized anti-p185HER2 monoclonal antibody in patients with HER2/neu-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 1996;14:737-44.
- w5 Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- w6 Genentech. Study Published In New England Journal Of Medicine Demonstrates Herceptin With Chemotherapy Increases Median Survival In Women With Metastatic Breast Cancer. www.gene.com/gene/news/press-releases/display.do?method=detail&id=4649 consultado el 12 de abril de 2006.
- w7 Breakthrough Boosts Breast Cancer Hopes. The Express 2001 March 16;4.
- w8 NICE. Clinical effectiveness and cost utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration. www.nice.org.uk/page.aspx?o=30223 consultado el 12 de abril de 2006.
- w9 Link Pharmaceuticals. Nice Poised to Deny Brain Tumour Patients Access to Latest Breakthrough Treatments. www.pnnewswire.co.uk/cgi/news/release?id=164552 consultado el 13 de abril de 2006.
- w10 Pfizer Ltd. Sad day for patients. NICE decision to refuse patients access to inhaled insulin is a set back for people with diabetes and their physicians. www.pfizer.co.uk/template2.asp?pageid=335 consultado el 13 de abril de 2006.
- w11 Shire plc. NICE request for data on subgroups of Alzheimer's patients more likely to benefit from therapy could lead to guidance that deprives thousands of essential treatment. www.shire.com/shire/NewsAndMedia/PressReleases/showShirePress.jsp?ref=441&tn=3&ml=8&m2= consultado el 12 de abril de 2006.

- w12 Spink J. How can PR handle NICE? *Communiqué* 2001. www.pmlive.com/archive.cfm?&ArticleID=540&back=-1 consultado el 12 de abril de 2006.
- w13 Jeffries M. The mark of Zorro. *Pharmaceutical Marketing* 2005. www.pmlive.com/index.cfm?showArticle=1&ArticleID=445 consultado el 12 de abril de 2006.
- w14 Patient View. Fundraising and the growth of industry involvement. *Health and Social Campaigners' News* 2004.
- w15 Help the Aged. Thank You. <http://corporate.helptheaged.org.uk/corporate/thankslist.htm> consultado el 12 de abril de 2006.
- w16 Breast Cancer Care. Full supporters list. www.breastcancercare.org.uk/content.php?page_id=2067 consultado el 12 de abril de 2006.
- w17 Breakthrough Breast Cancer. Our partners. www.breakthrough.org.uk/you_can_help/companies_and_employees/our_partners/index.html consultado el 13 de abril de 2006.
- w18 Alzheimer's Disease International. NICE guidelines - dementia drugs may longer be recommended. www.alz.co.uk/media/nr050301.html consultado el 12 de abril de 2006.
- w19 Alzheimer's Society. Drugs for the treatment of Alzheimer's disease - A summary of the Alzheimer's Society's response to draft guidance from Nice (the National Institute for Clinical Excellence). www.alzheimers.org.uk/News_and_Campaigns/PDF/Summary_Niceresponse_DrugsforAlzheimers.pdf consultado el 14 de abril de 2006.
- w20 Action on Alzheimer's Drugs alliance. Drug treatments which help thousands of people with Alzheimer's disease are under serious threat. www.handsoffdementiadrugs.org consultado el 12 de abril de 2006.
- w21 National Osteoporosis Society. National Osteoporosis Society criticises NICE proposal to cut back on treatments. <http://www.nos.org.uk/news/media-archive-2004.htm> consultado el 11 de mayo de 2006.
- w22 Diabetes UK. Guidance published on use of inhaled insulin. www.diabetes.org.uk/onlinenews/NewsStory.asp?id=1594 consultado el 20 de abril de 2006.
- w23 Women fighting for herceptin. www.fightingforherceptin.org.uk consultado el 18 de abril de 2006.
- w24 Shropshire six. www.shropshiresix.com/main.asp consultado el 19 de abril de 2006.
- w25 Breakthrough Breast Cancer. Breakthrough Comment: Ann Marie Rogers wins Herceptin appeal. www.breakthrough.org.uk/who_we_are/media_centre/breakthrough_48.html consultado el 13 de abril de 2006.
- w26 NHS chiefs in U-turn over cancer wonderdrug. *Manchester Evening News* 2001 August 25;2.
- w27 M.E.N. wins U-turn over cancer drug. *Manchester Evening News* 2001 August 25;1.
- w28 Drug care campaign wins MEN a trophy. *Manchester Evening News* 2001 October 18;2.
- w29 Oliver, S. Camilla throws a house party. *Mail on Sunday* (London) 1995 September 24;1.
- w30 Rayner C. A shameful betrayal. *Daily Mail* (London) 2005 October 6;6.
- w31 Steven S. Why save lives when you can save money? *Mail on Sunday* 2001 August 12;51.
- w33 Stuttaford T. Alzheimer's and the need for swift treatment. *The Times* 2006 January 30;11.
- w34 House of Commons. Questions for Oral or Written Answer (The "Question Book") www.publications.parliament.uk/pa/cm/cmordbk.htm consultado el 13 de abril de 2006.
- w35 Revill, J. Ministers reprieve Alzheimer's treatment. *The Observer* 2005 March 13;2.
- w36 Department of Health. Speech by Rt Hon Patricia Hewitt MP, Secretary of State for Health, 25th October 2005: Breast Cancer Awareness. www.dh.gov.uk/NewsHome/Speeches/SpeechesList/SpeechesArticle/fs/en?CONTENT_ID=4121929&chk=AEiAhr consultado el 12 de abril de 2006.

Advierten...

Retiros del mercado

Buflomedil: Retiro de las tabletas de dosis elevadas por riesgo de suicidio. Francia

Traducido por Boletín Fármacos de: Buflomedil Higher dose tablets withdrawn due to risk of suicide. France, *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2007;1(1).

La agencia francesa de seguridad sanitaria de productos de la salud, Afssaps (por sus siglas en francés), ha decidido retirar del mercado las tabletas de buflomedil de 300 mg y reforzar el Resumen de las Características del Producto (SPC, por sus siglas en inglés) para buflomedil 150mg. El buflomedil se utiliza principalmente para tratar la enfermedad vascular periférica. La agencia llevó a cabo una revisión de la relación riesgo-beneficio de buflomedil al conocer los resultados de dos investigaciones relacionadas con la toxicidad cardiovascular y neurológica de casos de sobredosis -accidental o voluntaria- con buflomedil.

La agencia señaló que en los casos de suicidio, los efectos adversos cardíacos graves y neurológicos se produjeron entre 15 y 90 minutos después de consumir el medicamento y que, como el buflomedil tiene un margen terapéutico estrecho, las manifestaciones clínicas de los casos de sobredosis son graves, difíciles de manejar y frecuentemente tienen resultados fatales. La mayoría de los casos de sobredosis voluntarias ocurrieron con dosis de buflomedil de 300 mg.

Según Afssaps, la dosis tóxica de 3 g se puede alcanzar fácilmente con las tabletas de 300 mg de buflomedil; por lo tanto, la relación beneficio/riesgo de buflomedil 300 mg se considera negativa.

La agencia decidió retirar del mercado las partidas de tabletas de buflomedil 300 mg, e incluir la siguiente información en el SPC de buflomedil 150 mg:

- Solamente indicado para mejorar los síntomas de trastornos arteriales oclusivos periféricos o de enfermedad de Raynaud;
- Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 mL/min);
- Ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 90 mL/min) y bajo peso corporal (<50 kg);
- Control del aclaramiento de creatinina antes y durante del tratamiento; e
- Información sobre el estrecho margen terapéutico del buflomedil.

Referencia:

Reactions December 2006;1131:2.

Pergolida (Permax): Retiro del mercado por riesgo de valvulopatías. EE.UU., Argentina y Guatemala

Editado por Boletín Fármacos

A petición de la FDA, el laboratorio fabricante de Pergolida (Permax), Valeant Pharmaceuticals, ha decidido el retiro voluntario de este producto del mercado [1].

La decisión se tomó en base a los estudios publicados en enero de este año en *New England Journal of Medicine* [2], cuyos resultados demostraron que algunos pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con pergolida tenían riesgo de graves lesiones valvulares cardíacas en comparación con los que no recibieron el medicamento. Es decir que pergolida no tiene ninguna ventaja respecto a otros tratamientos para el Parkinson.

Ya en los años 2003 y 2006 se había modificado el etiquetado del producto en EE.UU., que incluía una “advertencia de recuadro negro” para alertar de estos riesgos. Los efectos sobre las válvulas cardíacas fueron también notificados por otras agencias reguladoras [3].

El laboratorio Roemmers de Argentina remitió una nota “Querido Doctor” anunciando que también retiraba su producto Celance, que contiene pergolida [4].

El 3 de abril la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de Argentina comunicaba que, en base a los antecedentes disponibles sobre sus efectos adversos y pese a que los prospectos de los productos ya incluían leyendas indicativas sobre el efecto mencionado, tomó la decisión de suspender temporariamente la comercialización y uso de todos los productos que contienen pergolida. Los productos que la incluían son: Aroltex (Laboratorio LKM); Breatror (Laboratorio Raffo); Geranil (Laboratorio Neuropharma) y el mencionado Celance (Laboratorio Roemmers) [5].

El 18 de abril el Departamento de Regulaciones y Control de Productos Farmacéuticos y Afines de Guatemala decide el retiro de los productos que contienen pergolida en dicho país [6].

El retiro voluntario del mercado no se llevará a cabo de manera inmediata. Las agencias y los laboratorios productores recomiendan la discontinuación progresiva del mismo y su reemplazo por la medicación antiparkinsoniana que el paciente y el médico consideren adecuada. El medicamento estará disponible para aquellos pacientes que sólo obtienen buenos resultados con pergolida. Esto dará tiempo a los profesionales de la salud y a los pacientes para tomar decisiones acertadas respecto al tratamiento [2,4,5].

Referencias:

1. FDA Public Health Advisory Pergolide (marketed as Permax), 29 de marzo de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Pergolide>
2. Agonistas dopaminérgicos: Riesgo de enfermedad valvular, *Boletín Fármacos* 2007;10(1). Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/012007/advertencias_sobre_medicamentos_precauciones.asp
3. Valvulopatías asociadas con pergolida (Cardiac valvulopathy with pergolide), *Boletín Fármacos* 2004;7(4). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/092004/ADVERTENCIAS%20SOBRE%20MEDICAMENTOS.htm>
4. Departamento médico Laboratorios Roemmers. Celance (Pergolide). Correo electrónico, 30 de marzo de 2007.
5. ANMAT. Disposición 1955/2007 - - Suspéndese preventivamente la elaboración, comercialización, distribución y dispensación de las especialidades medicinales que contengan como principio activo pergolida. B.O. 04/04/07.
6. Guatemala. Departamento de Regulaciones y control de productos Farmacéutico y Afines. Resolución 180-2007, 18 de abril 2007.

Tegaserod: Retiro del mercado en EE.UU., Canadá, Australia, Colombia y Guatemala, restricciones en Brasil y el regreso del doble estándar

Editado por Martín Cañas, *Boletín Fármacos*

La FDA notificó a los profesionales de salud que Novartis ha acordado discontinuar la comercialización de tegaserod (Zelnorm), medicamento utilizado en el tratamiento a corto plazo del síndrome de intestino irritable (SII) [1]. La medida se toma después de que la FDA realizara un análisis de su seguridad utilizando los datos provenientes de 29 ensayos clínicos en el que participaron aproximadamente 18.000 pacientes (11.614 tratados con tegaserod y 7.031 tratados con placebo). En el análisis se identificó un número excesivo de eventos cardiovasculares graves incluyendo angina, ataques cardíacos y accidentes cerebrovasculares (ACV) en pacientes tratados con tegaserod comparado con los pacientes en el grupo placebo, aunque en términos absolutos el número de eventos adversos graves fue bajo. Trece pacientes que tomaban tegaserod (0,1%) tuvieron un evento cardiovascular grave que puso en peligro su vida, entre ellos cuatro tuvieron un ataque cardíaco (uno falleció), seis tuvieron dolor torácico grave y tres tuvieron un ACV. Solo uno de los pacientes que tomaron placebo (0,01%) tuvo síntomas que sugerían el comienzo de un ACV [1].

De acuerdo a la nota de prensa del laboratorio Novartis, tegaserod (Zelnorm/Zelmac) se comercializaba para el tratamiento a corto plazo de mujeres con SII en más de 50 países incluyendo Australia, Suiza, Canadá, EE.UU., México, China, Brasil, Colombia, Guatemala y Argentina. También se aprobó, en más de 20 países incluyendo Canadá, EE.UU. y México, para el tratamiento del estreñimiento

idiopático crónico en hombres y mujeres menores de 65 años [2].

Al conocerse el anuncio del retiro, Public Citizen, difundió una nota de prensa señalando que en el año 2001 habían solicitado a la FDA que no lo aprobara por tener una eficacia marginal y porque la información de su perfil de seguridad era insuficiente [3]. Posteriormente recomendó a los consumidores que no lo tomaran hasta el año 2010, es decir hasta que se dispusiera de suficiente información de seguridad, y señalaron que tegaserod podría ser un medicamento peligroso, de eficacia mínima para el tratamiento de una enfermedad que no pone en peligro la vida de la paciente [4].

La agencia reguladora canadiense, Health Canada, y la australiana, Therapeutic Goods Administration (TGA), anunciaron también el retiro del producto [5,6].

La situación en Europa

La autorización de comercialización del tegaserod había sido inicialmente rechazada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la agencia europea, EMEA, en diciembre de 2005 [7].

Posteriormente, tras la solicitud del laboratorio Novartis y en base a la revisión de documentación adicional, en marzo 2006 se tomó la decisión definitiva de rechazar el permiso porque en opinión de CHMP los beneficios de tegaserod no superan sus riesgos. Además, CHMP reiteró su preocupación de que, según los resultados de los estudios remitidos, la utilización de este medicamento en el ámbito habitual de la práctica clínica no se traduciría en un beneficio real para los pacientes [8].

Dentro de Europa, el tegaserod solo se comercializa en Suiza, país no comunitario, cuya agencia de medicamentos Swissmedic (Institut suisse des produits thérapeutiques) difundió un comunicado señalando que a diferencia de EE.UU., su uso en Suiza está restringido solo a mujeres [9].

En virtud de lo resuelto por la FDA, Swissmedic recomienda a profesionales de la salud y a los consumidores que [9]:

- Los pacientes que se están tratando con tegaserod y que presentan factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares, los suspendan y consulten con su médico.
- Las mujeres de hasta 55 años, sin factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares, pueden continuar el tratamiento con tegaserod (Zelmac) si tienen buena respuesta terapéutica.
- No se recomienda el comienzo de nuevos tratamientos hasta que finalicen las evaluaciones en curso y se disponga mayor información.

En América latina

Hasta el momento la única agencia que ha emitido una comunicación es la Agencia Brasileña de Vigilancia Sanitaria (ANVISA) [10]. En respuesta a la solicitud de Novartis y en base a la revisión de la información

presentada, el 3 de abril de 2007 ANVISA resolvió mantener la autorización para comercializar y utilizar tegaserod (Zelmac) en Brasil, pero impuso algunas restricciones. Limitó su indicación a “las mujeres con diagnóstico de síndrome de intestino irritable, menores de 55 años, sin factores de riesgo o enfermedades cardiovasculares conocidos”, y notificó a Novartis que debía cambiar la información del etiquetado para informar de los riesgos y restricciones. En realidad, en su comunicado a los profesionales de salud y consumidores, ANVISA realiza las mismas recomendaciones que la agencia suiza.

La agencia reguladora de Colombia, INVIMA, anunció que después de un estudio juicioso, la sala de medicamentos decidió que era mejor retirar transitoriamente el medicamento hasta que “se establezca el riesgo que corren los usuarios” [11]. La medida involucra a todos los medicamentos cuyo principio activo es tegaserod (Zelmac, Tessid, Gasprid, Siir, Tegaserod, Regalen y Terod) [12].

En Guatemala, Novartis remitió una nota al Ministerio de Salud sugiriendo algunas modificaciones al etiquetado (información sobre los riesgos cardiovasculares) y algunas recomendaciones (utilización en mujeres menores de 55 años y contraindicado en pacientes con antecedentes de enfermedad o riesgo cardiovascular) [13]. Finalmente, el 18 de abril se decidió el retiro del mercado de todos los productos que contienen tegaserod (Regulane, Zelmac, Siir, Tegaserod Piersan, Movilib), brindando un plazo de 30 días una vez recibida la notificación [14].

Brasil, Argentina y México no retiraron el producto sino que restringieron el uso de la promoción y limitaron su uso en personas de cierta edad, según informó el Director del INVIMA en declaraciones a la prensa [12].

El 2 de abril las acciones de la farmacéutica Novartis sufrieron una caída de un 4% y Novartis redujo su previsión de ventas para el 2007 [15].

Reflexiones

Resulta llamativo que los laboratorios sigan manteniendo dobles estándares de comercialización, y que las agencias reguladoras, teniendo la misma información, tomen decisiones diferentes.

En un trabajo presentado por un grupo de trabajo del Drug Utilization Research Group Latinoamérica (DURG-La) en el año 2001, se mencionaba que los países de América Latina suelen tomar como modelo de registro a aquellos países que cuentan con agencias reguladoras exigentes [16]. Estos países también suelen tener mecanismos de fiscalización y control post-comercialización adecuados, aunque en los últimos tiempos han sido objeto de crítica. Esta no es la situación habitual en los países en vías de desarrollo donde, una vez que se aprueba la comercialización de un medicamento, éste puede ser utilizado para cualquier indicación que un prescriptor considere oportuna, aún aquellas para las cuales no fue evaluada su seguridad y eficacia.

Como se señalaba en esa oportunidad, resulta notable el contraste entre la facilidad con que se aprueban los medicamentos y la lentitud (o ausencia de medidas) del proceso cuando se trata de retirarlos del mercado o de restringir su uso, incluso cuando los riesgos asociados al consumo del medicamento están bien documentados [16].

Un año después, en el caso del retiro de la fenilpropanolamina [17], y luego en el renombrado caso del rofecoxib (Vioxx), se observaba un cierto cambio en este patrón de comportamiento pues se tomaron rápidamente decisiones reguladoras iguales en todos los países, fueran desarrollados o no.

Asimismo, se han dado casos (como el de astemizol, cisapride y otros) en que los productores del medicamento innovador realizaron el retiro voluntario en todos los países del mundo en que se había comercializado, aunque otras marcas siguieran comercializándolos por algún tiempo en diferentes países.

Desde esta perspectiva el caso del tegaserod señala un retroceso. El laboratorio productor no ha tenido la misma actitud en todos los países. Los países con mejores -aunque imperfectos- sistemas de vigilancia sanitaria, en un caso no aprobaron su comercialización (Comunidad Europea) y en otro solicitaron su retiro (EE.UU., Canadá y Australia). Sin embargo, en la mayoría de los países restantes (más de cuarenta y casi todos en vías de desarrollo) se sigue comercializando el tegaserod, salvo en un par de excepciones, y se mantienen conversaciones con el laboratorio para ver la manera de continuar con su comercialización. Desgraciadamente, como en estos países la farmacovigilancia tiene un desarrollo aún incipiente, se obtendrá poca información adicional.

Hablando de sistemas de fiscalización y control en los países de la región, solo basta recordar el reciente caso del dietilenglicol en Panamá [18]; o quizás debamos volver a exponer las viejas noticias de la revista El Médico - difundidas en el Boletín Fármacos hace más de 5 años-, que refiriéndose al tegaserod decían “Novartis pone en venta en Argentina un medicamento prohibido en el primer mundo” [19].

Recordemos que la suspensión de la comercialización está sujeta a la revisión de los datos de seguridad y que no implica el retiro definitivo del producto, simplemente se trata de resguardar la salud de los pacientes hasta que se puedan tomar decisiones definitivas.

Es de esperar que tanto los productores de medicamentos como las agencias reguladoras sepan que sus decisiones y su transparencia están siendo observadas en todo el mundo.

Referencias:

1. FDA Public Health Advisory Tegaserod maleate (marketed as Zelnorm), 30 de marzo de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/safety07.htm#Zelnorm>

2. Novartis suspends US marketing and sales of Zelnorm(R) in response to request from FDA 30-Mar-2007 <http://www.novartis.com>
3. Wolfe S. FDA Should Not Have Approved Tegaserod (Zelnorm); Public Citizen Warned of Dangers When Drug Was Considered in 2001, 30 de marzo de 2007. Disponible en: <http://www.citizen.org/pressroom/release.cfm?ID=2408>
4. No utilice Tegaserod (zelnorm), *Worst Pills Best Pills* 2004;10(6)46-47. Boletín Fármacos 2004;7 (4). Disponible en: <http://www.boletinfarmacos.org/092004/ADVERTENC IAS%20SOBRE%20MEDICAMENTOS.htm>
5. Health Canada Endorsed Important Safety Information on Zelnorm (tegaserod hydrogen maleate), 30 de marzo de 2007. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/medeff/zelnorm_hpc-cps_2_e.pdf
6. Therapeutic Goods Administration (TGA) Zelmec tegaserod 6mg tablet blister pack 05/04/2007. Disponible en: http://www.recalls.gov.au/view_recall_detail.php?Recall_ID_Auto=14794
7. EMEA. Questions and answers on recommendation for refusal of marketing application for Zelnorm.. Doc.Ref. EMEA/CHMP/410435/2005. London, 15 December 2005.
8. EMEA. Questions and answers on recommendation for refusal of marketing application for Zelnorm. Doc.Ref. EMEA/CHMP/109088/2006. London, 23 March 2006. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/opinion/10908806en.pdf>
9. Swissmedic. Novartis retire du marché américain une préparation destinée au traitement du syndrome de l'intestin irritable. 30 mars 2007. Disponible en: http://www.swissmedic.ch/cgi/news/index.asp?lang=3&sitetype=laien&news_id=5091
10. ANVISA. Deliberação da Anvisa sobre medidas regulatórias a serem adotadas nesse momento no Brasil para o produto Zelmec® (tegaserode). Informe SNVS/Anvisa/GFARM nº 1, de 5 de abril de 2007.
11. Invima suspendería o condicionaría venta de fármaco para el colon, *El Tiempo* (Colombia), 16 de abril de 2007.
12. Colombia suspende venta de medicamento comercializado en Brasil, Argentina y México, *Portafolio.com*, 18 de abril 2007.
13. Novartis Farmacéutica. Actualización Urgente de información básica de prescripción Zelmec 6 mg comprimidos. PF-26629. Nota a las autoridades de salud. Guatemala, 2 de abril de 2007.
14. Guatemala. Departamento de Regulaciones y control de productos Farmacéuticos y Afines. Resolución 180-2007, 18 de abril 2007.
15. Cooper A. Acciones europeas suben impulsadas por firmas telecomunicaciones, *Reuters*, 2 de abril de 2007.
16. Cañas M, Carlson S, Petinelli A, Raimondi M, Fraguera J. Medicamentos de riesgo inaceptable comercializados en 7 países de América latina. Presentación preliminar de resultados. Reunión DURG-La. Octubre 2001. San Pablo Brasil.
17. Figueras A, Laporte JR. Regulatory decisions in a globalised world: the domino effect of phenylpropanolamine withdrawal in Latin America. *Drug Safety* 2002;25(10):689-69.
18. Cañas M. Intoxicación con medicamentos en Panamá: Otra vez el dietilenglicol y crisis sanitaria. *Boletín Fármacos* 2007;10(1): 41-46.
19. Norvatis pone en venta en Argentina un medicamento prohibido en el primer mundo, *Boletín Fármacos* 2002;5(2). Disponible en: http://www.boletinfarmacos.org/042002/etica_y_medicamentos.htm

Prohíben medicamento causante de hepatitis C. China

Editado por Boletín Fármacos de: China Prohíbe uso de medicamento causante de hepatitis C. *Agencia de Noticias Xinhua* (China), 24 de enero de 2007; China: Lanza campaña nacional para recuperar medicamento causante de hepatitis C, *Agencia de Noticias Xinhua* (China), 25 de enero de 2007.

El Ministerio de Salud Pública de China suspendió la producción y venta de un medicamento hecho a base de sangre, después de que personas tratadas con él presentaran anticuerpos de la hepatitis C. El medicamento lo producía Guangdong Bioeye Pharmaceutical Co. Ltd.

Según informó el Ministerio, el producto se vendió en 12 provincias y ciudades: Beijing, Hebei, Heilongjiang, Jiangsu, Zhejiang, Anhui, Fujian, Hunan, Guangdong, Guangxi, Chongqing y Sicuani; y las autoridades locales de salud deben obligar a todas las instituciones médicas a hacer un registro de los pacientes que hubieran utilizado el medicamento.

Casi 90.000 dosis del medicamento ya han sido retiradas, señaló la Administración Estatal de Alimentos y Medicamentos de China (AEAM). En Beijing, se retiraron 68.558 frascos del medicamento y en la provincia de Guangdong 20.000 frascos.

Aquellos que hayan usado el medicamento administrado vía intravenosa deben someterse a análisis de sangre para detectar al ácido nucleico y los anticuerpos de la hepatitis C, y deben ser puestos bajo una estrecha observación.

Las autoridades no revelaron el número de pacientes que presentaron anticuerpos de la hepatitis C. El medicamento se confeccionó a partir de sangre humana donada y se utilizó para fortalecer el sistema inmunológico de los usuarios. Se calcula que entre 50 y 85% de los que tienen anticuerpos contraerán la enfermedad y tendrán que pasar hasta ocho semanas para que se presenten los síntomas.

La hepatitis C suele presentarse con síntomas son relativamente moderados en comparación con otros tipos de hepatitis, puede volverse crónica y provocar cáncer de hígado.

De acuerdo con el Centro Nacional para Control y Prevención de Enfermedades, 40 millones de chinos son portadores del virus de la hepatitis C. En el 2003 el número

de infecciones nuevas fue de 20.000 pero en el 2005 se registraron cerca de 60.000 casos nuevos de hepatitis C.

Cambios en el etiquetado

Agentes estimulantes de la eritropoyesis (eritropoyetina, darbepoyetina): Alerta de seguridad sobre dosis elevadas. EE.UU.

Editado por Boletín Fármacos

Informes de estudios recientes han mostrado un aumento del riesgo de muerte y de sufrir eventos que ponen en peligro la vida entre los pacientes que consumen agentes estimulantes de la eritropoyesis (ESAs, por su siglas en inglés). Estos agentes estimulan la médula ósea y están aprobados en EE.UU. para disminuir la necesidad de transfusiones en pacientes con insuficiencia renal, pacientes con cáncer a quienes se aplica quimioterapia, pacientes con cirugías programadas (excepto cirugía cardíaca) y pacientes con VIH que reciben AZT [1].

Un estudio publicado en *The New England Journal of Medicine* en noviembre 2006 demostró que los pacientes con enfermedad renal que habían recibido tratamiento agresivo con Procrit (eritropoyetina) tenían un riesgo 34% superior de presentar problemas cardiovasculares o muerte que los que habían recibido un tratamiento menos agresivo [2].

En enero y febrero de 2007, la FDA y la compañía Amgen comunicaron a los oncólogos los resultados de un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. En dicho estudio se observó que en los pacientes con cáncer cuya anemia no se debía al uso concurrente de quimioterapia y que recibían tratamiento con darbepoyetina, no disminuyó la necesidad de transfusiones y sí se detectó una tasa más elevada de muerte que en aquellos tratados con placebo, a las 16 semanas de tratamiento. La FDA señalaba que como todos los ESAs utilizan el mismo mecanismo de acción, estos resultados podían aplicarse a todos los ESAs [1,2].

Los 1.000 pacientes que se incluyeron en el ensayo tenían cáncer, no estaban en remisión, y no estaban recibiendo tratamiento ni con quimioterapia ni con radioterapia. El objetivo era documentar si Aranesp podía disminuir la necesidad de trasfusiones sanguíneas en este tipo de pacientes anémicos [2].

En marzo de este año la FDA difundió otra advertencia contra el uso de eritropoyetina para alcanzar valores de hemoglobina superiores a 12 g/dL en pacientes con cáncer o con insuficiencia renal. La FDA ha solicitado a los fabricantes de ESAs que incluyan una advertencia de caja negra para advertir del posible riesgo, asociado al consumo de estos productos, de sufrir eventos cardiovasculares y de progresión tumoral en pacientes con cáncer [3,4].

La FDA señala que los pacientes que utilizan o consideran utilizar ESAs, deben tener en cuenta que se ha observado lo siguiente [3]:

- un mayor riesgo de muerte o de progresión tumoral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radiación, y en pacientes con cáncer de mama metastásico que reciben quimioterapia, en quienes se utilizaba ESAs para mantener niveles de hemoglobina superiores a los 12 g/dL;
- un mayor riesgo de muerte sin que se reduzca la necesidad de transfusiones en pacientes con cáncer y anemia que reciben ESAs pero que no están bajo tratamiento con citostáticos;
- un mayor riesgo de muerte y de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y ataques cardíacos en pacientes con insuficiencia renal crónica a quienes se administraba ESAs para mantener niveles de hemoglobina superiores a 12 g/dL;
- un aumento de la probabilidad de trastornos de la coagulación en pacientes con cirugía programada y tratamiento con ESAs.

Asimismo la FDA advierte que los ESAs no están aprobados para el tratamiento de síntomas de anemia, tales como fatiga en pacientes con cáncer, pacientes quirúrgicos o pacientes VIH positivos [3].

El año pasado las ventas de estos medicamentos fueron de aproximadamente US\$10.000 millones en todo el mundo, haciendo de la eritropoyetina el producto biotecnológico más lucrativo de la historia. Es también el medicamento que más gasto ocasionó a Medicare (el programa de salud del gobierno de EE.UU. para los minusválidos y jubilados mayores de 65 años), US\$2.000 millones en 2005 solo en un producto, el Epogen para los pacientes renales en tratamiento con diálisis [5].

Tras el primer anuncio [2], las acciones de Amgen cayeron en un 3%. Pero hay otros factores que hubieran podido contribuir a este descenso, por ejemplo aunque se reportaron ganancias del 20% para algunos productos de Amgen, esta cifra esta por debajo de lo que se había pronosticado; además el ensayo clínico con Vectibix para el tratamiento del cáncer de colon tampoco está dando los resultados esperados. Aranesp y Epogen representan el 46% de los US\$ 14.300 millones de ingresos registrados por Amgen en el 2006.

En el 2003 Johnson and Johnson tuvo que interrumpir varios ensayos clínicos con Procrit porque los pacientes tratados desarrollaron coágulos con una frecuencia superior a la esperada.

La advertencia de la FDA también es extensiva a los reclamos publicitarios sobre los beneficios de esta familia de fármacos. En opinión de la agencia, los mensajes que indiquen que la EPO mejora la calidad de vida de los pacientes al reducir la fatiga secundaria a la anemia tendrán que ser revisados, “e incluso interrumpidos”. En un país donde la publicidad de los medicamentos de venta bajo receta está permitida, la FDA considera que decir que la EPO “da energía” a los pacientes oncológicos “no es apropiado” [5].

Referencias:

1. FDA, Aranesp (darbepoetin alfa) WARNINGS: Erythropoiesis-Stimulating Agents, 16 de febrero de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/103951s51391bl.pdf>
2. Pollack A. Amgen finds anemia drug holds risks in Cancer use, *New York Times*, 26 de enero 2007
3. FDA, Public Health Advisory Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) Epoetin alfa (marketed as Procrit, Epogen), Darbepoetin alfa (marketed as Aranesp), 14 de marzo de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/RHE2007.htm>
4. Pollack A, F.D.A. Warning Is Issued on Anemia Drugs' Overuse, *New York Times*, 10 de marzo de 2007.
5. Valerio M, Riesgos de abusar de la EPO en pacientes con cáncer *El Mundo Salud* (España), 19 de marzo de 2007.

Bloqueantes alfa-1 adrenérgicos y Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (IFIS). España

AEMPS, Nota Informativa, 23 de enero de 2007

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) considera necesario informar a los profesionales sanitarios sobre nuevos datos de seguridad relativos al uso de bloqueantes alfa-1 adrenérgicos (tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina) en relación a su uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas mediante facoemulsificación. Este grupo de fármacos tiene como indicación principal el tratamiento de los síntomas asociados a la hiperplasia benigna de próstata, y doxazosina además está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial.

Durante la cirugía de cataratas, en algunos pacientes que están en tratamiento o han sido tratados previamente con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, se ha observado un síndrome quirúrgico denominado “Síndrome del Iris Flácido Intraoperatorio (Intraoperative Floppy Iris Syndrome: IFIS)”. Las consecuencias principales de la presentación de IFIS son complicaciones de la cirugía y posible compromiso de la mejora visual obtenida con la misma.

El IFIS está compuesto por tres síntomas que se presentan durante la cirugía de cataratas mediante facoemulsificación:

- Iris flácido que se ondula en respuesta a las corrientes de irrigación intraoperatorias
- Miosis intraoperatoria progresiva a pesar de la dilatación preoperatoria con fármacos midriáticos de uso común
- Potencial prolapso del iris hacia las incisiones de facoemulsificación.

Según el estudio de Chang y colaboradores [1], este síndrome se presenta en el 63-100% de los pacientes en tratamiento actual con tamsulosina, identificándose algún paciente en había recibido tratamiento en el pasado con dicho fármaco. Para otros bloqueantes adrenérgicos alfa-1, se han notificado casos aislados de IFIS asociados con el tratamiento actual o previo con estos fármacos.

Estudios en animales han mostrado que estos bloqueantes adrenérgicos alfa-1 afectan al tono de dilatación normal del iris, lo que puede indicar un efecto de clase para este grupo de fármacos. El mecanismo por el cual se podría presentar el IFIS asociado a estos fármacos es el bloqueo competitivo de los receptores adrenérgicos alfa-1a, presentes en el músculo dilatador del iris. Su bloqueo impide la contracción muscular, dando como resultado final miosis [2]. Tamsulosina presenta mayor selectividad por los receptores alfa-1a que el resto de bloqueantes alfa-1 adrenérgicos, lo que podría explicar la mayor frecuencia de aparición de IFIS en los pacientes tratados con dicho fármaco.

Respecto a la prevención de la aparición de IFIS durante la cirugía de cataratas, en diversos estudios se apunta que una suspensión del tratamiento 1-2 semanas previas a la cirugía podría ser útil para disminuir estas complicaciones. No obstante, el beneficio y la duración de la interrupción del tratamiento no está aún establecida, ya que se ha observado que algunos pacientes que suspendieron el tratamiento con tamsulosina mucho tiempo antes de la cirugía (semanas, incluso un año), han presentado los síntomas característicos del síndrome.

La reintroducción del tratamiento inmediatamente tras la cirugía no parece conllevar ningún riesgo en relación con dicha intervención [2].

En consecuencia, la AEMPS, mientras se aportan nuevos resultados, considera necesario hacer las siguientes recomendaciones:

- En aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos (tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina), se recomienda suspender dicho tratamiento al menos 1-2 semanas antes de la cirugía de cataratas. El tratamiento se puede reintroducir inmediatamente tras la cirugía.
- Se recomienda incluir preguntas sobre el tratamiento con bloqueantes alfa-1 adrenérgicos en el estudio preoperatorio o preanestésico del paciente. De esta forma, se tendrá en cuenta el tratamiento actual o previo con estos fármacos en la preparación y realización de la cirugía de cataratas.

- En aquellos pacientes en los que se haya planificado cirugía de cataratas, el inicio del tratamiento con bloqueantes alfa1-adrenérgicos no está recomendado.

Actualmente la AEMPS está procediendo a incorporar esta información en la Ficha Técnica y Prospecto de las especialidades que contienen tamsulosina, alfuzosina, doxazosina, prazosina y terazosina. Una vez terminado dicho proceso, podrán consultarse las Fichas Técnicas actualizadas en la página web de la AEMPS (www.agemed.es).

Estos principios activos se encuentran autorizados en España con los siguientes nombres comerciales:

- Tamsulosina: Omnic®, Urolosin®, Tamsulosina EFG.
- Alfuzosina: Benestan®, Alfetim®, Alfuzosina EFG.
- Doxazosina: Carduran®, Progandol®, Doxatensa®, Doxazosina EFG
- Prazosina: Minipres®
- Terazosina: Deflox®, Magnuro®, Zayasel®, Sutif®, Tazusin®, Teraumon®, Alfaprost®, Mayul®, Terazosina EFG

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

Referencias:

1. Chang DF, Campbell JR. Intraoperative floppy iris syndrome associated with tamsulosin. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 664-673.
2. Schwinn DA, Afshari NA. -Adrenergic Receptor Antagonists and the Iris: New Mechanistic Insights into Floppy Iris Syndrome. *Surv Ophthalmol* 2006; 51 (5): 501-512.

Hipnóticos: FDA solicita cambios en los prospectos para advertir de anafilaxia y somnolencia severa

Resumido de: Cuidado con los somníferos, *El Mundo Salud* (España), 15 de marzo de 2007.

La FDA ha ordenado que los fármacos empleados en el tratamiento de los trastornos del sueño lleven en sus prospectos avisos más llamativos sobre sus efectos adversos, como la somnolencia o las reacciones alérgicas [a].

Steven Galson, director del Centro de Evaluación e Investigación sobre Fármacos de la FDA ha matizado que la mayor parte de estos productos puede ser empleada de forma segura pero algunos datos recogidos entre los consumidores generaban ciertas preocupaciones.

“Después de revisar la información de post-venta sobre los efectos adversos de estos productos, la FDA ha concluido que son necesarios algunos cambios en su etiquetado para informar adecuadamente a los médicos y consumidores acerca de estos riesgos”, ha explicado Galson. Entre ellos esta conducir, comer y hablar dormido sin tener después ningún recuerdo sobre estas actividades, según ha informado

la FDA. También se pueden producir reacciones alérgicas severas (anafilaxis), hinchazón de la cara o angioedemas, incluso con la primera dosis.

La advertencia, que se refiere a medicamentos sedativos e hipnóticos, afecta a 13 fármacos entre ellos Lunesta [eszopiclone], fabricado por Sepracor Inc., y Ambien [zolpiderm], de Sanofi-Aventis, dos populares tratamientos contra el insomnio. La medida también atañe a los somníferos de las compañías Abbott Laboratories, Takeda Pharmaceuticals, Tyco International y otras.

La FDA ha recomendado además a estas empresas llevar a cabo ensayos clínicos que muestren la frecuencia con la que se presentan los efectos adversos de sus productos.

“A pesar de que todos los fármacos con efecto hipnótico y sedativo tienen riesgos, deben de existir diferencias entre los distintos preparados en cuanto a la frecuencia de aparición”, ha señalado la agencia.

Las reacciones no se han hecho esperar tras el anuncio de la FDA y las acciones de Sepracor han caído 94 céntimos, alrededor del 2%, hasta US\$47,98 (36,25 euros), y las de Sanofi un 0,6% (26 céntimos) hasta US\$41,88 (31,63 euros).

Nota de los editores:

- a. FDA, Requests Label Change for All Sleep Disorder Drug Products. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01587.html>

Ketorolaco: Uso hospitalario. España

AEMPS, Nota Informativa N° 2007/02, disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2007-02_NI_ketorolaco-web.htm

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informa a los profesionales sanitarios sobre las medidas adoptadas en relación con el anti-inflamatorio no esteroideo (AINE) ketorolaco. Estas medidas se encuadran en el contexto de la reevaluación del balance beneficio/riesgo de los AINE tradicionales (AINE-t), como se informó en la Nota Informativa N° 2006/07.

Tomando como base las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) de la AEMPS y las del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), la AEMPS ha adoptado las siguientes medidas:

- Los medicamentos que contienen ketorolaco por vía sistémica pasan a tener la calificación de Medicamentos de Uso Hospitalario, siendo la fecha efectiva de esta medida el 1 de abril de 2007. A partir de dicha fecha estos medicamentos no estarán disponibles en oficinas de farmacia.

- De forma simultánea, la AEMPS está procediendo a actualizar las fichas técnicas y los prospectos de estos medicamentos. En el anexo I figura la información que deberán contener las Fichas Técnicas de los medicamentos que contienen ketorolaco por vía sistémica.

Metadona: Riesgo de prolongación del QT y torsión de puntas. Francia

Traducido por Boletín Fármacos de: Methadone Risk of QT prolongation and Torsades de pointes. France, *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2007;1(1).

La Agencia Reguladora francesa, Afssaps, ha publicado una carta de información a los profesionales y trabajadores de salud que trabajaban con pacientes adictos a drogas. La metadona se utiliza en el tratamiento de la dependencia a opioides y para analgesia del dolor moderado a grave. La carta advierte de que hay evidencia de desarrollo de prolongación del intervalo QT y de torsión de puntas asociados al uso de metadona. La agencia informa que estos efectos adversos se observaron en pacientes con riesgo de prolongación del intervalo QT o en los que recibían dosis elevadas de metadona (>120 mg/día) [1].

El Resumen de Características del Producto (SPC, por sus siglas en inglés) de la metadona se actualizó para incluir dicha información. Se recomienda vigilar estrechamente, a través de ECG, a los pacientes con riesgo elevado de prolongación del intervalo QT, incluyendo a los pacientes de las siguientes características:

- historia de prolongación del QT, congénita o adquirida;
- historia familiar de muerte súbita;
- en tratamiento con dosis de metadona >120 mg/día;
- en tratamiento con otros fármacos que se sabe prolongan el intervalo QT, inducen hipokalemia, bradicardia o inhiben el metabolismo de la metadona.

Las secciones de interacciones y contraindicaciones del SPC se modificaron con el detalle de los medicamentos que deben evitarse como tratamiento concomitante, especificando la necesidad de supervisión clínica y electrocardiográfica o la reducción de la dosis de metadona. La lista completa se puede observar en la página de inicio de Afssaps: www.afssaps.sante.fr.

La base de datos de OMS registra 32 notificaciones de arritmias desde 1986.

Referencia:

1. Lettre d'information aux medicines prescripteurs, cardiologues, pharmaciens et acteurs de soins auprès de patients usagers de drogue. Afssaps, 2 enero de 2007. Disponible en: www.afssaps.sante.fr

Metilfenidato y atomoxetina, para Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad: Modificación etiquetado para advertir de riesgos cardiovasculares. Argentina

Siguiendo a resoluciones en Canadá y EE.UU., la agencia reguladora de medicamentos en Argentina, ANMAT, el 18 de abril de 2007, dispuso algunas modificaciones a los prospectos con nuevas advertencias, en los productos que contengan metilfenidato y atomoxetina, en virtud de los resultados de ensayos clínicos sobre datos de seguridad de estos fármacos que se utilizan para el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. Según la Disposición N° 2123 del ANMAT los prospectos deberán incluir la siguiente información [1]:

Indicaciones:

Trastorno por déficit de atención con hiperactividad (según criterios diagnósticos de DSM IV). El metilfenidato o la atomoxetina (según corresponda) está indicado como parte integral de un programa de tratamiento que incluye típicamente otras medidas terapéuticas (psicológicas, educacionales, y sociales).

Consideraciones diagnósticas especiales:

No debe realizarse el diagnóstico definitivo de este síndrome si los síntomas son de reciente aparición. La etiología específica no se conoce y no hay una medida diagnóstica única. Un adecuado diagnóstico requiere no sólo el uso de recursos médicos sino también de recursos psicológicos, educacionales y sociales.

El/la (se completa con el principio activo que corresponda) no está indicado en todos los pacientes que cursan este síndrome. Los estimulantes no están dirigidos a pacientes que exhiben síntomas secundarios a factores ambientales y/o desórdenes psiquiátricos primarios, incluyendo psicosis.

Es esencial un adecuado enfoque educacional, y la intervención psicológica y social es necesaria. Cuando las medidas de intervención psicológicas y sociales solas son insuficientes, la decisión de prescribir medicación estimulante dependerá de que el médico establezca la cronicidad y severidad de los síntomas.

Contraindicaciones:

Ansiedad, tensión y agitación son contraindicaciones de metilfenidato/atomoxetina dado que la droga puede agravar tales síntomas. Hipersensibilidad al principio activo. Glaucoma. Antecedentes históricos o diagnóstico de Síndrome de Gilles de la Tourette y/o tics motores. Administración conjunta con IMAO o previo a 14 días de su interrupción.

Advertencias:

El uso de estos principios activos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños, adolescentes y/o adultos deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas Que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación a los síntomas descritos y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Este principio activo no debe ser usado en menores de 6 años dado que la seguridad y eficacia en esta población no ha sido aún establecida.

Se deberá evaluar la relación costo-beneficio en pacientes con:

- antecedentes o diagnóstico de hipertensión arterial,
- antecedentes o diagnóstico de hipertiroidismo,
- antecedentes o diagnóstico de malformaciones cardiovasculares,
- realización de ejercicios físicos intensos y/o continuados.

No hay datos suficientes sobre el uso a largo plazo de este principio activo. Aunque no se ha establecido una relación causal, una detención del crecimiento se ha registrado en el uso a largo plazo de estimulantes en niños. Debido a esto, los pacientes Que requieran tratamiento a largo plazo deben ser cuidadosamente monitoreados.

El/la (se completa con el principio activo que corresponda) no puede ser usado en pacientes diagnosticados con depresión, sea ésta de origen exógeno o endógeno. La experiencia clínica sugiere que la administración a pacientes psicóticos puede agravar los síntomas ya existentes, tales como disturbios comportamentales y/o alteraciones del pensamiento.

Este principio activo no debe ser usado en prevención o tratamiento de estados de fatiga normales. Hay alguna evidencia clínica de que este principio activo puede disminuir el umbral convulsivo en pacientes con historia anterior de convulsiones; con EEG alterado en ausencia de convulsiones y además, muy raramente, en ausencia de alteraciones del EEG.

La seguridad en el uso concomitante de anticonvulsivantes y este principio activo no se ha establecido. En presencia de convulsiones el tratamiento debe ser discontinuado.

Uso con precaución en pacientes con hipertensión.

La presión arterial debe ser monitoreada con frecuencia en los que toman este principio activo, y especialmente aquéllos con hipertensión. Síntomas de disturbios visuales se han encontrado en raros casos. Dificultades de la acomodación y visión borrosa han sido reportadas.

Precauciones:

Pacientes con agitación pueden reaccionar adversamente; en ese caso la terapia debe ser discontinuada. Recuentos sanguíneos, de fórmula completa, deben ser realizados periódicamente en quienes reciben este tratamiento.

El tratamiento con este principio activo no está indicado en todos los casos que cursan con este síndrome. La posibilidad de instalarlo debe ser considerada a la luz de la historia completa y evaluación exhaustiva del paciente. La prescripción debe depender de lo que el médico especialista establezca a partir de considerar gravedad, severidad y persistencia de los síntomas y edad del paciente.

La prescripción no debe depender de la sola presencia de uno o más síntomas comportamentales.

Cuando los síntomas están asociados con reacciones de stress agudo, este principio activo no está indicado.

Los efectos de este principio activo administrado a largo plazo no han sido establecidos.

Referencias:

1. ANMAT. Disposición 2123/2007 - Establécense condiciones que deberán cumplimentar los laboratorios titulares de especialidades medicinales que contengan entre sus principios activos metilfenidato y atomoxetina indicados en el tratamiento del Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad. B.O. 18/04/07 – Disponible en: http://www.femeba.org.ar/fundacion/quienessomos/Novedades/metilfenidato_atomoxetina_anmat_2007.pdf

Nota de los editores: Se pueden consultar algunos antecedentes recientes en la Sección Advierten del *Boletín Fármacos*, a saber: “Medicamentos para el trastorno de déficit de atención/hiperactividad: Riesgo de eventos adversos cardíacos. Canadá y EE.UU.”, en *Boletín Fármacos* 2006;9(4); “Atomoxetina: Recomiendan nuevas advertencias. Reino Unido”, en el *Boletín Fármacos* 2006;9(2); “Atomoxetina: Riesgo de pensamientos suicidas. EE.UU., Reino Unido”, en el *Boletín Fármacos* 2005;8(5); y “Atomoxetina: Riesgo de daño hepático”, en el *Boletín Fármacos* 2005;8(1).

Omalizumab: Advierten por riesgo de anafilaxia. EE.UU.

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: FDA Proposes to Strengthen Label Warning for Xolair, 21 de febrero de 2007. Disponible en: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007/NEW01567.html>

La FDA ha solicitado a Genentech Inc. que añada a la etiqueta de Xolair (omalizumab), un medicamento que se utiliza para el tratamiento del asma alérgica, una advertencia enmarcada para informar sobre el riesgo de anafilaxia. La

FDA también ha solicitado al laboratorio que garantice la entrega de una Guía de Medicación para Pacientes en la que se enfatice más firmemente la posibilidad de que el medicamento ocasione anafilaxia.

El producto se aprobó en el 2003 para tratar a los mayores de 12 años que tuvieran asma alérgica, de gravedad moderada a severa, persistente, con pruebas de alergia positivas al polen, la hierba o al polvo, y que no pudieran controlarse con corticoides inhalados. En los ensayos clínicos Xolair demostró ser eficaz en reducir de las agudizaciones del asma, entendiéndose como agudización el empeoramiento del asma hasta el punto de requerir tratamiento con corticosteroides sintéticos o doblar la dosis de corticoides inhalados. Durante los ensayos clínicos se informó de casos de anafilaxia pero con una frecuencia de 0,1%. Durante el seguimiento postcomercialización se han seguido detectando casos de anafilaxia y, dado que pueden poner en peligro la vida del paciente y que pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, la FDA ha solicitado que Genetech modifique la etiqueta.

En la advertencia se deberá consignar que la anafilaxia puede ocurrir después de cualquier dosis de Xolair (incluso tras la primera dosis), e incluso aunque el paciente no hubiera 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 como identificar la anafilaxia e iniciar su auto-tratamiento.

Telitromicina (Ketek): Nuevas restricciones a su uso.
EE.UU., Unión Europea, Francia y España
Editado por Boletín Fármacos

Como anticipáramos en el número de enero de este año [1] y conforme a las recomendaciones realizadas por el panel de expertos, la FDA anunció en febrero la restricción del uso de telitromicina (Ketek), comercializado por Sanofi-Aventis, al tratamiento de neumonía adquirida de la comunidad. Excluyó las anteriores indicaciones para el tratamiento de bronquitis y sinusitis, cuyo balance beneficio riesgo no es favorable [2] debido a las notificaciones de insuficiencia hepática aguda y enfermedad hepática grave (que en algunos casos ha provocado la muerte).

El etiquetado llevará una advertencia de caja negra para resaltar su contraindicación en la miastenia Gravis. Se

incluye además un refuerzo de la advertencia sobre la posible ocurrencia de trastornos visuales y la pérdida de conocimiento. En junio de 2006, ya se había reforzado la advertencia sobre trastornos hepáticos [2].

A su vez, la FDA en colaboración con Sanofi-Aventis, han elaborado una Guía de la Medicación para los pacientes sobre los riesgos del fármaco y su correcta administración, que deberá entregarse con cada prescripción [2]

En Europa

Las agencias reguladoras de España (AEMPS) [3] y Francia (Afssaps) [4] informaron que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), a través del Comité para Medicamentos de Uso Humano (CHMP) y como parte de una nueva revisión, ha introducido en la ficha técnica de telitromicina actualizaciones similares sobre su seguridad (miastenia gravis, alteraciones visuales y pérdida transitoria de la conciencia) [5].

A diferencia de lo que se decidió en EE.UU., en Europa no se introducen restricciones para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad. En los casos de bronquitis, sinusitis y faringitis/amigdalitis (esta última nunca autorizada por la FDA), la FDA permite el uso de la telitromicina solo para el tratamiento de infecciones causadas por cepas bacterianas que se sospecha o se ha probado que son resistentes a antibióticos macrólidos o beta-lactámicos, o para pacientes que no pueden recibir tratamiento con estos antibióticos [3-5].

Referencias:

1. 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(1):26-28.
2. FDA Announces Label and Indication Changes for the Antibiotic Ketek. February 12, 2007. Disponible en: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/ketek_dhcp_march07.pdf
3. AEMPS (AGEMED) Nota Informativa Restricciones de Uso y Advertencias sobre telitromicina (Ketek®), Ref: 2007/04, 30 de marzo de 2007. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-04.pdf
4. Afssaps. Ketek® (télithromycine) Modification des conditions d'utilisation, 30 de marzo de 2007. Disponible en: <http://afssaps.sante.fr/hm/10/filcoprs/070306.htm>
5. European Medicines Agency recommends restricted use and strengthened warnings for Ketek Doc. Ref. EMEA/129901/2007 London, 30 March 2007. Disponible en: http://emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/12990107e_n.pdf

Reacciones adversas e interacciones

AINEs: El consumo regular puede aumentar el riesgo de hipertensión

Editado por Boletín Fármacos de: Espiño I, El consumo diario de medicamentos analgésicos aumenta el riesgo de hipertensión, *El Mundo* (España), 27 de febrero de 2007; Los analgésicos pueden aumentar el riesgo de hipertensión, *La Nación* (Argentina), 28 de febrero de 2007

Un estudio publicado en *Archives of Internal Medicine* [a] señala que tomar analgésicos comunes como paracetamol, aspirina o ibuprofeno con demasiada frecuencia aumenta las probabilidades de desarrollar hipertensión.

Los autores de este trabajo, procedentes del Brigham and Women's Hospital y de la Universidad de Harvard, ambos en Boston (EE.UU.) concluyen que “Dado su frecuente consumo y la elevada prevalencia de la hipertensión, nuestros resultados pueden tener implicaciones importantes de salud pública y sugerimos que estos agentes se empleen con mayor prudencia”.

Los investigadores revisaron los datos de un estudio que en el 2000 y en el 2004 recopiló información de profesionales sanitarios sobre su consumo de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINE, como ibuprofeno o naproxeno) y aspirina, así como de sus cifras tensionales. Se incluyeron a más de 16.000 hombres, de unos 63 años de media, y sin hipertensión al comienzo del estudio.

Los autores concluyeron: “Estos datos avalan la hipótesis de que los analgésicos no narcóticos elevan el riesgo de hipertensión”. En concreto, los varones que tomaban paracetamol seis o siete días a la semana aumentaban un 34% sus probabilidades de aumentar sus valores tensionales. Entre los “adictos” al ibuprofeno y otros AINEs, el riesgo aumentaba a un 38% y entre los usuarios diarios de aspirina crecía en un 26%.

La edad no influía en estos riesgos, aunque sí lo hacía el índice de masa corporal (la relación entre el peso y la altura). A los hombres más delgados les afectaba más el paracetamol mientras que en los más corpulentos eran los antiinflamatorios los que incrementaban las probabilidades de desarrollar hipertensión.

Al fijarse en la cantidad de píldoras consumidas, vieron que tomar 15 o más pastillas analgésicas a la semana aumentaba el riesgo de desarrollar hipertensión un 48%, en comparación con los voluntarios que no tomaban ninguna.

En cuanto a las causas de este riesgo, los autores recuerdan que el paracetamol inhibe las prostaglandinas (sustancias que dilatan los vasos sanguíneos). Además, este fármaco aumenta el estrés oxidativo de las células y afecta a la función del endotelio, dos factores que también pueden influir en la tensión arterial.

También la aspirina y los antiinflamatorios bloquean la producción de prostaglandinas. Además, los AINEs

ocasionan una mayor reabsorción renal de sodio y agua, y afectan a la función endotelial.

Nota de los editores:

- a. Forman JP et al. Frequency of Analgesic Use and Risk of Hypertension Among Men, *Arch Intern Med* 2007;167 394-399. Resumen disponible en: <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/167/4/394?etoc>

Anorexígenos e hipertensión pulmonar

Traducido y resumido por el Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(273): 429

En febrero 2006 se publicó un estudio francés basado en el registro de pacientes con hipertensión pulmonar de 17 hospitales. Entre octubre de 2002 y octubre de 2003 se inscribieron 674 pacientes con una edad media de 50 años, 75% en estado funcional III y IV [1, 2].

El 64% de los pacientes (9,5%) habían utilizado anorexígenos por períodos entre tres meses y varios años. La mayoría habían tomado derivados de la fenfluramina, y en el 75% de ellos el intervalo entre la última dosis del anorexígeno y la aparición de la hipertensión pulmonar fue de más de dos años, y en el 40% de ellos fue superior a 5 años.

La fenfluramina y dexfenfluramina se retiraron del mercado francés en 1997 [3], pero el benfluorex sigue en el mercado.

Hay que dar seguimiento a los pacientes que han tomado anorexígenos durante varios años.

Referencias

1. Humbert M et al. “Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry” *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173. Reports provided by the authors: 8 pág
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé “Anorexigènes et risque d' hypertension arteriellee pulmonaire” 10 de marzo de 2006. Website <http://afssaps.salle.fr> consultado el 10 marzo de 2006.
3. Prescrire Rédaction “ Arr'ets de commercialisation: Isoméride, Ponderal” *Rev Prescrire* 1997;17(178): 743.

Antiepilépticos: Aumento del riesgo de fracturas asociado a los inductores enzimáticos

Traducido por Boletín Fármacos de: Increased risk of fractures associated with enzyme-inducing antiepileptic medicines, *Australian Adverse Drug Reactions Bulletin* 2007;26(1).

La relación entre la disminución de la densidad mineral ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fracturas en pacientes que toman antiepilépticos inductores de enzimas a largo plazo, como fenitoína, fenobarbital y primidona está bien documentada [1]. El riesgo es más elevado en mujeres y aumenta con la duración de la exposición. Los pacientes con epilepsia tienen un riesgo más elevado de fractura por muchas causas incluyendo las convulsiones, la falta de exposición a la luz solar y la disminución de la movilidad.

Se ha observado que las personas que toman antiepilépticos presentan mayor frecuencia de anomalías del metabolismo óseo. Las anomalías bioquímicas incluyen: hipocalcemia, hipofosfatemia, reducción de los niveles plasmáticos de los metabolitos biológicamente activos de la vitamina D, e hiperparatiroidismo. También se ha observado aumento del recambio mineral óseo [1].

Se piensa que los medicamentos que inducen las enzimas del grupo citocromo-P450 aumentan el metabolismo de la vitamina D3, y así provocan la deficiencia o insuficiencia de vitamina D y la reducción de la densidad mineral ósea. En un estudio caso-control reciente se observó una reducción estadísticamente significativa de la densidad mineral ósea en mujeres mayores de 40 años que tomaban medicamentos antiepilépticos inductores enzimáticos durante por lo menos 2 años, pero fue un estudio pequeño y no se pudieron diferenciar los efectos de cada antiepiléptico en forma individual [2].

En la actualidad no se dispone de información con respecto al efecto de los “nuevos” fármacos antiepilépticos sobre el hueso, ya que no se hecho estudios apropiados de evaluación. Los datos disponibles pueden confundirse debido a su frecuente coadministración con antiepilépticos más antiguos.

ADRAC ha recibido relativamente pocas notificaciones de reducción de la densidad mineral ósea asociada al uso de antiepilépticos. Esto puede reflejar un pobre conocimiento de este importante efecto adverso y de su comienzo retardado, ya que a menudo aparece después de varios años de tratamiento.

Se debe aconsejar a los pacientes que toman medicamentos antiepilépticos a largo plazo que tengan una exposición adecuada a la luz solar, que realicen ejercicios con carga y que eviten otros factores de riesgo que puedan disminuir la densidad mineral ósea, tales como el consumo de alcohol y tabaco. En algunos casos puede estar indicado hacer un control periódico de la densidad mineral ósea, y debe considerarse el uso de suplementos de calcio y vitamina D.

Referencias:

1. Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy & Behaviour* 2004;5(2):S24-S29.
2. Petty SJ et al. Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. *Neurology* 2005;65:1358-1365.

Colirios betabloqueantes, para el tratamiento del glaucoma: Pueden producir reacciones adversas graves en algunos pacientes

Traducido por Boletín Fármacos de: Used as a Glaucoma Treatment, Beta-Blocker Eye Drops May Cause Serious Adverse Reactions in Some Patients, *Worst Pills Best Pills Newsletter*, noviembre de 2006.

Nuevos estudios sobre los colirios betabloqueantes, que se utilizan para tratar el glaucoma y prevenir la ceguera por esta causa, muestran que estos colirios pueden provocar la muerte, ataques cardíacos, hipotensión grave, desmayos y otras complicaciones.

Un artículo publicado en el número del 2 de septiembre de 2006 de la revista *The Lancet* revisaba las complicaciones cardiovasculares y respiratorias asociadas a los colirios betabloqueantes. Los colirios betabloqueantes son muy efectivos en el control de la hipertensión intraocular producida por glaucoma.

Colirios con betabloqueantes para el glaucoma	
betaxocol	Betoptic, Betoptics
carteolol	Ocupress
levobunolol	Betagan
metipranolol	Optipranolol
tímolol	Tomoptic
tímolol con dorzolamida	Cosopt

Sin embargo, el autor del artículo señaló que era erróneo considerar a los colirios betabloqueantes como fármacos totalmente seguros. Se sabe que los betabloqueantes producen muchas complicaciones cardiovasculares como hipotensión arterial, trastornos del ritmo cardíaco, desmayos y ataques cardíacos. También se ha documentado que los betabloqueantes son una de las causas más frecuentes de caída en pacientes de edad avanzada que sufren de glaucoma a consecuencia de la disminución de la presión arterial que produce el fármaco.

Además, un estudio australiano publicado en el número de julio de 2005 de la revista *Ophthalmology* sugirió un aumento del riesgo de muerte cardiovascular en pacientes con glaucoma que recibían tratamiento con colirios betabloqueantes. El estudio, que agrupó enfermedades oculares en general, incluyó a 3.654 individuos de edades comprendidas entre 47 y 94 años y tuvo lugar entre 1992 y enero de 2002.

Al comienzo del estudio, 108 (3%) de los participantes habían sido diagnosticados con glaucoma. 873 de los 3.654 participantes fallecieron durante el estudio, y de éstos, 312 (8,5%) murieron por eventos cardiovasculares como infarto y ACV.

Según este estudio, la tasa de muerte por problema cardiovascular fue de un 14,6% en los pacientes con glaucoma y de 8,4% en los pacientes sin glaucoma, pero la diferencia entre estos dos grupos no es estadísticamente significativa. Sin embargo, los resultados mostraron que las muertes por causa cardiovascular fueron más frecuentes (y

estadísticamente la diferencia fue significativa) en aquellos que comenzaron el estudio con un diagnóstico de glaucoma y, en particular, en aquellos pacientes que utilizaban colirios con timolol (Timoptic).

Los autores del estudio australiano concluyeron que: Los hallazgos del estudio Blue Mountains Eye demuestran un incremento de la mortalidad cardiovascular en personas previamente diagnosticadas con glaucoma. Se sugiere un aumento de la mortalidad cardiovascular en pacientes con glaucoma que utilizan timolol tópico, por lo que es recomendable realizar más estudios al respecto.

Otros problemas con los betabloqueantes

Los colirios betabloqueantes también pueden producir problemas respiratorios en pacientes sin un historial previo o actual de asma o EPOC. En el número de agosto de 1995 de *Worst Pills, Best Pills News* se hace referencia a una investigación publicada el 25 de junio de 1995 en *The Lancet*, en el cual se hablaba de un descenso de la función respiratoria y de la capacidad para realizar ejercicio en poblaciones ancianas que recibían tratamiento con el colirio timolol, incluso en pacientes sin un historial previo de asma o de problemas respiratorios.

En el número de febrero de 2003 de *Worst Pills, Best Pills News* se presentó una investigación publicada el 14 de diciembre de 2002 en la revista *British Medical Journal*, que mostraba que, 12 meses después de la prescripción de colirios betabloqueantes, un 1,9% más de pacientes en un grupo de participantes en el estudio sin problemas respiratorios previos recibían un nuevo tratamiento para el asma. Es decir, uno de cada 55 pacientes que recibió tratamiento con un betabloqueante tópico desarrolló un trastorno respiratorio que requirió tratamiento con un nuevo fármaco.

Comparando con el grupo control, se tuvo que tratar con antiasmáticos a un 3,3% más de los pacientes a los que se les diagnosticó asma o EPOC al iniciar el tratamiento con betabloqueantes. Es decir, uno de cada 30 pacientes tratados con betabloqueantes tópicos necesitó un nuevo fármaco para el tratamiento de un trastorno respiratorio y se les diagnosticó asma o EPOC.

¿Cómo un betabloqueante ocular produce complicaciones graves en otras partes del organismo? Cuando un betabloqueante oral se absorbe y pasa al torrente sanguíneo, se desplaza inmediatamente al hígado donde se metaboliza antes de distribuirse al resto del cuerpo (conocido como efecto de primer paso). Por otra parte, los colirios betabloqueantes pasan a un canal que va desde la esquina interna del ojo hasta la nariz, el canal nasolacrimal, donde se absorben directamente a la sangre y evitan el hígado, por lo que los niveles de betabloqueantes son más altos y el riesgo de posibles reacciones adversas es mayor.

Lo que puede hacer

Debería utilizar la menor dosis posible de un colirio betabloqueante para el control de la hipertensión ocular y el glaucoma. No debería utilizar un colirio betabloqueante para

el tratamiento del glaucoma si presenta trastornos respiratorios y determinados trastornos cardíacos previos.

Si experimenta caídas o desmayos tras el comienzo del tratamiento con colirios betabloqueantes para el glaucoma, póngase inmediatamente en contacto con su médico. Si no ha tenido problemas respiratorios previos y tras la prescripción de colirios betabloqueantes para el glaucoma experimenta problemas respiratorios, contacte inmediatamente a su médico.

Didanosina y hepatitis C: Riesgo de acidosis láctica

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2005;25(263):510-511

En pacientes coinfectados con VIH y hepatitis C, el tratamiento de la hepatitis C eleva ligeramente el riesgo de acidosis láctica asociada al tratamiento antirretroviral, especialmente si el paciente está siendo tratado con didanosina.

En los casos en que se requiera tratar la hepatitis C y si se tiene que modificar la pauta de tratamiento antirretroviral es mejor evitar el uso de didanosina. Sin embargo, no es necesario reemplazar la didanosina de forma sistemática porque el riesgo de acidosis láctica es pequeño.

Los síntomas de acidosis láctica son fatiga, problemas digestivos, pérdida de peso y disnea.

Domperidona: Trastornos del ritmo cardíaco. Canadá

Traducido por Boletín Fármacos de: Djelouah I, Scott C, Domperidone: heart rate and rhythm disorders, *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2007;17(1).

Domperidona es un antagonista periférico de la dopamina, estructuralmente relacionado con las butirofenonas con propiedades antieméticas y gastrocinéticas [1]. En Canadá, el Motilium (domperidona) se comercializó en 1985 pero no se encuentra disponible desde el año 2002. Sin embargo, si están disponibles muchas marcas genéricas.

La domperidona está indicada para el tratamiento sintomático de los trastornos de motilidad gastrointestinal alta asociados con gastritis crónica o subaguda y gastroparesia diabética. También puede utilizarse en la prevención de los síntomas gastrointestinales asociados con el uso de los agentes antiparkinsonianos agonistas dopaminérgicos [1]. Además, se ha sugerido el uso clínico por fuera del prospecto (“off-label”) de los fármacos antidopaminérgicos para inducir y mantener una lactancia adecuada en madres durante ese periodo [2,3].

Desde el primero de enero de 1985 hasta el 15 de agosto de 2006, Health Canada había recibido nueve notificaciones de trastornos del ritmo cardíaco, sospechosas de estar asociadas con el uso de domperidona. Las notificaciones incluyeron

pacientes de dos meses a 74 años de edad (edad promedio 45 años). Dos notificaciones describían casos de prolongación del intervalo QT y cuatro hacían referencia a casos de torsión de puntas; cuatro de estas seis notificaciones también mencionaban la presencia de intervalos QT corregidos (QTc). Las tres notificaciones restantes incluyeron reacciones adversas (RAMs) incluyendo: arritmias, fibrilación auricular, taquicardia ventricular, bradicardia y palpitaciones. En ocho de los casos, la domperidona se había utilizado para trastornos de la motilidad gastrointestinal y gastroparesia diabética; en un caso no se informaron las razones por las que se había prescrito. Al momento de la notificación, cinco pacientes se habían recuperado, y se desconoce la evolución de los cuatro casos restantes. En la mayor parte de las notificaciones se observó el uso de múltiples medicamentos en forma concomitante e historias clínicas complejas; por lo cual es difícil de establecer la causalidad en estos casos.

Aunque la etiqueta de Motilium menciona la posibilidad de que se presenten arritmias, no se informa sobre la posible prolongación del intervalo QT, ni de la torsión de puntas [1].

En la literatura médica se han publicado casos de prolongación del QTc y de torsión de puntas asociados al uso de domperidona [4,5]. Algunos factores no relacionados con medicamentos, incluyendo ser del sexo femenino, de edad avanzada, y presentar bradicardia, enfermedad cardiaca o trastornos de los electrolitos, pueden asociarse a la prolongación del intervalo QT [6].

La principal vía metabólica de la domperidona es la vía del citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Una serie de estudios de interacciones han mostrado una pronunciada inhibición del CYP3A4 por ketoconazol, que da por resultado un aumento de la concentración plasmática de domperidona y una prolongación leve del intervalo QT [7]. Otros ejemplos de inhibidores CYP3A4 incluyen a los antibióticos macrólidos, los inhibidores de proteasas VIH, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs) y el jugo de pomelo [1,6-8]. El uso combinado de múltiples medicamentos que prolongan el intervalo de QTc también puede aumentar el riesgo de torsión de puntas [9].

Debe prestarse atención a cualquier interacción farmacológica y factor de riesgo clínico, que pudiera provocar una prolongación exagerada del intervalo QT. Health Canada está trabajando con los fabricantes de domperidona genérica para que actualicen las monografías de sus productos.

Referencias:

1. Motilium (domperidone maleate tablets) [product monograph]. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2001.
2. Petraglia F, De Leo V, Sardelli S, et al. Domperidone in defective and insufficient lactation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19(5):281-7.
3. Da Silva OP, Knoppert DC. Domperidone for lactating women. *CMAJ* 2004;171(7):725-6.
4. Straus SM, Sturkenboom MC, Bleumink GS, et al. Non-cardiac QTc-prolonging drugs and the risk of

sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2005;26(19):2007-12.

5. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* 2004;350(10):1013-22.
6. Adverse Drug Reactions Advisory Committee (ADRAC). Medicines and QT prolongation. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2005;24(6):22.
7. Motilium (domperidone). In: Le Dictionnaire Vidal. 82nd ed. Paris: Vidal; 2006.
8. Medicines Control Council. Interaction between ketoconazole and domperidone and the risk of QT prolongation - important safety information. *S Afr Med J* 2006;96(7):596.
9. Pham CP, de Feiter PW, van der Kuy PH, et al. Long QTc interval and torsade de pointes caused by fluconazole. *Ann Pharmacother* 2006;40(7-8):1456-61.

Duloxetina, para la incontinencia urinaria asociada al esfuerzo: Demasiados riesgos y pocos beneficios

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2005;25(263):491-492

El tratamiento de elección para las mujeres que sufren incontinencia urinaria asociada al esfuerzo consiste en hacer ejercicios de la base de la pelvis. Los ejercicios no conllevan riesgos y son efectivos en 2 de 3, o 3 de 4 mujeres afectadas.

La duloxetina (Yentreve, Lilly) es un inhibidor del enzima de reabsorción de la serotonina y de la norepinefrina, y es el primer medicamento que se comercializa en Francia para el tratamiento de la incontinencia urinaria moderada o severa. Antes de comercializarse en Francia, este producto había recibido el permiso de comercialización de la agencia europea EMEA.

Los datos con los que se otorgó el permiso de comercialización son: un ensayo clínico para determinar la dosis adecuada de duloxetina y tres ensayos clínicos en donde el grupo control recibió un placebo. Estos estudios tuvieron una duración de 12 semanas y todas las participantes tenían más de 18 años. No hay estudios que comparen el efecto del fármaco con la fisioterapia o con la cirugía, ni estudios en mujeres en las que la cirugía haya fracasado.

En el ensayo clínico para determinar la dosis se incluyeron a 553 mujeres de entre 18 y 65 años que recibieron placebo o diferentes dosis de duloxetina (20, 40 o 80 mg/día) durante 12 semanas. La frecuencia de episodios de incontinencia se redujo de 7 por día antes del tratamiento a 4 diarias en el grupo placebo, y a 3 diarias en el grupo tratado con 80 mg diarios de duloxetina. La eficacia parecía estar mínimamente relacionada con la dosis. Según la EMEA el impacto de la duloxetina en la calidad de vida y en otras variables era marginal.

Los ensayos clínicos controlados con placebo eran todos estudios aleatorios, de doble ciego, de mujeres mayores de 18 años que habían sufrido incontinencia urinaria durante

más de tres meses. Las pacientes recibieron 40 mg de duloxetina dos veces al día o placebo. La duloxetina tuvo un efecto moderado y consiguió reducir en uno el número de episodios diarios. El impacto en la calidad de vida fue positivo pero solo llegó a mejorar 5 puntos, de una escala de 100.

Lilly hizo un análisis combinando los datos de los cuatro estudios mencionados y concluyó que en 53% de las mujeres la duloxetina reducía los episodios de incontinencia como mínimo a la mitad, comparado con el 38% de las mujeres que experimentaban el mismo efecto al recibir el placebo. El índice de calidad de vida también mejoró más entre las mujeres tratadas con duloxetina (9,2 puntos versus 5,9 en el grupo placebo). El estudio no menciona el impacto en otras medidas clínicamente importantes como el número de mujeres que se curaron o el número de mujeres que no necesitaron utilizar protección.

Por otra parte, el 16% de las mujeres que participaron en los ensayos clínicos recibieron fisioterapia para la base de la pelvis, sin embargo los informes de resultados no permiten identificar el efecto de añadir la duloxetina a la fisioterapia.

También vale la pena mencionar que hubo otro estudio de 36 semanas de duración, que no figura en el resumen que hace la EMEA de las características del producto, en el que la duloxetina no demostró tener mayor impacto en la calidad de vida de las mujeres afectadas que el placebo.

La EMEA recibió informes de que 4.127 mujeres habían sufrido efectos adversos a la duloxetina. Casi una tercera parte (30,6%) de las mujeres que participaron en los ensayos clínicos abandonaron el tratamiento por los efectos adversos, y en el 87% de los casos lo hicieron durante el primer mes. Se detectaron más de 40 efectos secundarios, los más comunes fueron mareos, dolor de cabeza, sequedad de boca, náusea, parestesias, pesadillas, irritabilidad, aumento del apetito, diarreas o estreñimiento, y sensación interna de stress. Por otra parte, tanto el folleto de información de la duloxetina aprobado por la EMEA como el de EE.UU. mencionan que hay un riesgo de suicidio asociado al consumo de duloxetina, y el folleto de EE.UU. menciona que al dejar el tratamiento el paciente puede experimentar un síndrome de abstinencia.

Este medicamento además puede interactuar con otros medicamentos que utilizan el mismo sistema de metabolismo: las isoenzimas CYP 1A2 y CYP 2D6 del citocromo P450 (i.e. fluvoxamina, quinidina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, y antiarrítmicos de la clase 1C).

Recomendación práctica: Lo que hay que hacer es no utilizar tratamientos sintomáticos cuando pueden ocasionar efectos adversos graves como es el caso de la duloxetina. La duloxetina no cura la incontinencia urinaria, como mucho provee un alivio moderado y transitorio, y los efectos adversos son múltiples y pueden ser severos.

Duloxetina, para depresión y neuropatía diabética: Demasiados efectos adversos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev. Prescrire* 2006;26(274):486-1/486-6

El tratamiento de la depresión depende de su severidad y en especial del riesgo de suicidio. Hay diferentes tipos de antidepresivos, a los antidepresivos tricíclicos le siguieron los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) como la fluoxetina y la paroxetina. Estos antidepresivos no son más efectivos que los tricíclicos pero los efectos adversos son diferentes [2] y presentan menos riesgo de muerte intencional por sobredosis.

Los antidepresivos se utilizan también para otras indicaciones. Por ejemplo, en ensayos clínicos controlados con placebo, los tricíclicos tienen cierto grado de eficacia en el dolor neuropático de los pacientes diabéticos. En cambio los ISRS (especialmente la paroxetina y el citalopram) parecen ser menos efectivos para esta dolencia [2].

La duloxetina es químicamente similar a la fluoxetina sin embargo se suele clasificar como un inhibidor de la recaptación de la serotonina y de la noradrenalina, como la venlafaxina [3]. La Unión Europea autorizó la comercialización de duloxetina para la incontinencia urinaria de stress en las mujeres [4], y Cimbalta se introdujo para el tratamiento de la depresión y de la neuropatía en pacientes diabéticos.

El efecto sintomático de la duloxetina en la incontinencia urinaria de las mujeres es incierto (como mucho es marginal y transitorio), mientras que los efectos adversos son numerosos y potencialmente serios, y también hay un riesgo elevado de interacciones medicamentosas [4]. En general, la información disponible no justifica el uso de la duloxetina en el tratamiento de la incontinencia urinaria de stress.

Duloxetina y depresión

El impacto de la duloxetina en la depresión se ha estudiado en varios ensayos clínicos controlados con placebo, incluyendo un grupo de pacientes tratados con paroxetina. Estos ensayos son difíciles de interpretar porque los resultados son con frecuencia contradictorios.

1. No se ha establecido la dosis ideal. Tres ensayos clínicos de doble ciego controlados con placebo demostraron que la duloxetina en dosis entre 5 y 30 mg una vez al día es inefectiva [3]. En dos ensayos clínicos [HMAQa y HMAQb] de doble ciego de ocho semanas de duración se utilizaron dosis de duloxetina adaptadas al paciente (entre 20 y 60 mg dos veces al día) y se comparó con placebo y con fluoxetina (20 mg una vez al día) [3,7-9]. En este caso, ni la fluoxetina ni la duloxetina mejoraron la depresión de forma significativa, comparado con el placebo, y utilizando la escala de Hamilton de 17 puntos (HAMD-17) para medir los cambios en la depresión.

En seis ensayos clínicos de doble ciego en los que se administró una dosis fija de duloxetina durante 8-9 semanas a pacientes ambulatorios con depresión leve a moderada [3,

10-17] se demostró que las dosis de 20 y 40 mg de duloxetina dos veces al día no eran más efectivas que el placebo; y en los dos ensayos en que se utilizó la dosis recomendada de duloxetina (60 mg) una vez al día, la duloxetina parecía ser más útil que el placebo. Este efecto fue moderado y en solo uno de los ensayos clínicos la duloxetina redujo el riesgo de recaída, que es uno de los indicadores más importantes.

2. No se sabe si la duloxetina (60 mg) es más eficaz que la paroxetina (20 mg al día) [13].

3. Un ensayo clínico de doble ciego de 6 meses de duración que involucró a 278 pacientes deprimidos que habían respondido a la duloxetina (estudio HMBC) [3], y que se asignaron aleatoriamente para recibir duloxetina (60 mg una vez al día) o placebo, demostró que la tasa de recidiva era inferior en el grupo tratado con duloxetina (17,4% vs 28,5%).

Neuropatía Diabética: No hay datos comparativos

No hay estudios comparando la duloxetina con los antidepresivos tricíclicos en la neuropatía diabética. En dos ensayos clínicos controlados con placebo la duloxetina (60 mg una o dos veces al día) resultó ser más eficaz que el placebo [18, 19], pero la relevancia clínica de la mejoría es cuestionable (1,17 y 1,45 puntos en una escala de 11 puntos [0 a 10]).

Duloxetina y fibromialgia

La fibromialgia es un problema de salud que se cataloga de controversial, y algunos especialistas dicen que es una forma de histeria (20). Hasta ahora no tiene tratamiento pero muchos pacientes reciben o solicitan psicotrópicos. El etiquetado de la duloxetina no dice que esté indicada para este problema.

Un ensayo clínico de doble ciego en el que se trataron 207 pacientes diagnosticados de fibromialgia con duloxetina (60 mg dos veces al día) o con placebo [21] documentó que los pacientes tratados con duloxetina experimentaron una reducción del impacto de la fibromialgia (escala FIQ de 0 a 80) de 13,46 puntos vs 7,93 en el grupo placebo (la media en la escala FIQ al principio del estudio fue de 50), lo que es estadísticamente significativo ($p=0,027$) pero la magnitud es pequeña (5,5 puntos de 80). La diferencia en la escala de dolor no fue significativa, al inscribirse en el estudio el nivel de dolor era 7 y la reducción fue de 1,98 puntos en el grupo de la duloxetina y de 1,35 puntos en el grupo placebo (esta diferencia no fue estadísticamente significativa). Se hicieron comparaciones de más de 11 medidas de resultados, y algunas favorecieron a la duloxetina, sin embargo algunas de esas puede haberse debido al azar. Por otra parte hubieron dos factores que podrían haber sesgado los resultados: [1] en el grupo placebo había un número superior de pacientes con historia de haber recibido tratamiento con antidepresivos; y [2] un 40% de los pacientes se retiraron del estudio y el informe no explica las razones.

Posteriormente se publicó otro ensayo clínico que incluía a 354 mujeres con fibromialgia que recibieron tratamiento

durante 12 semanas con: duloxetina 60 mg una vez al día, dos veces al día o placebo. Un 39% de las pacientes abandonaron el estudio. En la escala de dolor, la media fue de 6,5 puntos al principio y disminuyó en 2,4 puntos en el grupo tratado con duloxetina de 60 mg dos veces al día; 2,39 puntos en el grupo tratado con una dosis diaria de 60 mg de duloxetina, y 1,16 puntos en el grupo placebo. La diferencia es estadísticamente significativa pero clínicamente es dudosa [22].

En resumen, no parece que la duloxetina ofrezca ventajas a los pacientes que sufren de fibromialgia.

Es frecuente que los pacientes deprimidos experimenten dolor y que este desaparezca a medida que superan la depresión. Lilly ha intentado demostrar que la duloxetina tiene un efecto analgésico en los pacientes deprimidos. Un estudio de doble ciego controlado con placebo en el que participaron 282 pacientes deprimidos, y que tuvo 9 semanas de duración, demostró que no había diferencia entre el tratamiento con duloxetina (60 mg diarios) y el grupo que recibió placebo, en términos de nivel de dolor al final del tratamiento [23].

El efecto sobre el dolor también se documentó en los ensayos clínicos HMAQa, HMBHa y HMBHb [24]. La diferencia en el nivel de dolor no fue superior a 7,5mm en una escala de 0 a 100 mm, es decir la diferencia fue muy pequeña y de poca importancia clínica.

Otro análisis de dos ensayos clínicos controlados por placebo concluyó que la mitad del efecto de la duloxetina sobre el dolor podía atribuirse al efecto de la duloxetina sobre el dolor, mientras que la otra mitad era atribuible a su efecto sobre la depresión [25]. En este estudio la media de dolor era de 27 mm en los dos grupos y disminuyó en un 5% en el grupo placebo y en un 30% en el grupo tratado con duloxetina. Sin embargo si los resultados se expresan en valores absolutos las diferencias no son clínicamente importantes.

No hay evidencia de que la duloxetina tenga un efecto analgésico.

Efectos adversos: Gastrointestinales, neurológicos y hepáticos

Los estudios sobre la eficacia de la duloxetina en la incontinencia urinaria femenina aportaron mucha información sobre los efectos adversos de este medicamento, que son muy parecidos a los de la fluoxetina pero además tiene también efectos atropínicos [4]. Los estudios en pacientes deprimidos confirmaron ese patrón. Es más, el mecanismo de acción que se piensa que es similar a la venlafaxina sugiere que podría tener riesgos cardiovasculares.

1. Efectos neurológicos y gastrointestinales: 2.418 pacientes deprimidos participaron en ensayos clínicos controlados [3] y los siguientes efectos adversos fueron más frecuentes en el grupo tratado con duloxetina que en el grupo placebo: náusea (19,9% vs 6,9%), boca seca (14,6% vs 6,3%),

estreñimiento (11,4% vs 4%), insomnio (9,9% vs 6%), mareos (8,9% vs 4,8%), fatiga (8,3% vs 3,7%), somnolencia (7,1% vs 2,7%), aumento de la sudoración (6,1% vs 1,5%) y pérdida del apetito (5,9% vs 1,9%) (3). Además al igual que la fluoxetina, la duloxetina puede ocasionar problemas sexuales como disminución de la libido (3,1%) y anorgasmia (2,4%) [5].

2. Efectos adversos en el sistema urinario y otras reacciones atropínicas. En los ensayos clínicos el 1% de los pacientes presentaron retención urinaria [5]. Uno de los ensayos clínicos, de ocho semanas de duración, incluyó a 81 pacientes con hipertrofia benigna de próstata, y uno de los 69 pacientes que recibieron duloxetina tuvo que interrumpir el tratamiento por retención urinaria [5]. Otros efectos atropínicos que se detectaron en los pacientes deprimidos fueron: visión borrosa (4 % vs 1,4%, $p < 0.001$) y midriasis (0,5 vs 0%, $p = 0.032$) [5].

3. Riesgo de suicidio. Inicialmente se detectó un aumento de suicidios en los pacientes que no estaban deprimidos y que recibieron tratamiento con duloxetina [4]. En un ensayo clínico el investigador determinó que un suicidio podía estar relacionado con el tratamiento con duloxetina, aunque el paciente estaba tomando una dosis muy baja [3]. En otro estudio 7 pacientes tratados con duloxetina (7%) dijeron tener ideas suicidas [5].

4. Problemas hepáticos. Una evaluación inicial demostró un aumento anormal de las transaminasas en el 1% de las mujeres [4]. Esta frecuencia se confirmó en los ensayos clínicos con pacientes deprimidos y en los de pacientes con neuropatía diabética [26]. Los datos de farmacovigilancia post-comercialización en EE.UU. indican que ha habido casos de hepatotoxicidad y de hepatitis colestásica.

5. Hipertensión dosis-dependiente. En los ensayos clínicos con pacientes deprimidos, la frecuencia de casos en que se observa una prolongación del espacio QTc no fue superior en los que recibieron duloxetina comparados con el grupo placebo [26]. Comparado con el placebo, el aumento medio de la presión sistólica y diastólica fue de 2 mmHg y de 0,5 mmHg en el grupo que recibió duloxetina [18]. El aumento en la presión arterial dependió de la dosis [5].

La duloxetina y el embarazo: al administrarse en dosis siete veces superiores a las que se utilizan en la clínica durante el periodo de organogénesis, no resultó ser teratogénica ni para los ratones ni para los conejos [18], pero no hay información sobre su efecto en los humanos. Se ha documentado un síndrome de abstinencia neonatal después de la exposición a ISRS y venlafaxina durante el tercer trimestre de embarazo [18].

La duloxetina se metaboliza en el hígado por las isoenzimas CYP 1A2 y CYP 2D6 del citocromo P450 [4], y tiene un efecto moderado como inhibidor del isoenzima CYP2D6. Dos estudios en voluntarios sanos demostraron que este efecto está entre el que tiene la paroxetina y el de la sertralina [28]. Las personas con deficiencia del isoenzima

CYP 2D6 pueden presentar interacciones clínicas importantes.

Hay riesgo de sufrir reacciones adversas y sobredosis entre los pacientes que toman medicamentos que tienen un margen de seguridad estrecho y que se metabolizan por el isoenzima CYP 2D6, como son los tricíclicos, las fenotiacinas, y los antiarrítmicos de clase 1C (propafenona, flecainida etc.) [4].

En la práctica: No hay razón para recetar la duloxetina. Es un medicamento que no tiene ventajas sobre los existentes. Otras revisiones de este medicamento llevadas a cabo en Estados Unidos, Noruega, Italia, Suecia, Dinamarca, Canadá, España y Alemania han llegado a conclusiones parecidas [29-38].

Referencias:

1. "Depression". In: "Martindale The complete drug reference" 34th ed. *The Pharmaceutical Press London* 2005: 279-280.
2. Prescrire Editorial Staff "Neuropathic pain in diabetic patients" *Prescrire Int* 2004;13(71): 111.
3. European Medicines Agency "European public assessment report Cymbalta. Scientific discussion" 17 December 2004: 35 pages.
4. Prescrire Editorial Staff "Duloxetine" *Prescrire Int* 2005; 14 (80): 218-220.
5. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research "Application number 21-427 *Medical review* N° 3" 19 de agosto de 2002: 93 pág
6. U.S. Food and Drug Administration - Center for Drug Evaluation and Research "Application number 21-427 *Statistical review*" 4 de septiembre de 2002: 23 pág
7. Goldstein DJ et al. "Duloxetine in the treatment of major depressive disorder: a double-blind clinical trial" *J Clin Psychiatry* 2002;63: 225-231.
8. Eli Lilly "Synopsis ill n° 3327. Clinical study synopsis: study FIJ-MC-HMAQ Study Group A" 16 de noviembre de 2004: 31 pág
9. Eli Lilly "Summary ID n° 3327. Clinical study summary: study FIJ-MC-HMAQ Study Group B" 16 de noviembre de 2004: 26 pág
10. Detke MJ et al. "Duloxetine, 60 mg once daily, for major depressive disorder: a randomized double blind placebo controlled trial" *J Clin Psychiatry* 2002;63(4): 308-315 + 64 (1): 96-97.
11. Eli Lilly "Summary ID no 4689. Clinical study summary: study FIJ.MC.HMBH Study Group A" 15 noviembre de 2004: 20 pág
12. Detke MJ et al. "Duloxetine, 60 mg once daily dosing versus placebo in the acute treatment of major depression" *J Psychiatr Res* 2002;36: 383.390.
13. Eli Lilly "Summary ID n° 4689. Clinical study summary: study FIJ-MC-HMBH Study Group B" 23 de noviembre de 2004: 21 pág
14. Eli Lilly "Summary ID if 4091. Clinical study summary: study FIJ-MC-HMAT Study Group A" 16 de noviembre de 2004: 24 pág

15. Eli Lilly “Summary ID if 4091. Clinical study summary: study FIJ-MC-HMAT Study Group B” 16 de noviembre de 2004: 23 pág.
16. Goldstein DJ et al. “Duloxetine in the treatment of depression” *J Clin Psychopharmacol* 2004;24: 389-399.
17. Detke MJ et al. “Duloxetine in the acute and long-term treatment of major depressive disorder: a placebo and paroxetine-controlled trial” *Bull Neuropsychopharmacol* 2004;14(6): 457-470.
18. European Medicines Agency “European public assessment report Cymbalta. Scientific discussion” 4 de julio de 2005: 10 pág
19. Goldstein DJ et al. “Duloxetine vs placebo in patients with painful diabetic neuropathy” *Pain* 2005; 116(1-2): 109-118.
20. Gilliland BC “Fibromyalgia, arthritis associated with systemic disease, and other arthritis”. In: Kasper DC et al. “Harrison's principles of internal medicine” 16th ed., McGraw. Hill, New York 2005: 2055-2064.
21. Arnold LM et al. “A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder” *Arthritis Rheum* 2004;50(9): 2974-2984.
22. Arnold LM et al. “A randomized, double blind, placebo controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder” *Pain* 2005;119: 5-15.
23. Brannan SK et al. “Duloxetine 60 mg once daily in the treatment of painful physical symptoms in patients with major depressive disorder” *J Psychiatr Res* 2005;39: 43-53.
24. Goldstein DJ et al. “Effects of duloxetine on painful physical symptoms associated with depression” *Psychosomatics* 2004;45(1): 17-28.
25. Fava Metal. “The effect of duloxetine on painful physical symptoms in depressed patients: do improvements in these symptoms result in higher remission rates?” *J Clin Psychiatry* 2004;65: 521-530.
26. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation and Research “Review and evaluation of clinical data. Safety team leader review of selected safety issues in the response to approval letter. NDA 21-427” 22 de septiembre de 2003: 22 pág.
27. Lilly “Safety data on Cymbalta (duloxetine hydrochloride) - Hepatic effects - Dear Health Professional” 5 de octubre de 2005: 2 pág
28. Skinner MH et al. “Duloxetine is both an inhibitor and a substrate of cytochrome P450 2D6 in healthy volunteers” *Clin Pharmacol Ther* 2003;73: 170-177.
29. Statens legemiddelverk “Cymbalta” 23 de diciembre de 2005. Website <http://www.legemiddelverket.no> consultado el 24 de marzo de 2006.
30. “Do not use. Duloxetine (Cymbalta) for major depressive disorder - nothing special and possible liver toxicity” *Worst pills, best pills news* 2005;II(I): 1-2.
31. “Duloxetine (Cymbalta: a new SNRI for depression” *Med Lett Drugs Ther* 2004;46(1193): 81-83.
32. “Duloxetine (Cymbalta, for diabetic neuropathic pain” *Med Lett Drugs Ther* 2005;47(1215/1216): 67-68
33. “Duloxetina” *Infonnazioni sui farmaci* 2005;29(6): 143-145.
34. “Läkemedelsmonografi - Cymbalta (duloxetin)” *Info Iran Läkemedelsverket* 2005;16(4). Website <http://www.mpa.se> consultado el 3 de junio de 2005.
35. Institut for rationel farmakoterapi “Duloxetin (Cymbalta)” 5 de febrero de 2005. Website <http://www.irf.dk> consultado el 3 de junio de 2005.
36. “Duloxetine for major depressive disorder and stress urinary incontinence” *Emerging Drug List* septiembre de 2004; (61). Website www.ccohta.ca consultado el 2 octubre de 2005.
37. “Duloxetin jetzt auch als Antidepressivum: Cymbalta” *Arznei-Telegramm* 2005;36(5): 47.
38. “Duloxetina” *Panorama Actual Med* 2006;30(290): 53-60, 73-76.

Estroncio, para la osteoporosis postmenopáusicas: Demasiados interrogantes

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2005;25(263):485-491.

El ranelato de estroncio se comercializa en Europa para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusicas. El estroncio, un catión parecido al calcio, ya se había utilizado para este tipo de problema durante los años 50 pero se abandonó porque provocaba trastornos de la mineralización de los huesos (principalmente porque en ese tiempo se utilizaban dosis muy altas).

Los únicos ensayos clínicos que se han hecho han comparado al estroncio con placebo; no se han hecho estudios comparando el estroncio con los bifosfonatos.

Los resultados de dos estudios que se realizaron para determinar la dosis de ranelato de estroncio indicaron que, según su impacto en la densidad ósea, la dosis mínima de estroncio, en mujeres tratadas con calcio y vitamina D, es de un gramo por día para la prevención primaria y de dos gramos al día para la prevención secundaria.

En un ensayo clínico controlado de doble ciego (SOTI), que incluyó a 1.649 mujeres que habían tenido una fractura por osteoporosis y que estaban tomando calcio y vitamina D, se demostró que, comparado con placebo, tres años de tratamiento con dos gramos de estroncio diarios reducían el riesgo de fracturas vertebrales sintomáticas (11,3% vs. 17,4%).

Otro estudio aleatorio de doble ciego (TROPOS) incluyó a 5.091 mujeres con osteoporosis del fémur. A los tres años de tratamiento con calcio y vitamina D, y o bien 2 gramos diarios de estroncio o placebo, el riesgo de fracturas osteoporóticas no vertebrales fue inferior en el grupo tratado con estroncio (10,9% vs 9,1%; riesgo relativo 0,85, intervalo de confianza 0,71 -1,01, p=0.05). En este estudio el estroncio no disminuyó la incidencia de fracturas de fémur, pero un estudio retrospectivo de un subgrupo indicó que quizás podía prevenir las fracturas de cadera en las personas

de más de 74 años, pero la diferencia fue poco significativa (riesgo relativo 0,64, intervalo de confianza 0,412-0,997).

Posteriormente se hizo un análisis utilizando los datos de SOTI y TROPOS, y al estudiar el subgrupo de las mujeres mayores de 80 años se vio que quizás tenía un efecto preventivo en la incidencia de fracturas no vertebrales. Estos datos hay que confirmarlos con ensayos clínicos comparativos con medidas de impacto clínicas.

Los informes de estos estudios incluyen poca información sobre los efectos adversos del estroncio. El estroncio aumentó el riesgo de tromboembolismo venoso en un 50% (incluyendo embolismos pulmonares). El estroncio también aumentó los niveles séricos de creatinina en un 30%. El estroncio puede afectar la actividad mental (dolor de cabeza, alteraciones de conciencia, amnesia, convulsiones, encefalopatía) y este efecto tiene que cuantificarse. Los efectos adversos sobre el sistema neurológico y muscular también se han documentado de forma inadecuada, si bien este tipo de efectos se han observado en animales. Se desconoce cual es el efecto del estroncio en el hueso (osteomalacia, fracturas patológicas, etc.).

Hay demasiados interrogantes sobre los efectos adversos del estroncio y no hay muchos datos que demuestren que son superiores a los bifosfonatos.

Fitoestrógenos e hiperplasia del endometrio

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(268):26.

Los ensayos clínicos de corta duración han demostrado que los fitoestrógenos (extractos de plantas -ej. soja- que interactúan con los receptores de los estrógenos) previenen ligeramente los sofocos (como mucho dos sofocos por semana). Sin embargo este efecto no ha sido suficientemente demostrado.

Un ensayo clínico controlado con placebo y de doble ciego, en el que se incluyeron 319 mujeres y que tuvo una duración de cinco años demostró que los fitoestrógenos se asociaban a un aumento de la hiperplasia de endometrio (3,8% vs. 0%). Ninguna de las mujeres desarrolló cáncer de endometrio.

La hiperplasia de endometrio se considera una lesión precancerosa. Si la hiperplasia se acompaña de células atípicas hay un riesgo elevado de progresión hacia adenocarcinoma.

En la práctica el riesgo-beneficio de los fitoestrógenos no se ha estudiado adecuadamente. Su efecto sobre el endometrio, y la existencia de muchos factores desconocidos en relación al riesgo de tromboembolismo y cáncer de mama, pueden contrarrestar sus efectos en la disminución leve de los sofocos.

Gefitinib: Ninguna ventaja en la sobrevida y aumento de riesgo de hemorragia tumoral. Canadá

Traducido por Boletín Fármacos de: Gefitinib No survival advantage; increased risk of tumour haemorrhage, Canada, *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2007;1(1).

AstraZeneca Canadá difundió una Carta “Querido Doctor” en la que resaltaba la información de seguridad identificada por Health Canada en relación al uso de gefitinib (Iressa) en pacientes con cáncer de células escamosas de cabeza y cuello. En la carta se afirma que no alarga la sobrevida del paciente y aumenta la incidencia de hemorragia tumoral. La carta describe los principales resultados de un ensayo que evaluó la eficacia, seguridad y tolerabilidad de gefitinib en dosis de 250 y 500 mg comparado con el metotrexato en una población no seleccionada de 486 pacientes con carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello recurrente (SCHNN) que eran refractarios al tratamiento.

En resumen los resultados sugieren:

- Que gefitinib (Iressa) puede producir hemorragia tumoral: se produjo hemorragia tumoral en 8,9% y 11,4% de los pacientes tratados con gefitinib 250 y 500 mg respectivamente, comparado con el 1,9% de los pacientes tratados con metotrexato;
- El gefitinib (Iressa) 250 y 500 mg no alarga la vida comparado con metotrexato: el tiempo de sobrevida promedio global fue de 5,6 y 6,0 meses con gefitinib (Iressa) 250 y 500 mg respectivamente, contra 6,7 meses para metotrexato.

AstraZeneca señaló que los médicos deben informar de estos resultados a los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben tratamiento con gefitinib (Iressa) y si es apropiado discutir otras alternativas de tratamiento. Por otra parte, la compañía está realizando un análisis del ensayo mencionado para profundizar más sobre el significado de estos resultados.

Referencia:

AstraZeneca Canada Inc., Dear Health-care Professional letter, 1º de diciembre de 2006. Disponible en: www.hc-sc.gc.ca.

Interferón alfa, peginterferón alfa y retinopatía

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2005;25(264) 591-592.

La retinopatía es un efecto adverso del interferón alfa. Se ha informado de efectos adversos parecidos con el interferón alfa pegilado. Estos problemas se resuelven al dejar el tratamiento.

La agudeza visual no suele alterarse en pacientes tratados con interferón alfa, pero se han documentado casos de pérdida de agudeza visual severa e irreversible, así como alteraciones del campo visual [1-3].

Los problemas de retina pueden darse en forma de: manchas algodonosas, hemorragias, y oclusión de la arteria central o de una vena de la retina [1].

Según varios estudios prospectivos, la frecuencia de problemas oculares sintomáticos y asintomáticos durante los tres primeros meses de tratamiento con interferón alfa es de entre el 20 y el 80% [1-4]. La evolución suele ser favorable, incluso cuando se continúa con el tratamiento [1-4].

El interferón alfa pegilado se utiliza, en combinación con la ribavirina, para el tratamiento de la hepatitis C [5]. En un conjunto de 23 pacientes VIH positivos, que además tenían hepatitis C, y que recibieron tratamiento con interferón alfa pegilado y ribavirina, 8 pacientes (35%) desarrollaron manchas algodonosas en la retina, y dos de ellos anomalías en la visión de los colores [6]. Estos problemas se solucionaron entre 1-8 meses después, a pesar de no haber interrumpido el tratamiento.

Entre 25 pacientes tratados con interferón alfa pegilado y ribavirina a los que se les dio seguimiento durante tres meses, cuatro desarrollaron manchas algodonosas y hemorragias de retina [7]. El problema se solucionó a los 6-9 meses, a pesar de haber continuado con el tratamiento.

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Effets indésirables oculaires des interférons alfa” *Rev Prescrire* 2001; 21 (222): 756.
2. Hayasaka S et al. “Interferon associated retinopathy” *Br J Ophthalmol* 1998; 82 (3): 323-325.
3. Schulman JA et al. “Posterior segment complications in patients with hepatitis C treated with interferon and ribavirin” *Ophthalmology* 2003; 110 (2): 437-442.
4. Jain K et al. “Retinopathy in chronic hepatitis C patients during interferon treatment with ribavirin” *Br J Ophthalmol* 2001; 85 (10): 1171-1173.
5. Prescrire Editorial Staff “Peginterferonsin hepatitis” *Prescrire Int* 2003; 12 (68): 206-210.
6. Farel C et al. “Serious ophtalmic pathology compromising vision in HCV/HIV co-infected patients treated with peginterferon alpha-2b and ribovarin” *AIDS* 2004; 18: 1805-1809.
7. Cuthbertson FM et al. “Is screening for interferon retinopathy in hepatitis C justified? *Br J Ophthalmol* 2004; 88 (12): 1518-1520.

Lindano: Efectos neurológicos graves

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2005;25(266):750.

La aplicación tópica de lindano puede provocar efectos adversos de tipo sistémico, incluyendo trastornos neurológicos severos. El lindano se absorbe a través de la piel, especialmente en los niños y en presencia de lesiones cutáneas.

En la práctica el lindano no debe utilizarse para tratar la ladilla ni la sarna

Lindano es el último insecticida organoclorado que está disponible en el mercado francés (hexaclorociclohexano). Sus efectos adversos sobre el sistema nervioso y el desarrollo de resistencias han hecho que ahora solo se utilice para el tratamiento de las ladillas de cuero cabelludo y de la sarna [1-3].

Los polvos con lindano dejaron de comercializarse en Francia en el 2001, y en ese momento la agencia reguladora constituyó un comité para evaluar la utilidad del lindano. En el 2005, el número de productos disponibles en el mercado seguía reduciéndose pero el lindano seguía disponible sin receta para su aplicación tópica [3].

En el 2003, la FDA reforzó sus advertencias y aconsejó limitar la utilización de lindano para tratar la ladilla de cuero cabelludo y la sarna [4]. El 70% de los efectos adversos que se habían reportado a la FDA eran de tipo neurológico, incluyendo convulsiones, mareos, dolor de cabeza y parestesias [4]. Además se había informado de 17 muertes y se confirmó que tres eran a consecuencia del lindano (se habían efectuado varias aplicaciones en la piel y en un caso por vía oral).

El 20% de los casos de reacción adversa al lindano que recibió a la FDA ocurrieron al utilizarlo de acuerdo con las indicaciones de la etiqueta, sin que hubiera evidencia de sobredosis. En la mayoría se repitió la aplicación de lindano porque persistía el prurito [4].

El lindano es tóxico y se sospecha que es carcinogénico [1] En la práctica no se debe utilizar el lindano, las piretrinas y el malation son los insecticidas de elección para el tratamiento de la ladilla. Para el tratamiento de la sarna es preferible usar la permetrina al 5% que el bencil-benzoato. Ivermectina por vía oral es más fácil de utilizar.

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Poux de tête et pédiculose du cuir chevelu” *Rev Prescrire* 2001;21(222):761-770.
2. Prescrire Rédaction “Reconnaître et traiter la gale en 2002” *Rev Prescrire* 2002;22(229):450-455.
3. Prescrire Rédaction “Lindane: toujours sur liste II et exonéré pour l'application sur la peau!” *Rev Prescrire* 2005;25(260):266.
4. U.S. Food and Drug Administration “FDA public health advisory: safety of topical lindane products for the treatment of scabies and lice” 28 de marzo de 2003. <http://www.fda.gov>

Levofloxacina: Disglucemia y trastornos hepáticos. Canadá

Traducido por Boletín Fármacos de: Hunt M, Levofloxacin: dysglycemia and liver disorders, *Canadian Adverse Reaction Newsletter* 2007;17(1).

La levofloxacina, comercializada en Canadá desde 1997, es un antibiótico de amplio espectro del grupo de las fluoroquinolonas que está indicado en el tratamiento de

ciertas infecciones bacterianas del tracto respiratorio, piel y tracto urinario del adulto [1]. En la literatura se ha informado de casos de disglucemia y trastornos hepáticos asociados con el uso de levofloxacina.

Entre el 1 de enero de 1997 y el 30 de junio de 2006, Health Canada recibió 22 notificaciones de disglucemia sospechosas de estar asociadas al uso de levofloxacina. Las reacciones disglucémicas descritas incluyeron: una notificación de diabetes mellitus, dos casos de hipoglucemia aislada, 16 de hiperglucemia aislada y 3 notificaciones de hiper e hipoglucemia combinadas. La mayor parte de los casos notificados de disglucemia involucraron a pacientes con diabetes (15/22 [68%]), y la edad promedio (para aquellos casos en que se informó la edad) fue 71 años (rango 26-92 años).

Se ha propuesto que uno de los mecanismos por el que la levofloxacina puede ocasionar hipoglucemia es por la inhibición de los canales de potasio de las células beta pancreáticas. Esta inhibición provoca la liberación de insulina, que a su vez puede producir hipoglucemia [7]. Los trastornos de los niveles de glucemia están descritos en el etiquetado del producto [1].

En relación a los trastornos hepáticos, entre el 1 de enero de 1997 y el 30 de junio de 2006, Health Canada recibió 44 notificaciones de trastornos hepáticos y biliares sospechosos de estar asociados con el uso de levofloxacina. De estos 44 casos, cinco fueron de insuficiencia hepática, nueve de hepatitis y uno de síndrome hepatorenal. Cinco de estos 15 casos de trastornos hepáticos ocasionaron la muerte del paciente. Las 29 notificaciones restantes incluyeron reacciones adversas tales como aumento de las enzimas hepáticas, coléctasis hepática e ictericia. El tiempo promedio en que aparecieron las 44 RAMs fue de cinco días (rango 1 a 39 días), que puede considerarse un tiempo de inicio entre corto y mediano. La edad promedio (para los casos que la informaron) fue de 48,5 años (rango 19 a 84 años). Los trastornos hepáticos y biliares están descritos en el etiquetado del producto.

No está claro el mecanismo por el que la levofloxacina ocasiona problemas hepáticos. Aunque los medicamentos que inducen problemas hepáticos pueden ocasionar todo tipo de enfermedades hepatobiliares agudas y crónicas, cada fármaco tiene su propio periodo de latencia y su propio cuadro clínico y patológico. La mayor parte de trastornos hepáticos inducidos por medicamentos son similares a la hepatitis aguda, la coléctasis, o tienen una presentación mixta [8].

En los 44 casos notificados a Health Canada, cuando se tuvo información suficiente, se observó daño hepático hepatocelular, colestásico y mixto. Los efectos tóxicos inducidos por medicamentos son causas comunes de lesión hepática. La identificación temprana de una RAM puede prevenir que se produzca daño hepático irreversible [8].

Health Canada continuará vigilando las RAMs asociadas a levofloxacina. Se invita a los profesionales de la salud a

notificar cualquier caso de trastornos hepáticos o disglucemia en pacientes que reciben levofloxacina.

Referencias:

1. Levaquin (levofloxacin) [product monograph]. Toronto: Janssen-Ortho Inc.; 2006.
2. Park-Wyllie LY, Juurlink DN, Kopp A, et al. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* 2006;354(13):1352-61.
3. Friedrich LV, Dougherty R. Fatal hypoglycemia associated with levofloxacin. *Pharmacotherapy* 2004;24(12):1807-12.
4. Garon N, Cloutier I. Une hypoglycémie associée à la lévofloxacine (Levaquin). *Québec Pharmacie* 2001;48(1):71-4.
5. Papastavros T, Dolovich LR, Holbrook A, et al. Adverse events associated with pyrazinamide and levofloxacin in the treatment of latent multidrug-resistant tuberculosis. *CMAJ* 2002;167(2):131-6.
6. Schwalm JD, Lee CH. Acute hepatitis associated with oral levofloxacin therapy in a hemodialysis patient. *CMAJ* 2003;168(7):847-8.
7. Saraya A, Yokokura M, Gonoï T, et al. Effects of fluoroquinolones on insulin secretion and β -cell ATP-sensitive K⁺ channels. *Eur J Pharmacol* 2004;497(1):111-7.
8. Kaplowitz N. Drug-induced liver injury. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 2):S44-8.

Neurolépticos: Aumento de la incidencia de tromboembolismo

Traducido y editado por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(275):588-589

Desde hace mucho se sospechaba que los neurolépticos aumentan el riesgo de tromboembolismo pero los únicos datos disponibles provenían de estudios pequeños, es decir que había poca evidencia [1]. En el 2005 se publicó un estudio retrospectivo que incluía a un gran número de pacientes mayores que habían sufrido un tromboembolismo.

En este estudio de cohortes que se llevo a cabo en Italia en pacientes mayores de 65 años, institucionalizados, que no eran esquizofrénicos, y se compararon los 19.940 residentes que estaban recibiendo tratamiento con neurolépticos con los 112.078 que no los estaban utilizando [2]. En este estudio se dio seguimiento a 5.173 pacientes-año que estaban consumiendo neurolépticos atípicos (principalmente risperidona y olanzapina, y en menor medida clozapina y quetiapina) y 3.318 pacientes-año que consumían neurolépticos convencionales.

En 1998 y 1999 hubo 539 admisiones hospitalarias por tromboembolismo venoso, lo que equivale a 0,91 eventos por 100 pacientes-año. Unas tres cuartas partes de los ingresos se debieron a trombosis venosa profunda y el resto a tromboembolismo pulmonar. La incidencia de admisiones por tromboembolismo fue de 1,24 pacientes-año en el caso de pacientes tratados con neurolépticos atípicos, de 0,84 por

100 pacientes-año para los tratados con neurolepticos convencionales, de 2,80 por 100 pacientes-año para los que tomaban dos o más neurolepticos, y de 0,87 por 100 pacientes-año para los que no estaban recibiendo neurolepticos. Es decir, los que estaban tomando neurolepticos atípicos (incluyendo risperidona y olanzapina) tuvieron el doble de hospitalizaciones por problemas tromboembólicos que los que no los utilizaban (95% IC: 1,50-2,70).

Un estudio de cohortes que se publicó en 1997 documentó que en los 396 pacientes que murieron, los que estaban en tratamiento con clozapina tenían un riesgo cinco veces superior de tromboembolismo pulmonar que los que habían dejado de consumirla [3].

Este estudio italiano no detectó incremento del riesgo de tromboembolismo en pacientes tratados con neurolepticos convencionales, contrastando con los resultados de otros estudios. Un estudio de casos y controles que se publicó en el 2000 y que utilizó una base de datos británica comparó 42 pacientes con tromboembolismo venoso y 172 controles, y demostró que el riesgo de tromboembolismo entre los mayores de 60 años que consumían neurolepticos convencionales era siete veces superior [4]. Al comparar con los pacientes que no tomaban neurolepticos este riesgo llegaba a ser 24 veces mayor en los que consumían fenotiacinas, y el triple en los que tomaban haloperidol.

Un estudio de casos y controles que se llevo a cabo en Nueva Zelanda y se publicó en el 2003 involucró a 63 pacientes con tromboembolismo pulmonar y a 243 controles [5]. Ninguno de los participantes tenía factores de riesgo de tromboembolismo. Este estudio detectó un riesgo de muerte por tromboembolismo pulmonar 13 veces superior en los pacientes que consumían neurolepticos, y 20 veces superior en los que utilizaban fenotiacinas.

Un estudio de casos y controles que se ejecutó en Francia y que involucró a 857 pacientes que fueron hospitalizados por trombosis venosa profunda o por tromboembolismo documentó que este tipo de problemas era cuatro veces más frecuente en personas tratadas con neurolepticos [6].

En la práctica: la información disponible indica que el riesgo de tromboembolismo es superior entre las personas tratadas con neurolepticos convencionales y atípicos. Hay pocos estudios que comparen a los neurolepticos entre si, y no se puede concluir que los medicamentos más antiguos sean más seguros que los más recientes. Se han sugerido varios mecanismos de acción como el papel de la sedación, la obesidad inducida, y los efectos bioquímicos [6].

El riesgo de tromboembolismo venoso se debe tener en cuenta antes de decidir si se debe o no prescribir un neuroleptico, y también debe tenerse presente durante el tratamiento.

Referencias:

1. "Chlorpromazine". In: "Martindale The complete drug reference" 34^{ava} ed, *The Pharmaceutical Press*, London 2005: 675-682.
2. Liperoti R et al "Venous thromboembolism among elderly patients treated with atypical and conventional antipsychotic agents" *Arch Intern Med* 2005;165: 2677-2682.
3. Walker AM et al. "Mortality in current and former users of clozapine" *Epidemiology* 1997;8(6): 671- 677.
4. Zomberg GL and Jick H "Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study" *Lancet* 2000;356(9237): 1219-1223 + correspondence *Lancet* 2001; 357(9253): 391-392.
5. Parkin L et al. "Psychotropic drugs and fatal pulmonary embolism" *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003;12(8): 647-652.
6. Prescrire Rédaction "Neuroleptiques: effets indésirables thromboemboliques" *Rev Prescrire* 2005;25(265): 676.

Nicorandil: Ulceraciones anales, una preocupación más

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2005;25(266):749-75

Como ya es sabido, el nicorandil, un vasodilatador que se utiliza en el tratamiento de la angina de pecho, produce úlceras bucales que a veces pueden llegar a ser grandes. También se ha informado de que puede producir úlceras anales que provocan mucho dolor y pueden supurar un líquido sanguinolento. Estas úlceras se curan al retirar el nicorandil, pero lo hacen muy lentamente, pueden tardar varias semanas en curarse.

Prescrire hizo una primera evaluación de este medicamento en 1995 y concluyó que no ofrecía nada nuevo a los pacientes [1]. Después se hizo otra evaluación, un estudio aleatorio de doble ciego con 5126 pacientes que tenían angina estable. Después de 1,6 años de tratamiento, el nicorandil redujo el riesgo de hospitalización por angina pero no tuvo un impacto en la incidencia de infarto de miocardio o en la mortalidad por problema coronario [2,3]. Hay muchos medicamentos para tratar la angina [4,5] y el nicorandil no figura entre los más adecuados. Además hay más experiencia con otros medicamentos para la angina.

Las úlceras bucales pueden ser muy grandes y son un efecto adverso conocido del nicorandil [6]. También se ha informado en varios países de la aparición de úlceras anales dolorosas en pacientes tratados con este medicamento. Un grupo inglés informó de 13 pacientes (4 mujeres y 9 hombres, de 72 años de edad media), que recibían tratamiento con 20-80 mg de nicorandil diarios, que desarrollaron una úlcera anal [7,8]. En siete de los casos la úlcera surgió al aumentar la dosis.

Además del dolor, algunos pacientes tenían un exudado sanguinolento, y en algunos casos se tardó hasta 18 meses en hacer el diagnóstico. Las úlceras estaban bien delimitadas y permitían ver el esfínter anal. Todos los pacientes, menos uno que sufrió un infarto, se curaron al suprimir el

nicorandil del tratamiento. Ninguno de estos pacientes había tenido problemas digestivos. Se ha informado de otros casos en otras partes del mundo [9-11].

El nicorandil no es el tratamiento de elección para la angina de pecho. Hay muchos otros productos con un perfil de reacciones adversas diferente. Se debe suprimir el tratamiento con nicorandil si los pacientes desarrollan úlcera bucal o anal.

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Nicorandil” *Prescrire Int* 1995; 4 (16): 37-8.
2. The Iona study group “Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the impact of nicorandil in angina (Iona) randomised trial” *Lancet* 2002; 359: 1269-1275 + erratum 360: 806.
3. “Nicorandil”. In: “Martindale The complete drug reference” 34” ed, *The Pharmaceutical Press*, London 2005: 965-966.
4. Prescrire Redaction “Angor stable: quel medicament antiangoreux choisir?” *Rev Prescrire* 2000; 20 (205): 297-298.
5. “Treatment of stable angina”. In: “Martindale The complete drug reference” 34” ed *The Pharmaceutical Press*, London 2005: 813-814.
6. Prescrire Editorial Staff “Nicorandil: mouth ulceration” *Prescrire Int* 1997; 6 (32): 178.
7. Watson A et al. “Nicorandil associated anal ulceration” *Lancet* 2002; 360: 546-547.
8. Watson A et al. “Nicorandil associated anal ulceration” *Colorectal Vis* 2004;6: 330-331.
9. Passeron T et al. “Chronic anal ulceration due to nicorandil” *Br J Dermatol* 2004; 150: 394- 396.
10. Vella M and Molloy RG “Nicorandil-associated anal ulceration” *Lancet* 2002; 360: 1979.
11. Malik R et al: “Chronic anal ulceration due to nicorandil” *Br J Dermatol* 2005: 152: 809-810.

Ranibizumab (Lucentis) e ictus. EE.UU.

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: Genentech warns doctors of Lucentis stroke risk, *Reuters*, 26 de enero de 2007.

Reuters informa que Genentech ha enviado una carta a los médicos estadounidenses que les comunica los resultados de un análisis intermedio (a los 230 días de tratamiento) en un ensayo de Lucentis® (ranibizumab). De acuerdo con este análisis, el 1,2% de los pacientes tratados con una dosis de Lucentis (R) de 0,5 mg sufrieron un ictus, comparado con el 0,3% de los pacientes que fueron tratados con dosis de 0,3 mg. Estos resultados son similares a los datos obtenidos en ensayos previos. Estos resultados son preliminares y se hará otra evaluación al año de tratamiento. Por otra parte no hubo diferencias en la incidencia de problemas cardiovasculares.

Este hallazgo podría afectar la demanda de Lucentis porque la presentación que se comercializa es el inyectable de 0,5 mg. Las acciones de la compañía descendieron en un 1%

tras el anuncio. Una vocera de la compañía, Dawn Kalmar, dijo que no espera que estos resultados requieran que se cambie la etiqueta del producto, porque ya se menciona que puede haber un aumento de la coagulación, incluyendo ictus, de menos de un 4%.

Lucentis es el único medicamento que aumenta la visión en un número significativo de pacientes con degeneración de mácula asociada a la edad, y recibió la aprobación de la FDA en junio 2006. Entre junio y diciembre 2006 se registraron ventas de US\$380 millones.

Estos resultados también podrían afectar las ventas de Avastin, de Genetech, que está aprobado para el tratamiento del cáncer pero que muchos médicos utilizan para el tratamiento de la degeneración macular porque es mucho más barato que Lucentis. Los dos medicamentos utilizan mecanismos de acción semejantes pero Lucentis se diseñó para su aplicación intraocular.

Risperidona, para trastornos del comportamiento en niños autistas o con problemas mentales: No representa un avance

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(268) 6-1/6-5.

Cuando los niños autistas o con problemas mentales adoptan comportamientos que ponen en riesgo su integridad física o la de terceras personas se pueden utilizar sedantes (si la agresividad es solo de tipo verbal no deben utilizarse medicamentos). Entre los neurolépticos clásicos el haloperidol es el que tiene el mejor perfil de seguridad y eficacia. En ensayos clínicos controlados con placebo el litio también ha demostrado ser efectivo.

Los neurolépticos tienen muchos efectos adversos, a corto plazo los más severos son las reacciones neurológicas (especialmente los síntomas extrapiramidales) y la sedación, pues al reducir los niveles de atención puede agravar la discapacidad mental. Los efectos adversos a largo plazo no están bien documentados.

La evaluación clínica de la risperidona (neuroléptico atípico) en niños con problemas mentales se hizo en base a tres ensayos clínicos controlados con placebo y de doble ciego, dos de ellos incluían 118 y 125 niños de 5 a 12 años que recibieron tratamiento durante seis semanas. Los tres ensayos demostraron una mejora parcial del comportamiento en el 75% de los niños tratados con risperidona versus un 30% de los niños en el grupo placebo. Para evaluar la risperidona en los niños autistas se hicieron dos ensayos clínicos, de doble ciego, controlados con placebo. Los dos ensayos tuvieron una duración de ocho semanas, en el primero participaron 110 niños y en el segundo 79. Solo se han publicado los detalles del resultado de uno de esos estudios: el 69% de los niños mejoraron parcialmente con las risperidona, y solo 12% lo hicieron en el grupo placebo.

No hay ensayos clínicos que comparen la risperidona con el haloperidol o el litio, y por lo tanto no hay evidencia de que sea mejor que estos otros tratamientos.

Los efectos adversos más frecuentes en el grupo tratado con risperidona en los ensayos clínicos de corta duración fueron los mareos (afectaron al 50% de los niños), el aumento de peso (1,2 Kg por mes durante los primeros dos meses de tratamiento) y hiperprolactinemia (en el 12% de los niños). Los problemas extrapiramidales fueron poco frecuentes durante los ensayos clínicos pero tuvieron una incidencia del 25% después de un año de tratamiento.

Se desconoce el impacto de la risperidona en el crecimiento y desarrollo de los niños. En Francia el precio de la risperidona es siete veces el precio del haloperidol.

En la práctica, el tratamiento de los problemas de comportamiento de los niños autistas o con problemas mentales es puramente sintomático. La risperidona se promueve como un medicamento con menos riesgo de ocasionar problemas extrapiramidales que los neurolépticos más antiguos. En los ensayos clínicos de corta duración se comprobó que ocasionan menos problemas extrapiramidales pero también se sabe que la incidencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento. El análisis riesgo-beneficio de la risperidona para el tratamiento del autismo o de los problemas de comportamiento de los niños con problemas mentales no es mejor que el de otros productos como el haloperidol o el litio. Los profesionales de la salud no deben sustituir el tratamiento con haloperidol por la risperidona.

Ropirinol, para el síndrome de las piernas inquietas: Demasiados efectos adversos

Traducido y resumido por el Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(274): 485-1/485-5

El síndrome de las piernas inquietas es un conjunto de síntomas desagradables de tipo sensitivo y motor que tienen intensidad variable y que afectan a las extremidades inferiores. Los síntomas aparecen durante el descanso, al estar sentados o acostados, son más intensos al anochecer o durante la noche, y se calman con el movimiento.

Este síndrome no causa complicaciones físicas serias pero a algunas personas les genera problemas para dormir. Se han probado diferentes tratamientos pero ninguno ha dado los resultados esperados, y los tratamientos más prometedores parecen ser los no farmacológicos. Uno de los tratamientos más prometedores fue la levodopa, pero se ha limitado su uso por los efectos adversos, especialmente un aumento de los síntomas de piernas inquietas, después de un periodo de mejoría, en un 50 a 80% de los pacientes. Más recientemente se han estudiado los agonistas de la dopamina.

Ropirinol es un agonista dopaminérgico que se comercializa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en dosis de 24 mg al día. Es el primer medicamento que se aprueba

en Francia para el síndrome de las piernas inquietas en dosis máxima de 4 mg diarios.

La eficacia de este medicamento se estudió en tres ensayos clínicos controlados con placebo de doble ciego. Los tres estudios tenían un diseño parecido y en los tres mostraron que el ropirinol tenía un efecto limitado. En estos ensayos se empezó con dosis de 0,25 mg una vez al día hasta llegar a un máximo de 4 mg diarios administrados 1-3 horas antes de acostarse. Se permitieron ajustes de dosis durante las primeras 8 semanas y durante las últimas cuatro semanas se les mantuvo la dosis fija. La dosis media de ropirinol en la 12ava semana de tratamiento era de 2 mg diarios.

A las 12 semanas de tratamiento, comparado con placebo, el ropirinol ocasionó una mejoría de tres puntos en una escala de 40, y aunque las diferencias eran estadísticamente significativas desde el punto de vista clínico no se consideraron importantes. Un ensayo clínico de 12 semanas con los pacientes que habían mejorado con el ropirinol distribuyó aleatoriamente a los pacientes en dos grupos, uno siguió el tratamiento con ropirinol y el otro pasó a recibir tratamiento con placebo. Se observó un menor número de recaídas en los pacientes que siguieron tratamiento con ropirinol en lugar de placebo (32,6 % vs 57,8%). Sin embargo no se sabe si este efecto se debe a la efectividad del ropirinol o a un efecto rebote en el grupo placebo.

Los efectos adversos del ropirinol para pacientes con el síndrome de piernas inquietas ya se habían documentado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, y aunque en este caso se utilizan dosis mucho más bajas las reacciones adversas son parecidas e incluyen: náusea (40% de los pacientes), vómito (11%), dolor de cabeza, mareos (11%), somnolencia (12%), síncope (1%), hipotensión (<1%), cansancio (8%), bradicardia, alucinaciones, delirio y necesidad súbita de dormir.

En la práctica, el ropirinol tiene un balance riesgo-beneficio negativo para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas y no debe utilizarse.

Rosiglitazona (Avandia) y pioglitazona (Actos): Riesgo de fracturas en mujeres. EE.UU. y España Editado Boletín Fármacos

Entre febrero y marzo de 2007, a instancias de la FDA, GlaxoSmithKline y Takeda notificaron a los profesionales de la salud que la revisión de los datos de seguridad procedentes de ensayos clínicos controlados indicaba un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona [1] y pioglitazona [2] en comparación con aquellas que recibieron otros tratamientos o placebo. La rosiglitazona y la pioglitazona son dos antidiabéticos orales del grupo de las tiazolidindionas.

La agencia española, AEMPS, publicó una nota informativa notificando a los profesionales de estos riesgos y resaltando que la mayoría de estas fracturas se presentaron en

extremidades, desconociéndose el mecanismo por el que se produce este efecto. La AEMPS culmina diciendo que el incremento de riesgo de fracturas debe tenerse en cuenta cuando las mujeres reciben tratamiento con rosiglitazona y pioglitazona, y en aquellas en las que se esté considerando el inicio del mismo [3].

En EE.UU. GlaxoSmithKline comercializa la rosiglitazona como Arandia, y en combinación a dosis fijas como Avandamet (rosiglitazona y metformina) y como Avandaryl (rosiglitazona y glimepirida) [1]; este último se comercializa como Avaglim en España y otros países [3]. Takeda comercializa la pioglitazona como Actos, y en combinación a dosis fijas como ACTO plus met (pioglitazona y metformina) y Duetact (pioglitazona y glimepirida) [2].

Las ventas totales de los tres productos que contienen rosiglitazona en los EE.UU. (Avandia, Avandamet y Avandaryl) se incrementaron un 11% en el tercer trimestre del 2006 con respecto al mismo período del año anterior, y las ventas alcanzaron los US\$378 millones [4].

Análisis de los datos disponibles

El estudio ADOPT (A Diabetes Outcome and Progression Trial) es un ensayo clínico de doble ciego y aleatorizado en el que se dieron de 4 a 6 años de seguimiento a 4.630 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 que fueron asignados al monoterapia con rosiglitazona, metformina o glibenclamida. Su objetivo principal fue evaluar el control glucémico con cada uno de estos tres antidiabéticos orales. La revisión de los datos de seguridad del estudio ADOPT indica que hay un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres tratadas con rosiglitazona en comparación con aquellas que recibieron metformina o gliburida [3] (tabla 1).

El laboratorio que tiene la autorización de comercialización de la rosiglitazona ha revelado que los datos preliminares referentes al riesgo de fracturas de otro estudio que se está llevando a cabo son consistentes con los observados en el estudio ADOPT [3].

Tabla 1. Principales resultados del estudio ADOPT sobre las fracturas óseas [3]

Pacientes con fracturas en el estudio ADOPT						
	Rosiglitazona		Metformina		Glibenclamida	
Hombres	811 Hombres (2766,7 PA)		864 Hombres (2957,6 PA)		836 Hombres (2612,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA
	32 (3,95)	1,16	29 (3,36)	0,98	28 (3,35)	1,07
Mujeres	645 Mujeres (2187,2 PA)		590 Mujeres (1948,0 PA)		605 Mujeres (1630,8 PA)	
Tuvieron alguna fractura	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA	n (%)	Tasa/100 PA
	60 (9,30)	2,74	30 (5,09)	1,54	21 (3,47)	1,29
n = número de pacientes. PA: pacientes-año. Tasa/100 PA = Pacientes con acontecimientos por cada 100 pacientes-año de tratamiento						

Como se observa en la tabla 1 la incidencia de fracturas en la partes distales de extremidades superior e inferior, fue significativamente mayor en mujeres que recibieron rosiglitazona comparada con las pacientes que recibieron metformina o gliburida (2,74 fracturas por cada 100 pacientes/año comparado con la incidencia de 1,54 de la metformina y 1,29 de gliburida). No se observaron estas diferencias en los hombres [5].

Por otra parte, el análisis de los datos globales procedentes de los ensayos clínicos desarrollados con pioglitazona indica un aumento del riesgo de fracturas en mujeres tratadas con pioglitazona en relación con aquellas tratadas con un comparador (placebo o tratamiento activo). Los datos de

seguridad proceden fundamentalmente del estudio PROactive [3].

El estudio PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events) es un ensayo clínico controlado frente a placebo en el que 5.238 pacientes con diabetes tipo 2 y evidencia de enfermedad vascular se asignaron a pioglitazona o a placebo, y se les dio seguimiento durante más de 3 años. El objetivo principal del estudio fue conocer el efecto de pioglitazona sobre la morbimortalidad cardiovascular. Los datos de la incidencia de fracturas procedentes del conjunto de todos los ensayos clínicos y específicamente del estudio PROactive se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Datos globales del conjunto de ensayos clínicos y del estudio PROactive sobre fracturas óseas [3]

Conjunto de todos los ensayos clínicos				
	Pioglitazona		Comparador*	
	% de pacientes con fracturas (n)	Fracturas/100 pacientes-año	% de pacientes con fracturas (n)	Fracturas/100 pacientes-año
Mujeres	2,6	1,9	1,7	1,1
Hombres	1,3	--	1,5	--
Estudio PROactive				
	Pioglitazona (870)		Placebo (905)	
Mujeres	5,1 (44)	--	2,5 (23)	--

* Placebo o tratamiento activo, excepto tiazolidindionas

Los datos proporcionados por Takeda [2] incluyeron a más de 8.100 pacientes en el grupo tratado con pioglitazona y a más de 7.400 pacientes en los grupos controles. La duración del tratamiento con pioglitazona fue superior a 3,5 años. Como se observa en la primera porción de la tabla, la incidencia calculada de fracturas distales fue de 1,9 fracturas por cada 100 pacientes/año tratados con pioglitazona comparado con 1,1 por cada 100 pacientes/año tratados con un comparador [6].

Dado que los ensayos clínicos no se diseñaron para evaluar el efecto sobre las fracturas óseas, se desconoce si existen factores de riesgo que puedan contribuir al incremento de la frecuencia de fracturas.

Datos recientes de eficacia de la rosiglitazona y pioglitazona

Como se señalaba anteriormente, el estudio ADOPT se realizó para evaluar la eficacia comparativa de las tiazolidinedionas, con la metformina y gliburida. El estudio, que no evaluó los datos de morbilidad sino el mantenimiento del control glucémico a largo plazo en la diabetes tipo 2, concluye que para elegir la farmacoterapia en los pacientes con diabetes tipo 2, deberían tenerse en cuenta los riesgos y beneficios potenciales, el perfil de acontecimientos adversos y los costos de estos tres fármacos [5].

La publicación de estas alertas coincide con la publicación de una revisión de los ensayos clínicos PROactive y DREAM en el Boletín Farmacoterapéutico de Navarra [7]. Esta concluye que la pioglitazona no ha demostrado disminuir la incidencia de episodios macrovasculares, frente al placebo, en pacientes con diabetes tipo 2, además de presentar interrogantes sobre su perfil de seguridad. El tratamiento de estos pacientes se debe centrar en el control de los factores de riesgo clásicos (dislipemia, hipertensión, tabaquismo, etc.) junto al control de las cifras de glucosa [7].

Por otro lado, señala que en pacientes con alto riesgo de padecer diabetes tipo 2, la rosiglitazona no ha disminuido la morbilidad cardiovascular y sí ha demostrado incrementar la incidencia de insuficiencia cardíaca. En los pacientes con riesgo de desarrollar una diabetes no se

debería utilizar la rosiglitazona. La modificación de hábitos de vida, incremento del ejercicio físico y disminución de peso, debe ser el tratamiento de elección en pacientes en riesgo de padecer diabetes tipo 2 [7] [a].

Nota de los editores:

- Las controversias de los resultados del ensayo DREAM se tratan con mayor detalle en la nota “Rosiglitazona (Avandia): Su controvertido uso en la “pre-diabetes”.

Referencias:

- GlaxoSmithKline. Dear Healthcare Provider letter. Avandia® (rosiglitazone maleate). February 2007. Disponible en: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Avandia_GSK_Ltr.pdf
- Takeda Pharmaceuticals North America, Dear Healthcare Provider letter. Actos® (pioglitazone maleate). March 2007. Disponible en: http://www.fda.gov/medwatch/safety/2007/Actosmar08_07.pdf
- AEMPS Rosiglitazona y pioglitazona: incremento de riesgo de fracturas en mujeres. Nota informativa 2007/05. 10 de abril 2007. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/NI_2007-05.pdf
- GlaxoSmithKline alerta a los médicos americanos sobre los problemas de Arandia, *PM Farma* (España), 27 de febrero de 2007.
- Kahn SE et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-2443.
- Dormandy JA et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial in macroVascular Events), *Lancet* 2005;366:1279-1289 .
- Gorricho J et al., Rosiglitazona y pioglitazona. Evaluación crítica de los ensayos Proactive y DREAM, *BIT* 2007;15(2). Disponible en : http://www.cfnavarra.es/webgn/sou/publicac/bj/textos/bit_v15n2.pdf

Rosiglitazona (Avandia): Su controvertido uso en la “pre-diabetes”

Traducido por Boletín Fármacos de: The Case Against The Diabetes Drug Rosiglitazone (Avandia), *Worst Pills Best Pills Newsletter*, diciembre de 2006.

En septiembre de 2006, una campaña mediática orquestada proclamó que el antidiabético rosiglitazona (Avandia) puede prevenir la diabetes tipo 2. Este hallazgo, considerado en algunos informes como un gran avance, se basó en los resultados de un ensayo clínico de gran tamaño denominado DREAM (siglas en inglés para Evaluación de la reducción de la diabetes con ramipril y rosiglitazona).

El estudio DREAM examinó el fármaco antidiabético rosiglitazona (Avandia) y el fármaco cardiovascular ramipril (Altace). La parte del ensayo dirigida al fármaco antihipertensivo ramipril quedó totalmente eclipsada por la atención de los medios sobre la rosiglitazona. Ramipril no redujo significativamente la incidencia de diabetes en comparación con un placebo.

La rama del estudio DREAM que se centró en rosiglitazona incluyó a cerca de 5.300 adultos. Se asignó de forma aleatoria a los pacientes el tratamiento con rosiglitazona o placebo durante un periodo de tres años. Todos los pacientes tenían un alto riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 y mostraban señales de un pobre control glucémico en sangre. El ensayo halló que 280 personas (12%) que tomaron rosiglitazona desarrollaron diabetes tipo 2, en comparación con las 658 (26%) en el grupo placebo. En términos de reducción de riesgo, los datos indican que, por cada siete personas de alto riesgo a las que se les prescribió rosiglitazona durante tres años, una no desarrollaría la diabetes.

Pero los investigadores también hallaron un “pequeño aumento” del número de casos de insuficiencia cardiaca congestiva no mortal con rosiglitazona. Este “pequeño aumento” resultó ser un incremento muy significativo: se documentó una incidencia de casos de insuficiencia cardiaca siete veces superior entre los sujetos que recibieron tratamiento con rosiglitazona que en el grupo placebo. Además, hubo un aumento significativo -de casi el 37% en el grupo de rosiglitazona- de lo que los autores calificaron como “conjunto de eventos cardiovasculares”, compuesto por ataques cardiacos, ACV, muerte cardiovascular, fracaso cardiaco, angina y cirugía cardiaca como bypass o angioplastia.

Lo que la prensa no mencionó sobre el ensayo DREAM es que una dieta más saludable y el aumento del ejercicio son dos intervenciones no farmacológicas muy efectivas. De hecho, un estudio publicado en 2002 halló que la modificación de los factores de riesgo con un programa de intervenciones sobre el estilo de vida fue más efectivo que los fármacos para la prevención de la diabetes tipo 2: Las intervenciones sobre el estilo de vida redujeron la incidencia de diabetes tipo 2 en un 58%, en comparación con un 31% en aquellos pacientes que recibieron tratamiento farmacológico. Estos efectos fueron similares tanto en

hombres como en mujeres y para todas las razas y grupos étnicos.

Los resultados del ensayo DREAM cuestionaron los objetivos de la medicina. Las personas a las que se les administró ramipril y rosiglitazona en el ensayo DREAM no estaban enfermas. Los participantes habían presentado niveles de glucemia elevados pero no los suficientemente elevados como para diagnosticarlos como diabéticos; en su lugar, fueron etiquetados con una “nueva” enfermedad: prediabetes.

A los cambios de los parámetros que definen la enfermedad para aumentar el número de personas que se pueden catalogar como enfermas, que incluye a la diabetes, se le ha denominado “disease mongering” o exageración de la enfermedad y creación de enfermedades nuevas, y ha sido tema de discusión en varios artículos recientes.

Una cosa es administrar un fármaco con efectos adversos conocidos a pacientes con una enfermedad grave como la diabetes y otra bien distinta es la de dar ese mismo fármaco para prevenir una enfermedad en personas sanas. Si se va administrar un fármaco a personas sanas para prevenir una enfermedad, debería realizarse de acuerdo con un estándar de calidad y debería carecer casi totalmente de reacciones farmacológicas adversas graves. En el año 2000, la organización Public Citizen solicitó a la FDA que añadiese advertencias en los prospectos y/o en los envases de rosiglitazona y otros fármacos de la misma familia debido a las dudas sobre la seguridad de estos medicamentos respecto a la función cardiaca, la retención de fluidos, el aumento de peso, la anemia y la toxicidad hepática. Los hallazgos del ensayo DREAM reforzaron el fundamento de estas dudas.

Aunque interesantes, los resultados del ensayo DREAM no representan un gran avance. En la actualidad, la modificación del estilo de vida es lo más parecido que tenemos a una “varita mágica” para prevenir y retrasar la diabetes. Si bien se reconoce que es difícil modificar el comportamiento, sobre todo en lo que respecta a la dieta y el ejercicio, nadie cuestiona que estas intervenciones y su mantenimiento son más eficaces, probablemente más baratas y, en general, accesibles a todos. Además, sus efectos son duraderos y protegen simultáneamente de otras enfermedades.

Una editorial del 7 de octubre de *The Lancet* posterior a la publicación del estudio DREAM señaló que: En general, a pesar de que la rosiglitazona reduce el riesgo de progresión de la diabetes, la falta de datos sobre los beneficios y de efectos secundarios a largo plazo, y el alto coste de la terapia, hacen que sea poco probables que los financiadores del sistema de salud acepten y financien la prescripción de la rosiglitazona como un agente apropiado para aquellos individuos con un control de la glucemia inadecuado y un riesgo cardiovascular bajo. Dado los beneficios a largo plazo y el costo-efectividad de las intervenciones sobre el estilo de vida en personas con un alto riesgo de diabetes, son estas intervenciones las que deben considerarse como el pilar principal para la prevención de la diabetes tipo 2.

Lo que puede hacer

Tiene más probabilidades de prevenir la diabetes tipo 2 con una dieta saludable y un aumento moderado del ejercicio físico que mediante la ingesta de un fármaco. Los efectos de un cambio del estilo de vida pueden durar toda la vida.

Suplementos vitamínicos: No son tan inocuos

Editado de: Dan Hurley, Suplementos vitamínicos: La pérdida de la inocencia, *The New York Times* para *La Nación* (Argentina), 3 de marzo de 2007

En los EE.UU., la primera base de datos de alcance nacional sobre intoxicaciones ha acumulado fuertes evidencias de que algunos suplementos dietarios, como hierbas y vitaminas, no son tan inocuos como suele pensarse. Por el contrario, al igual que otros medicamentos conllevan riesgos de lesión y hasta de muerte, y los niños son particularmente vulnerables.

Desde 1983, la Asociación Americana de Centros de Control de Envenenamiento, de ese país, realiza estadísticas sobre los informes de envenenamiento recibidos. Ese primer año hubo con el uso de vitaminas, minerales, aceites esenciales -que no están clasificados como suplementos dietarios, pero que en su mayor parte se venden en las tiendas de suplementos para una gran variedad de usos- y remedios homeopáticos. Las hierbas no ingresaron en la categorización ese año porque en ese entonces raramente se usaban.

En 2005, ese número había crecido nueve veces: se informó acerca de 125.595 incidentes en relación con vitaminas, minerales, aceites esenciales, hierbas y otros suplementos. En total, en 23 años, la asociación recibió más de 1,6 millones de informes de reacciones adversas a productos del género, incluyendo 251.799 casos tan severos como para requerir hospitalización. Desde 1983 a 2004 hubo 230 decesos informados a causa de suplementos, con un crecimiento que fue de 4 casos al año en 1994 hasta 27 en 2005.

Pero el número de muertes puede ser mucho superior. En abril de 2004, la FDA afirmó haber recibido 260 informes de muertes asociadas a hierbas y otros suplementos no vitamínicos ni minerales desde 1989.

Un estudio inédito preparado en 2000 para la agencia por el Dr. Alexander M. Walker, en ese entonces director de Epidemiología en la Facultad de Salud Pública de Harvard, concluía: “Un buen estimativo es que menos del 1% de los serios eventos adversos causados por los suplementos dietarios es informado al FDA. La verdadera proporción de eventos reportados puede bien ser incluso menor.”

Ranking de efectos adversos

Los suplementos relacionados con la mayoría de las reacciones sucedidas en 2005, según los centros de control de veneno, fueron las vitaminas comunes, responsables de casi la mitad de todos los informes recibidos ese año

(62.446), incluida una muerte. Los minerales estuvieron relacionados con alrededor de la mitad de casi la misma cantidad de informes (32.098) pero su número incluyó 13 muertes.

Las hierbas y otros productos especializados tuvieron relación con todavía menos informes, 23.769, pero siempre con 13 muertes. Los aceites esenciales estuvieron presentes en 7.282 informes y en ninguna muerte.

Entre las hierbas y otros productos especializados, la melatonina y los productos homeopáticos tuvieron la mayor cantidad de informes a causa de reacciones adversas en 2005. Los centros de venenos recibieron 2.001 informes de reacción a la melatonina, vendida como somnífero, incluidas 535 hospitalizaciones y 4 muertes.

Los productos homeopáticos, a menudo vendidos como muy seguros debido a que las dosis son muy pequeñas, estuvieron relacionados con 7.049 reacciones adversas, incluidas 564 hospitalizaciones y 2 muertes.

Pero otros tipos de hierbas y de suplementos especializados también aparecieron en el reporte anual. En 2005, los centros de veneno recibieron 203 informes de reacciones adversas a la hierba de San Juan, incluidas 79 hospitalizaciones y 1 muerte. La glucosamina, con o sin condroitina, estuvo relacionada con 813 reacciones adversas, incluidas 108 hospitalizaciones y 1 muerte. La equinácea estuvo relacionada con 483 reacciones adversas, incluidas 55 hospitalizaciones, 1 de ellas considerada de riesgo mortal.

Las lesiones a niños menores de 6 años significan casi tres cuartos del total de los informes de reacciones adversas a los suplementos dietarios, según los centros de veneno.

Los niños primero

En 2005, el último año para el cual disponemos de cifras ciertas, 48.604 niños sufrieron reacciones solamente a vitaminas, la novena mayor categoría de substancias asociada con reacciones en esa franja de edad.

Las grandes entidades médicas y las agencias gubernamentales generalmente no recomiendan las vitaminas o los suplementos minerales para niños sanos.

Pero un análisis de la Encuesta Nacional de Salud Materno Infantil de los EE.UU. publicado en la revista *Pediatrics* en 1997, encontró que el 54% de los padres de niños en preescolar les suministraban a éstos vitaminas o suplementos minerales por lo menos tres veces por semana.

Los abogados de estos productos señalan correctamente que las cifras de los centros de veneno no prueban una relación causal cierta entre el producto y una reacción adversa y que, en cualquier caso, mucha más gente se lesiona y muere a causa de los medicamentos de uso médico.

Sin efectos terapéuticos

Mientras que las reacciones a vitaminas, minerales y aceites esenciales ocurrieron a niveles similarmente bajos cuando la gente tomó las cantidades recomendadas, las reacciones adversas relacionadas a los niveles recomendados de hierbas, productos homeopáticos y otros suplementos dietarios fueron el 10,3% de todas las reacciones a esos productos informadas en los centros de veneno, casi el triple de la cantidad promedio para la mayoría de los medicamentos.

Los medicamentos en venta en los EE.UU. deben pasar un riguroso proceso de aprobación por parte de la FDA para probar que son efectivas para una indicación particular, con los riesgos potenciales balanceados respecto de los beneficios. No existe nada comparable para los suplementos.

E incluso así, cientos de millones de dólares provenientes de los impuestos han sido gastados desde comienzos de los noventa en cientos de estudios para probar los posibles beneficios de los suplementos.

Cinco grandes estudios encontraron que la hierba de San Juan no obra ningún beneficio significativo para tratar las depresiones profundas, que la equinácea no evita el resfriado común, que el saw palmetto no alivia el crecimiento de la próstata, que la combinación de glucosamina y condroitina no mejoran en nada la artritis, y que la cimicifuga racemosa y otras hierbas no hacen desaparecer los calores asociados a la menopausia.

Nota: Dan Hurley es autor de “Natural Causes: Death, Lies and Politics in America’s Vitamin and Herbal Supplement Industry” (Broadway Books).

Tibolona: Cáncer de mama y endometrio

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(270):192-193

Tibolona es un esteroide sintético que se comercializa para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Los estudios de farmacología en animales indican que la tibolona tiene propiedades parecidas a las de los estrógenos, la progesterona y los andrógenos [1]. Así pues, la tibolona desde el punto de vista teórico podría aumentar el riesgo de cáncer de mama y de endometrio. Sin embargo, cuando la tibolona se comercializó por primera vez en Francia en el 2001, no había estudios confiables de largo plazo sobre sus efectos secundarios, a pesar de que el medicamento llevaba casi 10 años en otros mercados europeos.

En el Reino Unido todas las mujeres de 50 a 64 años tienen derecho a un mamograma gratuito cada tres años. Un estudio de caso involucró a más de un millón de mujeres que se habían hecho un mamograma y habían contestado un cuestionario entre 1996 y 2001. El 6% de las mujeres estaban tomando tibolona.

La información sobre el número de cánceres y muertes se recopiló durante un periodo de seguimiento medio de 2,6 años. Las mujeres que utilizaron tibolona tuvieron un riesgo de sufrir un cáncer invasivo de mama 1,5 veces superior a las que no utilizaron tratamiento de reemplazo hormonal (riesgo relativo=1,45, 95% de intervalo de confianza 1,25-1,68) [2]. La diferencia fue estadísticamente significativa.

En el 2005, después de un periodo de seguimiento medio de 3,4 años, se publicaron los datos sobre la incidencia de cáncer de endometrio en las mujeres que participaron en el mismo estudio (el estudio del millón de mujeres). Según ese estudio se detectaron 31 casos de cáncer de endometrio por cada 10.000 mujeres que recibieron tratamiento con tibolona, es decir casi el doble que el riesgo de cáncer de endometrio entre las mujeres que nunca utilizaron tratamiento hormonal (RR=1,79, 95% IC 1,43-2,25) [3].

La proporción de casos de cáncer de endometrio entre las mujeres que recibieron tratamiento con tibolona durante tres años fue de 38 por 10.000, es decir el doble de riesgo que el de las mujeres que nunca utilizaron tratamiento hormonal (RR= 2,03. 95% IC: 1,51-2,72).

Entre las mujeres que utilizaban solo estrógenos se detectaron 23 casos de cáncer de endometrio por 10.000 mujeres, y el riesgo relativo era de 1,45 comparado con las mujeres que nunca utilizaron terapia hormonal (RR=1,45, 95% IC 1,02-2,06). Las mujeres que utilizaron terapia hormonal combinada (estrógeno y progestágenos) no tuvieron un riesgo mayor de cáncer que las que nunca utilizaron terapia hormonal.

En otro estudio británico, 4.995 mujeres con útero intacto de entre 40 y 74 años de edad utilizaron tibolona como su primer tratamiento de terapia hormonal [4]. Entre enero 1992 y marzo 1999, las mujeres que utilizaron tibolona tenían el doble de riesgo de sufrir un cáncer de endometrio que las mujeres que utilizaron terapia hormonal combinada (rr 1,83, 95% IC: 1,19-2,82).

En la práctica

No utilice tibolona, no presenta ventajas sobre la terapia hormonal combinada en términos de eficacia o riesgo de producir cáncer, y no se ha evaluado el riesgo de producir tromboembolismos. En un ensayo clínico controlado con placebo se detectó un aumento de los embolismos en las mujeres tratadas con tibolona [1, 5-6]. No hay ninguna razón para exponer a las mujeres a los riesgos del tibolona.

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff “Tibolone” *Prescrire Int* 2002; 11 (59): 79-82.
2. Prescrire Editorial Staff “Risk-benefit balance of post-menopausal replacement therapy” *Prescrire Int* 2004; 13 (71): 106-109
3. Million women study collaborators “Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million women study” *Lancet* 2005; 365: 1543-1551.

4. de Vries CS et al. "Tibolone and endometrial cancer. A cohort and nested case-control study in the UK" *Drug Saf* 2005; 28 (3): 241-249.
5. Prescrire Editorial Staff "Tibolone" *Prescrire Int* 2002; 11 (59): 79-82.
6. Prescrire Editorial Staff "Post-menopausal hormone replacement therapy (cont'd)" *Prescrire Int* 2004; 13 (71):106-109.

Tolcapona para el Parkinson: Riesgo inaceptable de hepatitis

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2005;25(267):812-1/812-6.

El tratamiento de elección para el Parkinson es la combinación de levodopa con un inhibidor periférico de la dopadecarboxilasa [1-3]. Sin embargo, después de varios años de tratamiento con levodopa, la mayoría de pacientes desarrollan problemas de motricidad unas cuantas horas después de cada dosis, un fenómeno que se reconoce como aquinesia del final de la dosis. Estas aquinesias aparecen repentinamente y de forma impredecible, y se alternan con mejoras del movimiento.

Se han utilizado varias estrategias para prevenir estas aquinesias incluyendo fraccionar las dosis de levodopa, utilizar levodopa de liberación lenta, y la adición de un agonista de la dopamina o de un inhibidor del metabolismo de la dopamina (selegilina- inhibidor de la monoamino oxidasa tipo B: MAOI, o entacapona- inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa: COMT).

El primer agonista de la dopamina que se comercializó en Francia fue la bromocriptina [4,5], y le siguieron el lisurida, pergolida, ropirinol y pramipexol. En general, la evaluación riesgo-beneficio de los cuatro últimos medicamentos no es mejor que la de la bromocriptina [6-12], y el pramipexol parece asociarse a un riesgo, hasta ahora poco evaluado, de lesión ocular [9].

La selegilina conlleva demasiados riesgos y no debe utilizarse para tratar el Parkinson [13], y la falta de datos comparativos no permite saber si la entacapona ofrece ventajas sobre la bromocriptina [14].

Tolcapona es el segundo inhibidor de la COMT que se registró en Francia. Después de recibir la aprobación europea, Francia aprobó su comercialización en septiembre de 1998 para el tratamiento de pacientes que hubieran desarrollado aquinesias por el tratamiento con levodopa, y para utilizarlo en combinación con la levodopa y un inhibidor de la dopadecarboxilasa. Sin embargo, a los dos meses se retiró del mercado francés y de otros países europeos por haber provocado la muerte por hepatitis fulminante de tres pacientes [15]. Algunos países, incluyendo EE.UU. decidieron mantener el medicamento en el mercado bajo supervisión estricta de la función hepática [16].

Posteriormente la agencia europea decidió re-autorizar la venta de tolcapona pero solo para pacientes que no pudieran tolerar el tratamiento con otro inhibidor de la COMT y si se probaba que los pacientes se beneficiaban al dejar de tomar otros inhibidores de la COMT e iniciar tratamiento con tolcapona [17].

Esto ocasionó que entre el 2000 y 2002 la compañía farmacéutica realizó un ensayo clínico en el que incluyó a 178 pacientes de Parkinson que a pesar de recibir tratamiento con levodopa y entacapona tenían períodos de aquinesia de hasta tres horas diarias [17]. En este ensayo clínico de doble ciego, los pacientes se asignaron de forma aleatoria a dos grupos: un grupo recibió tratamiento con entacapona (200 mg con cada dosis de levodopa) y el otro tolcapona (100 mg, 3 veces al día) durante tres semanas. La tasa de respuesta (reducción de los periodos de aquinesia de una hora diaria) fue de 53% en el grupo tratado con tolcapona versus 43% en el tratado con entacapona. Esta diferencia no resultó ser estadísticamente significativa, los médicos tampoco encontraron un mejoría significativa en el estado global en los pacientes (39% versus 25%) y no hubo diferencias en los ajustes a la dosis de levodopa (-2,26% versus -.39%). A pesar de que las diferencias no fueron significativas, la EMEA decidió que los resultados favorecían al tolcapona.

La decisión de la EMEA es controversial. El que el 43% de los pacientes mejoraran con entacapona indica que no se respetaron los criterios de inclusión: pacientes que no responden al entacapona; y que probablemente el criterio de respuesta (periodo de disminución de la aquinesia) tampoco era adecuado. Por otra parte la duración de este ensayo clínico fue mucho menor que la de otros ensayos clínicos con tolcapona, sobre todo porque los medicamentos contra el Parkinson necesitan que transcurra un período de tiempo antes de surgir efecto [14].

Se realizó otro ensayo clínico para comparar la tolcapona con la bromocriptina en 146 pacientes que al recibir tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopadecarboxilasa sufrían aquinesias [18]. En este ensayo clínico, aleatorio pero no ciego, los pacientes, además de recibir levodopa, recibieron ocho semanas de tratamiento con bromocriptina (dosis ajustada, máximo de 10 mg tres veces al día) o tolcapona (200 mg tres veces al día). No se observaron diferencias entre los dos grupos en relación a: la duración de los períodos de aquinesia, la valoración global de eficacia del tratamiento que hacía el investigador; la habilidad para realizar las actividades diarias (subescala II de UPDRS, o en la actividad motora (subescala III de UPDRS)). La tolcapona fue superior en dos medidas: la reducción en la dosis diaria de levodopa y la percepción de los médicos sobre la mejoría de las aquinesias. Sin embargo, los médicos sabían en que grupo estaba el paciente que estaba siendo evaluado y esto podría haber influido en su juicio. En general la tolcapona no fue más efectiva que la bromocriptina en este ensayo clínico.

En otro ensayo clínico de 12 semanas de duración comparó la tolcapona con la pergolida en 203 pacientes tratados con levodopa que sufrían aquinesias [19]. Al final del tratamiento no se detectaron diferencias significativas entre los dos grupos: reducción de los períodos de aquinesia (2-3 horas menos) o en la reducción de las subescalas II y III de UPDRS. Las dosis de pergolida fueron relativamente bajas (2,2 mg/día de media), lo que según los investigadores podría haber favorecido al grupo tratado con tolcapona.

El efecto de añadir diferentes dosis de tolcapona se estudió en cinco ensayos clínicos de doble ciego controlados con placebo; los pacientes que se incluyeron en estos ensayos presentaban aquinesias al recibir tratamiento con levodopa y un inhibidor de la dopadecarboxilasa, y las dosis de tolcapona que se administraron fueron de 50 a 400 mg, tres veces al día durante seis a 13 semanas [17, 20-24]. En la mayoría de estos ensayos, los pacientes que recibieron 100 o 200 mg de tolcapona tres veces al día redujeron sus períodos de aquinesia de una a tres horas, y los investigadores también detectaron mejorías en los pacientes tratados con tolcapona. No se detectaron diferencias en las escalas UPDRS, pero estas escalas no son muy sensibles en este tipo de pacientes.

Por otra parte el tolcapona tiene muchos efectos adversos, incluyendo hepatitis que puede ocasionar la muerte. Otros efectos adversos son: disquinesias, distonías, trastornos del sueño, síndrome maligno al reducir la dosis, problemas gastrointestinales (diarrea, náusea, pérdida de apetito, vómito), insuficiencia renal en animales, elevación de las transaminasas hepáticas, hepatitis fulminante. [17, 27-29]

En la práctica, es difícil tratar a pacientes de Parkinson que desarrollan aquinesias al recibir tratamiento con levodopa. Las dosis de tolcapona de 100 mg y 200 mg tres veces al día parecen tener un efecto limitado en los síntomas generales. No hay evidencia de que la tolcapona, ni la entacapona, sean más efectivos que los agonistas de la dopamina como la bromocriptina.

La tolcapona tiene muchos efectos adversos de tipo neurológico y gastrointestinal, incluyendo hepatitis aguda que pone en peligro la vida, y debe dejarse como tratamiento de último recurso para pacientes con aquinesias que hayan recibido tratamiento con levodopa y agonistas de la dopamina, y tratamiento con levodopa y entacapona. La única justificación para que la EMEA volviera a otorgar el permiso de comercialización de tolcapona hubiera sido que tolcapona hubiera demostrado ser más efectivo en los pacientes en los que falla la entacapona, o que tuviera menos efectos adversos que la entacapona. Ninguna de estas condiciones se ha documentado adecuadamente. No se debe exponer a los pacientes al riesgo de sufrir una hepatitis cuando los beneficios del tratamiento con tolcapona son inciertos.

Referencias:

1. Prescrire Editorial Staff "Treatment of Parkinson's disease" *Prescrire Int* 1993; 2 (5): 36-39.
2. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé "Strategic thérapeutique de la maladie de Parkinson - Fiches de transparence" octubre 1996: 191-196.
3. Oertel WH and Quinn NP "Parkinson's disease: drug therapy" *Baillière's Clin Neurol* 1997; 6 (1): 89-108.
4. Prescrire Redaction "bromocriptine-Parlodel" *Rev Prescrire* 1994; 14 (136): 12-13.
5. Prescrire Redaction "bromocriptine-Bromo-Kin" *Rev Prescrire* 1995; 15 (150): 255.
6. Prescrire Editorial Staff "Lisuride" *Prescrire Int* 1992; 1 (113): 575-576.
7. Prescrire Editorial Staff "Ropinirole" *Prescrire Int* 2002; 11 (60): 127.
8. Prescrire Editorial Staff "Pergolide" *Prescrire Int* 2000; 9 (50): 177-179.
9. Prescrire Redaction "pramipexole-Sif,rolo. Parkinson, pas mieux que la bromocriptine" *Rev Prescrire* 2005; 25 (263): 648.
10. "Bromocriptine". In: "Martindale The complete drug reference" 34th ed, *The Pharmaceutical Press*, London 2005: 1200-1203.
11. Prescrire Editorial Staff "Pergolide: valvular heart disease" *Prescrire Int* 2003; 12 (68): 225.
12. Prescrire Redaction "Valvulopathies cardiaques SOILS pergolide (suite)" *Rev Prescrire* 2004; 24 (252): 504.
13. Prescrire Editorial Staff "Selegiline" *Prescrire Int* 2002; 11 (60): 108-111.
14. Prescrire Editorial Staff "Levodopa + carbidopa + entacapone - entacapone, a second look" *Prescrire Int* 2005; 14 (76): 51-54.
15. Prescrire Redaction "tolcapone: retrait de Tasmal" 2 mois après sa commercialization" *Rev Prescrire* 1999; 19(191):17.
16. "Tasmar". In: "Physicians' Desk Reference" Thomson - PDR, Montvale 2004: 2958-2963.
17. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products-Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). "European Public Assessment Report (EP AR) - Tasmar". Scientific discussion" Rev. 5: 16 pages; placed online by EMEA on 24 de agosto de 2005.
18. The tolcapone study group "Efficacy and tolerability of tolcapone compared with bromocriptine in levodopa-treated parkinsonian patients" *Mov Disorders* 1999; 14 (I): 38-44.
19. Koller W et al. "Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations" *MovDisorder* 2001; 16 (5): 858-866
20. Kurth MC et al. "Tolcapone improves motor function and reduces levodopa requirement in patients with Parkinson's disease experiencing motor fluctuations; a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial" *Neurology* 1997;48(1):81-87.
21. Myllylä W et ill. "Efficacy and safety of tolcapone in levodopa-treated Parkinson's disease patients with "wearing-off" phenomenon: a multicentre, double-

- blind, randomized, placebo-controlled trial” *Bur J Neurol* 1997;4:333-341.
22. Rajput AH et al. “Tolcapone improves motor function in parkinsonian patients with the “wearing-off” phenomenon: a double blind, placebo-controlled, multicenter trial” *Neurology* 1997;49(4):1066-1071.
 23. Baas H et al. “Catechol-O-methyltransferase inhibition with tolcapone reduces the “wearing-off” phenomenon and levodopa requirements in fluctuating parkinsonian patients” *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:421-428.
 24. Adler CH et al. “Randomized, placebo-controlled study of tolcapone in patients with fluctuating Parkinson disease treated with levodopa-carbidopa” *Arch Neurol* 1998;55:1089-1095.
 25. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products “Press release Tasmar-hepatic reactions” 15 de octubre de 1998: 2 pages.
 26. Assal F et al. “Tolcapone and fulminant hepatitis” *Lancet* 1998;352:958.
 27. Prescrire Redaction “Hepatitis fulminantes sous tolcapone” *Rev Prescrire* 1998;18(189):767.
 28. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé “Communique de presse” 14 de octubre de 1998: 1 page.
 29. Olanow CW et al. “Tolcapone and hepatotoxic effects” *Arch Neurol* 2000;57:263-267.
 30. Prescrire Editorial Staff “Apomorphine” *Prescrire Int* 1993;2(5):10-11.
 31. Prescrire Rédaction” Apomorphine S.C.: des injections plus faciles” *Rev Prescrire* 1996;16(168):850-851.

Precauciones

Antidepresivos: No todos son iguales. Eficacia comparativa de los antidepresivos de segunda generación en el tratamiento de la depresión en el adulto

Enviado por Vicente Baos a MEDFAM

La Agencia de Investigación y Calidad de Atención Médica (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) del Departamento de Salud y Servicios Humanos, publicó en el mes de enero de 2007, un informe titulado ‘Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression’.

Se analizan 293 estudios publicados sobre la utilización de los distintos antidepresivos de segunda generación: inhibidores selectivos de la serotonina, duales, etc. De esos 293 se seleccionaron 187 por su calidad. Se compararon los riesgos y los beneficios de los medicamentos en el tratamiento de la depresión mayor, la distimia y la depresión menor (subsyndromal depresión, en la terminología anglosajona), y los medicamentos estudiados fueron: bupropión, citalopram, duloxetina, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina, sertralina, trazodona y venlafaxina.

Las principales conclusiones son las siguientes:

- Seis de cada 10 adultos obtienen algún grado de alivio con la medicación; seis de cada 10 también experimentan algún efecto adverso, desde la náusea a la disfunción sexual.
- En los estudios controlados, el 38% de los pacientes no mejora y el 54% tuvo una mejoría parcial. Del 25% al 33% de los pacientes mejoraron al añadir o sustituir un tratamiento con otro producto.
- El 61% de los pacientes experimentan, al menos, un efecto adverso; los más comunes son: náusea, vómitos, estreñimiento, diarrea, inestabilidad, cefalea y adormecimiento.
- Venlafaxina está asociada a una mayor incidencia de náusea y vómitos que los ISRS y también se asoció a una mayor tasa de abandono por efectos adversos.

- Sertralina produce más diarrea que bupropion, citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, mirtazapina, nefazodona, paroxetina o venlafaxina.
- Mirtazapina provoca una mayor ganancia de peso que la fluoxetina, paroxetina, venlafaxina o trazodona.
- Trazodona se asocia a una mayor tasa de somnolencia que bupropion, fluoxetina, mirtazapina, paroxetina o venlafaxina.
- Paroxetina y venlafaxina tienen las tasas más altas de interrupción del tratamiento, la fluoxetina la más baja.
- Paroxetina tiene una mayor tasa de disfunción sexual que la fluoxetina, fluvoxamina, nefazodona o sertralina.

El informe concluye que no hay ninguna evidencia que ayude a los clínicos a predecir qué medicación funcionará mejor en cada paciente.

Nota del editor: El informe completo, ‘Comparative Effectiveness of Second-Generation Antidepressants in the Pharmacologic Treatment of Adult Depression’, puede obtenerse en:

http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Antidepressants_Final_Report.pdf

Antioxidantes: Peor que inútiles

Resumido de: Casino G, *El País* (España), 13 de marzo de 2007

La promesa de salud y longevidad creada en las últimas décadas por los suplementos antioxidantes se ha desvanecido. Si se guiaran por las pruebas científicas y no por los cantos de sirena de la publicidad, los muchos millones de personas que toman estos complementos dietéticos en Europa y EE.UU. (10-20% de la población) para prevenir el cáncer y otras enfermedades crónicas deberían dejar de hacerlo. Ya se sospechaba que tomar vitamina A, vitamina E, betacaroteno y otros antioxidantes, juntos o por separado, no tenía ningún efecto positivo

apreciable sobre la salud, pero al menos se presumía que no era perjudicial. Ahora se ha comprobado, mediante el tipo de estudio que ofrece más garantías científicas, que las píldoras antioxidantes no sólo son un gasto inútil, sino que además pueden acortar la vida.

El gran negocio de los suplementos vitamínicos ha impulsado la realización de infinidad de estudios sobre sus posibles efectos beneficiosos en el envejecimiento, el cáncer, las enfermedades cardiovasculares, el Alzheimer y otras muchas dolencias crónicas. Se han hecho investigaciones buenas, regulares y malas, y sus conclusiones han sido lo bastante discordantes como para no saber a ciencia cierta si los suplementos antioxidantes eran beneficiosos o nocivos para la salud. Obviamente, la publicidad se quedaba reiteradamente con los resultados más positivos.

“Las pruebas para demostrar la presencia o la ausencia de beneficios del uso de multivitaminas y suplementos minerales para prevenir el cáncer y las enfermedades crónicas son insuficientes”, dictaminaba en 2006 una revisión de los Institutos Nacionales de la Salud de EE.UU.

La herramienta de análisis científico que ha permitido que se demuestre que los suplementos antioxidantes no son inocuos se denomina “revisión sistemática con metaanálisis”, esto es, un análisis estadístico global de los ensayos clínicos que han estudiado los efectos sobre la salud de los principales antioxidantes: betacaroteno, vitaminas A, E y C, y selenio. El veredicto del metaanálisis de 68 ensayos clínicos con 232.606 participantes, cuestiona la eficacia preventiva y la seguridad de estos suplementos.

“Nuestros resultados van más allá de las revisiones y guías anteriores, y sugieren que los suplementos antioxidantes podrían no ser beneficiosos”, explica el autor principal del trabajo, Goran Bjelakovic, de la Facultad de Medicina de Nis, en Serbia.

Los resultados de este estudio, publicado el 27 de febrero en el Journal of the American Medical Association (JAMA) [a], muestran que el betacaroteno y las vitaminas A y E se asocian con incrementos de la mortalidad del 7%, 16% y 4%, respectivamente, mientras que la vitamina C y el selenio no parecen elevar el riesgo de muerte (el selenio podría disminuirlo, aunque no es seguro y hacen falta nuevos estudios para esclarecerlo, sostienen los autores del trabajo).

“Los datos actuales son mucho más fiables que los que teníamos hasta ahora porque provienen de una revisión sistemática de estudios aleatorizados y porque son consistentes con revisiones previas”, asegura el Dr. Pablo Alonso Coello, investigador vinculado al Centro Cochrane Iberoamericano y ajeno al estudio del JAMA. “En principio, la confianza en estos resultados es alta y es poco probable que estudios posteriores modifiquen el efecto observado”.

Así las cosas, ¿cuál es la recomendación más razonable? ¿Debe desaconsejarse el consumo de suplementos

antioxidantes? “Está claro que no parece adecuado recomendar estos suplementos para la prevención de enfermedades”, responde Javier Aranceta, presidente de la Sociedad Española de Nutrición Comunitaria (SENC). “Lo que hay que hacer es una dieta rica en frutas y verduras, porque sólo los alimentos naturales contienen la justa proporción de estos nutrientes y además está comprobado su efecto beneficioso”.

Alonso Coello opina que hay que desaconsejar el consumo de estos suplementos porque “no tienen un efecto beneficioso y en cambio hay datos muy sugerentes de que pueden ser perjudiciales”, y añade: “En la población occidental, sin carencias vitamínicas y minerales, el consejo debe incidir sobre los estilos de vida: una dieta equilibrada, evitar el sobrepeso, hacer ejercicio y no fumar”.

Con todo, Aranceta recuerda que en España el consumo de suplementos antioxidantes no está tan extendido como en otros países. “Aquí se toman sobre todo complejos vitamínicos para el estrés o el cansancio. Aunque tampoco está comprobado su efecto beneficioso, al menos son fórmulas más completas”, matiza. El 8-10% de los españoles son consumidores habituales o cíclicos de suplementos vitamínicos, frente al 30% de los anglosajones.

La elevación del 5% del riesgo de muerte por el consumo de antioxidantes que ha puesto de relieve el estudio del equipo de Goran Bjelakovic, podría ser incluso “conservadora”, pues tal vez haya muchos estudios no publicados -y, por tanto, no incluidos en el metaanálisis- que probablemente sean neutrales o negativos.

Como recuerda Bjelakovic, “estamos expuestos a una intensa mercadotecnia con un mensaje contradictorio”. Pero la situación, a juicio de Alonso Coello, se debe no sólo a la presión publicitaria, sino que es también “responsabilidad de los médicos mal informados y de las autoridades sanitarias, por no alertar de este incierto beneficio y de esta publicidad engañosa”.

Mercadotecnia frente a pruebas científicas

Los antioxidantes son un grupo de vitaminas, minerales, enzimas, pigmentos vegetales y otras sustancias. El interés que despiertan se debe a que anulan el efecto perjudicial de los radicales libres, producidos por la respiración, las radiaciones ionizantes, el tabaco y, en general, en las reacciones oxidativas del cuerpo (por eso se llaman antioxidantes). Digamos que la vida nos oxida por dentro produciendo radicales libres que dañan los genes y las células, favoreciendo el envejecimiento y algunas enfermedades, como las cardiovasculares o el cáncer.

Los principales antioxidantes son las vitaminas C y E, el betacaroteno (precursor de la vitamina A), los flavonoides y minerales como el selenio o el zinc. Aunque el cuerpo produce sus propios antioxidantes y el ejercicio favorece esta producción, la mayoría provienen de los vegetales que se toman en la dieta. Las propiedades saludables de las frutas y las verduras se deben en buena medida a su elevado

contenido en antioxidantes.

¿Por qué no dar entonces suplementos antioxidantes para mejorar la salud? Muchos estudios han avalado esta lógica antioxidante y el supuesto efecto protector frente al cáncer, las enfermedades cardiovasculares, el Alzheimer, la degeneración macular asociada a la edad y otras muchas enfermedades. Los mensajes de la publicidad se basan en los resultados positivos de algunos estudios. El problema es que no todos los estudios tienen la misma fiabilidad y ofrecen las mismas garantías.

Muchos de los resultados positivos provienen de estudios observacionales, es decir, aquellos en los que los investigadores observan qué pasa con un grupo de personas que toma suplementos antioxidantes y con otro grupo que no los toma. Pero en estos estudios, a diferencia de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), los investigadores no controlan desde el principio a los participantes y desconocen si ambos grupos tienen igual pronóstico. En los ECA los integrantes del grupo que toma antioxidantes y los del que no los toma se asignan al azar y, por tanto, tienen igual pronóstico. Los estudios observacionales decían que los suplementos tenían efectos preventivos y ahora la revisión sistemática de los ECA ha demostrado que no era así. Es algo parecido a lo que ocurrió con la terapia de sustitución hormonal, y ya sabemos cómo acabó la historia.

Del 8% al 10% de los españoles son consumidores habituales o cíclicos de suplementos vitamínicos. Los suplementos de betacaroteno y vitaminas A y E elevan la mortalidad un 7%, 16% y 4%, respectivamente.

En población sin carencias vitamínicas, el consejo del médico debe orientarse hacia el estilo de vida. Sólo los alimentos contienen la justa proporción de antioxidantes y tienen un efecto beneficioso comprobado.

Nota del editor:

a. El artículo se refiere al siguiente trabajo: Bjelakovic G et al., Mortality in Randomized Trials of Antioxidant Supplements for Primary and Secondary Prevention Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA* 2007;297:842-857, disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/297/8/842>

Antipsicóticos Atípicos, usos para indicaciones no contempladas en la etiqueta: Evidencia insuficiente

Resumen del análisis de la Agencia de Investigación y Calidad de Atención Médica (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ del Departamento de Salud y Servicios Humanos), *PR Newswire*, 17 de enero 2007

Según este nuevo análisis de la Agencia de Investigación y Calidad de Atención Médica (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ) del Departamento de Salud y Servicios Humanos, algunos de los medicamentos antipsicóticos recientemente aprobados para el tratamiento de la esquizofrenia y del trastorno bipolar, se están

recetando a millones de estadounidenses para la depresión, la demencia y otros trastornos psiquiátricos, sin evidencia sólida de que sean eficaces para dichos usos.

El estudio, financiado con fondos federales, sobre la efectividad comparativa de los antipsicóticos atípicos, identificó la posibilidad de que estos medicamentos provocaran efectos secundarios graves, y señaló la “necesidad urgente” de investigar tratamientos nuevos para la creciente población de pacientes con demencia que presentan síntomas de agitación.

Los antipsicóticos atípicos son medicamentos de segunda generación que se diseñaron para provocar menos complicaciones neurológicas que los antipsicóticos convencionales; entre ellos se incluyen: aripiprazol (Abilify), olanzapina (Zyprexa), quetiapina (Seroquel), risperidona (Risperdal) y ziprasidona (Geodon). Todos han sido aprobados por la FDA para el tratamiento de esquizofrenia y el trastorno bipolar, y la risperidona ha sido también aprobada para tratar la irritabilidad en niños de 5 a 16 años que padecen autismo.

Ciertos estudios sugieren que los antipsicóticos atípicos pueden ayudar a los pacientes con enfermedades mentales para las cuales la FDA no ha aprobado un tratamiento alternativo. La risperidona y la quetiapina, por ejemplo, cuando se utilizan en conjunto con antidepresivos resultan ser beneficiosas para ciertos pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. La risperidona y la olanzapina, al utilizarse con antidepresivos y otros medicamentos psicotrópicos, mejoran los trastornos del sueño, la depresión y otros síntomas en hombres con estrés postraumático.

En general, sin embargo, los investigadores descubrieron que gran parte de la evidencia científica para justificar el uso de antipsicóticos para tratamientos que no han recibido la aprobación de la FDA era de calidad insuficiente. Los estudios eran demasiado pequeños o carecían de rigor científico.

Los autores de la revisión que evaluaron los beneficios y riesgos potenciales de los medicamentos encontraron también evidencia sólida de que los antipsicóticos atípicos pueden incrementar el riesgo de eventos adversos. Algunos de los fármacos aumentan los riesgos de accidente cerebrovascular, temblores, aumento significativo del peso, sedación y problemas gastrointestinales.

Esta nueva revisión fue patrocinada por el programa Atención Médica Efectiva de AHRQ, la realizó el Centro de Prácticas Basadas en Evidencias del Sur de California/RAND de la AHRQ. Se analizaron 84 estudios publicados sobre antipsicóticos atípicos, y los autores resumieron la evidencia sobre varias enfermedades como sigue:

* Demencia: Un análisis demostró que la risperidona y el aripiprazol podían aportar un pequeño beneficio para en el tratamiento de la agitación y la psicosis. Otro sugirió que la olanzapina puede ayudar a tratar la psicosis. Pero un estudio

clínico mayor, que evaluó si la risperidona, la olanzapina y la quetiapina controlaban las alteraciones de la conducta en pacientes con Alzheimer, concluyó que a los posibles beneficios se contraponía un aumento del riesgo de eventos adversos.

En general, los análisis identificaron riesgos potenciales tales como un pequeño aumento en el riesgo de muerte, y aumento de las posibilidades de accidente cerebrovascular, problemas neurológicos (como temblores o contracciones musculares) y aumento de peso.

* Depresión: Según la investigación, para los pacientes que no se benefician con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el uso suplementario de antipsicóticos atípicos no fue beneficioso. Ningún estudio demostró que los fármacos proporcionasen un beneficio claro para los pacientes con depresión importante y de características psicóticas. La evidencia para el tratamiento de la depresión bipolar es contradictoria.

* Trastorno obsesivo-compulsivo: Los antipsicóticos atípicos ayudaron significativamente a los pacientes que no respondieron adecuadamente a la terapia con ISRS. En general, la probabilidad de experimentar mejoría fue 2,7 veces superior para los pacientes que tomaron los fármacos comparado con los pacientes a los que se administró placebo. Las posibilidades de beneficios fueron mejores para la risperidona y la quetiapina.

* Trastorno de estrés postraumático: Los estudios en hombres con estrés postraumático relacionado con experiencias de combate demostraron que la risperidona y la olanzapina, al ser utilizadas con antidepresivos y otros medicamentos psicotrónicos, mejoraban la calidad del sueño, la ansiedad y otros síntomas. Los estudios no fueron concluyentes con respecto a los beneficios para mujeres.

* Trastornos de personalidad: Para los pacientes con trastorno de personalidad “borderline”, un estudio sugirió que la olanzapina era más efectiva que el placebo, pero demostró escasos beneficios cuando se la utilizó para aumentar la terapia psicológica. No obstante, todos los estudios sobre olanzapina fueron demasiado pequeños, y los pacientes experimentaron un significativo aumento de peso. Otros dos estudios pequeños sugirieron que la risperidona puede ayudar a los pacientes con trastorno de personalidad esquizotípica, y que el aripiprazol puede ser beneficioso para pacientes con trastorno de personalidad borderline.

* Síndrome de Tourette: La risperidona es más efectiva que el placebo, según un pequeño número de investigaciones. Los beneficios de la ziprasidona son inciertos.

La prescripción para dolencias no contempladas en las indicaciones es una práctica habitual pero relativamente poco estudiada en la atención médica.

“Este informe enfatiza la importancia de comprender los riesgos y beneficios de distintos medicamentos”, comentó la Dra. Carolyn M. Clancy, directora de AHRQ. “Es necesario

tener cuidado con el uso no contemplado de los antipsicóticos atípicos, especialmente cuando se utilizan en ancianos, y cuando la evidencia de efectividad no es buena.”

El informe Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics (Eficacia y efectividad comparada del uso de antipsicóticos atípicos para indicaciones no contempladas en la etiqueta) se puede acceder en:

http://effectivehealthcare.ahrq.gov/repFiles/Atypical_Antipsychotics_Final_Report.pdf

Betabloqueantes: La evidencia disponible no apoya su uso como medicamentos de primera línea para la hipertensión

Traducido por Boletín Fármacos de: Wiysonge CS et al., Beta-blockers for hypertension, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;1. Art. N°: CD002003.

Los autores de esta investigación en sus conclusiones sostienen que la evidencia disponible no apoya el uso de los betabloqueantes como medicamentos de primera línea en el tratamiento de la hipertensión. Esta conclusión se basa en el efecto relativamente débil de los betabloqueantes para reducir los ACV y la ausencia de efecto sobre la enfermedad cardíaca cuando se compara con placebo o no tratamiento. Más importante aun, se basa en la tendencia a mostrar peores resultados cuando se compara con los bloqueantes de los canales del calcio, inhibidores del sistema renina angiotensina y los diuréticos tiazídicos. La mayor parte de las pruebas (75%) provienen de ensayos clínicos donde el betabloqueante utilizado era el atenolol. Estos hallazgos se suman a los resultados de metanálisis previos que sugerían que los betabloqueantes eran inferiores como tratamiento de primera línea al compararse con diuréticos tiazídicos, inhibidores del sistema renina angiotensina y bloqueantes de los canales del calcio”.

El abstract de la investigación está disponible en:

<http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsystrev/articles/CD002003/frame.html>

Insulina humana inhalada: No presenta ventajas y se desconocen los problemas a largo plazo

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(275)565-1/565-9

El tratamiento estándar de la diabetes tipo I es la terapia intensiva con insulina con un mínimo de tres inyecciones subcutáneas diarias. La insulina también puede ser útil en el tratamiento de la diabetes tipo II, en cuyo caso el tratamiento de elección es añadir a los antidiabéticos orales una inyección de insulina NPH al acostarse.

La Unión Europea ha otorgado a Pfizer el permiso de comercialización de insulina en polvo para ser inhalada a

través del pulmón, para población adulta con diabetes tipo I y II. En el mercado hay dos dosis disponibles (1 y 3 mg).

La absorción de la insulina inhalada es tan rápida como la que se inyecta por vía subcutánea y su efecto tiene la misma duración (alrededor de seis horas). La inhalación de 1 mg de insulina en polvo tiene un efecto parecido al de 3 unidades de insulina inyectada por vía subcutánea, pero si se inhalan 3 mg solo equivale a 8 unidades de insulina inyectada, no a nueve. Es decir tres inhalaciones de 1 mg cada una tienen más poder hipoglucemiante que una sola inhalación de 3 mg.

Ninguno de los ensayos clínicos que se han publicado hasta la fecha describe el efecto de la insulina inhalada en las complicaciones clínicas de la diabetes.

Se han hecho siete ensayos clínicos en diabéticos tipo I comparando la insulina inhalada y una o dos inyecciones subcutáneas de insulina de larga duración, con el tratamiento estándar o el tratamiento intensivo con insulina. Ninguno de ellos logró demostrar que la insulina inhalada combinada con 1-2 inyecciones de insulina lenta fuera más efectiva que una o dos inyecciones de insulina subcutánea en reducir la concentración de HbA1c o la frecuencia de hipoglucemia.

En el caso de los pacientes con diabetes tipo II que no tienen suficiente con los hipoglucemiantes orales para controlar la glucemia no se ha comparado el efecto de añadir insulina inhalada al de añadir insulina inyectada. Sí se han hecho tres ensayos clínicos comparando la terapia intensiva con insulina subcutánea (2-4 inyecciones diarias) versus la insulina inhalada pero sin utilizar antidiabéticos orales, y los resultados sugieren que los dos tratamientos son igual de efectivos.

Los efectos adversos de la insulina inhalada solo se han estudiado en los menos de 4.000 pacientes que han participado en los ensayos clínicos, y de ellos menos de 600 habían seguido el tratamiento durante más de un año. Los efectos adversos asociados al tratamiento con insulina inhalada durante periodos cortos (menos de seis meses) son, además de la hipoglucemia, los problemas respiratorios (tos, e infecciones de vías respiratorias altas).

El tratamiento con insulina inhalada ocasiona una reducción gradual del flujo de espiración (no hay seguridad de que sea un efecto reversible al dejar el tratamiento) y una gran incidencia de anticuerpos anti-insulina. Las posibles consecuencias a largo plazo se desconocen. Los resultados de los ensayos clínicos controlados deberían estar disponibles hacia los años 2014 y 2016.

La evaluación del tratamiento con insulina inhalada en pacientes con problemas respiratorios no se ha hecho de forma adecuada. Tampoco se ha estudiado la absorción de la insulina inhalada en caso de que el paciente tenga una infección de vías respiratorias altas.

El tabaquismo (incluyendo el compartir el espacio con fumadores) y en menor medida el salbutamol afectan la efectividad de la insulina.

La insulina en polvo es muy sensible a la humedad, incluso a los niveles normales de humedad, lo que puede ocasionar que se inhalen dosis inferiores a las necesarias.

El aparato que se utiliza para hacer las inhalaciones es de mayor tamaño que el aparato que se utiliza para inyectar la insulina, no permite ajustar la dosis, y la dosis máxima por inhalación es de 8 unidades.

En la práctica hay demasiadas cosas que se desconocen en relación al efecto a largo plazo de la insulina inhalada, y es probable que no haya respuestas satisfactorias antes del 2016. Hasta ese momento, la inyección subcutánea es el mejor método para aplicar insulina.

Levalbuterol, inhalador (Xopenex HFA): No lo utilice para el asma

Traducido por Boletín Fármacos de: DO NOT USE Levalbuterol (Xopenex HFA) Inhaler for Asthma, *Worst Pills Best Pills Newsletter*, febrero de 2007

No interrumpa ningún tratamiento para el asma sin consultar previamente con su médico la interrupción brusca de un medicamento puede provocar un deterioro agudo del control del asma.

De acuerdo con una revisión realizada en marzo de 2006 para una publicación médica de prestigio, levalbuterol HFA (Xopenex HFA) no tiene ventajas sobre el albuterol (Proventil, Ventolin) para el tratamiento del asma y otras enfermedades. El albuterol es un fármaco más antiguo y menos caro.

Los editores de la publicación *Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, conocida por su independencia de las compañías farmacéuticas, revisó por primera vez el levalbuterol en 1999. Llegaron a la conclusión de que este fármaco “no ofrece ventajas clínicamente significativas” con respecto albuterol. Casi seis años después, en su número del 13 de marzo de 2006, *Medical Letter* reiteró esa misma impresión en su revisión del levalbuterol HFA: No hay pruebas convincentes de que tartrato de levalbuterol (Xopenex HFA) ofrezca ventajas sobre albuterol racémico (término técnico utilizado para designar la mezcla de dos isómeros de un fármaco).

Levalbuterol y albuterol, en términos prácticos, son el mismo fármaco. Químicamente hablando, estos fármacos son isómeros. Un isómero es una molécula que contiene átomos idénticos al de otra molécula, pero distribuidos de forma diferente. Es como la imagen en un espejo. Dos isómeros de una molécula podrían ser como un par de guantes, es decir, el mismo número de dedos, sólo que distribuidos de forma diferente.

Levalbuterol se comercializa en dos formas de presentación: Xopenex HFA, un inhalador tamaño bolsillo que fue aprobado por la FDA en marzo de 2005, y Xopenex, un fármaco líquido que los pacientes convierten en un aerosol mediante un aparato llamado nebulizador. Xopenex fue aprobado por la FDA en 1999.

Levalbuterol pertenece a la familia de fármacos para el asma conocidos como beta-agonistas de acción corta, que se utilizan para aliviar los síntomas de un ataque de asma. Levalbuterol fue objeto de revisión por *Worst Pills, Best Pills News* en el número de septiembre de 1999 y fue calificado como un fármaco “No utilice” porque no había, y sigue sin haberlas, pruebas convincentes de que sea más seguro o eficaz que su semejante más antiguo y más barato, el beta-agonista de acción corta albuterol.

Levalbuterol es comercializado por Sepracor Inc. de Marlborough, Massachussets. En el año 2005, se dispensaron más de 2,2 millones de recetas de este fármaco, con ventas que alcanzaron los 239 millones de dólares. Esta cifra supone un aumento de casi el 22% con respecto las ventas de 2004.

Un tipo de negocios “humo y espejos”

Vender una molécula contraimagen como un fármaco “nuevo” es un tipo negocio exitoso, pero no es una estrategia que produzca necesariamente mejores fármacos o mejore la salud pública.

Desde el punto de vista de Public Citizen, “humo y espejo” describe perfectamente la técnica que Sepracor espera emplear para la comercialización de levalbuterol. El humo representa la falsa publicidad de fármaco revolucionario, y el espejo representa un truco químico de isómeros.

Albuterol se comercializó por primera vez en Estados Unidos en 1981 y hace tiempo que perdió su patente. Esto ha llevado a que un número de fabricantes de genéricos compitan, en base a sus precios, por captar el mercado del albuterol.

Sin embargo, Sepracor recibió una patente para un isómero de albuterol (levalbuterol), que permite a la compañía farmacéutica comercializar lo que en esencia es el mismo fármaco como un nuevo fármaco (y precio de marca) y proteger una posición de monopolio en el mercado años. Esto es bueno para los inversores de Sepracor pero le cuesta mucho más a los pacientes y al sistema de salud.

Un paciente paga unos US\$10,99 por un inhalador de albuterol en una farmacia con franquicia. Para una persona que necesita un nuevo inhalador cada mes, el gasto anual sería de US\$131.88. Si el mismo paciente se cambia a levalbuterol HFA, el coste de un inhalador pasaría a \$48.99 sin traducirse en ninguna ventaja terapéutica, lo que significa un gasto anual de \$587.88, \$456 más que con el albuterol.

Lo que puede hacer

Si en la actualidad está bajo tratamiento con albuterol y su asma está controlado, no existen razones médicas para cambiarse a levalbuterol.

Linezolid (Zyvox): Aumento de la mortalidad por infecciones intravasculares relacionadas con catéteres. EE.UU. y Francia [a]

Traducido por Boletín Fármacos de: Linezolid (marketed as Zyvox) Information, *FDA Alerts*, 16 de marzo de 2007.

La FDA notificó a los profesionales de salud sobre la seguridad de varios antibióticos en el tratamiento de las infecciones relacionadas con catéteres que provenían de un nuevo estudio. En este ensayo clínico, los 726 pacientes seleccionados tenían infecciones intravasculares graves relacionadas con catéteres y fueron aleatorizados para recibir linezolid, vancomicina, oxaciclina o dicloxacilina. Se observó un incremento de la mortalidad de un 21,5% en el grupo asignado a linezolid, comparado con el 16% en los otros grupos, y este aumento dependía del tipo de microorganismo que había ocasionado la infección.

No se observaron diferencias de mortalidad entre los pacientes con infecciones por gram positivos. Sin embargo, se detectó un aumento de la mortalidad entre los pacientes tratados con linezolid que presentaban infección por gram negativos o por gram positivos y negativos, y quienes no tenían infección al comenzar el estudio.

No se ha aprobado el uso de linezolid en el tratamiento de las infecciones intravasculares relacionadas con el catéter, en las infecciones en el sitio del catéter o en las infecciones por gram negativos. Si se sospecha una infección causada por microorganismos gram negativos, debe comenzarse el tratamiento terapéutico adecuado inmediatamente.

Nota del editor:

- a. La Agencia Francesa de Productos Sanitarios (Afssaps) realizó consideraciones similares a las de la FDA en un amplio informe: Afssaps, Information importante de pharmacovigilance Zyvoxid® (linézolide), 3 de abril de 2007; disponible en: <http://afssaps.sante.fr/htm/10/filltrpsc/lp070402.pdf>

Fármacos hipnóticos: Nueva investigación muestra que la terapia cognitiva-conductual para el tratamiento del insomnio es más efectiva que los medicamentos como eszopiclona (Lunesta)

Traducido por Boletín Fármacos de: New Research: Cognitive Behavioral Therapy to Treat Insomnia is Superior to Sleeping Pills Such as Eszopiclone (Lunesta), *Worst Pills Best Pills Newsletter*, enero de 2007.

No interrumpa de forma brusca un fármaco hipnótico por la posibilidad de reacciones de retirada del tratamiento.

Investigaciones recientes han demostrado que la terapia cognitiva-conductual es más efectiva que el somnífero zopiclona (Imovane) para el tratamiento del insomnio a corto y largo plazo en adultos.

Durante el curso de la investigación, los pacientes que recibieron tratamiento con terapia cognitiva-conductual mejoraron su eficiencia de sueño (porcentaje de tiempo que duermen mientras están en la cama) del 81,4% antes del tratamiento al 90,1% seis meses después. En comparación, los pacientes en el grupo de zopiclona experimentaron un descenso del porcentaje de tiempo de sueño del 82,3% al 81,9% durante el curso del estudio.

Investigadores noruegos publicaron los resultados del estudio en el número del 28 de junio de la publicación *Journal of the American Medical Association*. El estudio fue patrocinado por la Universidad de Bergen en Noruega y la Fundación Noruega para la Salud y la Rehabilitación. Zopiclona no se encuentra disponible a la venta en Estados Unidos, pero se ha encontrado en otros 85 países desde 1987. Sin embargo, el somnífero eszopiclona (Lunesta), muy popular en Estados Unidos, es un fármaco muy similar. Eszopiclona y zopiclona incluyen el mismo fármaco pero la zopiclona también incluye un isómero de la eszopiclona, por lo que pueden comercializarse como dos fármacos distintos.

Eszopiclona fue calificado como un fármaco “No lo Utilice” en el número de julio de 2005 de *Worst Pills, Best Pills News*. En el año 2005, se dispensaron más de 3 millones de recetas de este fármaco, con ventas que alcanzaron los 250 millones de dólares.

“La terapia cognitiva-conductual es una alternativa más segura y efectiva que el tratamiento con somníferos como

zopiclona o eszopiclona”, dijo el Dr. Sidney Wolfe, director del Grupo de Investigación de temas relacionados con la Salud de Public Citizen.

En el libro *Worst Pills, Best Pills* de Public Citizen, el Grupo de Investigación en Salud recomendaba para el insomnio tratamientos a base de terapia cognitiva-conductual similares a los tratamientos utilizados en este estudio. Esta recomendación se basa en que los somníferos pueden producir dependencia (a veces de forma inadvertida), sedación diurna, confusión, pérdida de memoria, aumento del riesgo de accidentes de tráfico, pobre coordinación con caídas y fracturas de cadera, dificultad de aprendizaje, problemas de dicción e incluso la muerte. Puede encontrar una descripción detallada de estos riesgos en este artículo o en el libro de Public Citizen *Worst Pills, Best Pills*.

El ensayo clínico indica que la terapia es más efectiva
La investigación noruega utilizó el método científico de referencia para la evaluación de la efectividad: un ensayo clínico aleatorio, controlado con placebo. Este estudio incluyó a 46 adultos con insomnio crónico y con una media de edad de 60,8 años. Durante seis semanas, 18 pacientes recibieron terapia cognitiva-conductual, 16 recibieron zopiclona cada noche y 12 recibieron un placebo. Se les dio seguimiento a los pacientes durante seis meses.

Los pacientes que recibieron terapia cognitiva-conductual asistieron a seis sesiones semanales de tratamiento individual. Cada una de estas sesiones tenía una duración aproximada de 50 minutos e incluyó educación del sueño, restricción del sueño, control de estímulos, terapia cognitiva y técnicas de relajación progresiva.

Elementos de la terapia cognitiva-conductual	
Educación del sueño	El paciente aprende el impacto de los hábitos del estilo de vida como el ejercicio, la dieta y el alcohol y la influencia de los factores ambientales como la luz, el ruido y la temperatura.
Restricción del sueño	El paciente sigue un horario estricto para acostarse y levantarse. Esta restricción permite que el paciente este en la cama el tiempo que necesita para el descanso. El objetivo es incrementar el sueño homeostático mediante la privación parcial del sueño.
Control de los estímulos	Los terapeutas intentaron romper las asociaciones entre el ambiente del sueño y la vigilia, de forma que el paciente no realizara en el dormitorio actividades incompatibles con el descanso y sólo permaneciera en el dormitorio para dormir o cuando tuviera sueño.
Terapia cognitiva	Los terapeutas identificaron, cuestionaron y sustituyeron creencias y miedos sobre el sueño y la falta de sueño con expectativas reales sobre la función del sueño y del día.
Técnicas de relajación progresiva	Se enseñó al paciente a reconocer y controlar la tensión muscular mediante el empleo de ejercicios instructivos en una cinta o CD grabado, así como su práctica habitual en casa.

Para comparar los efectos de la terapia cognitiva-conductual, zopiclona y placebo, los investigadores midieron el tiempo total de vigilia, el tiempo total de sueño

y un indicador llamado eficiencia del sueño. La eficiencia del sueño se definió como el porcentaje de tiempo que cada paciente pasa dormido; este porcentaje se calculó mediante

la división del tiempo dormido por el tiempo total en la cama.

Los investigadores también midieron el sueño con ondas de baja frecuencia, que es la parte del ciclo del sueño donde las ondas cerebrales son de baja frecuencia y sincrónicas. El sueño de ondas de baja frecuencia es de particular interés para los investigadores debido a que se cree que la falta de sueño de ondas de baja frecuencia es responsable de la mayoría de los trastornos matutinos que experimentan los pacientes con insomnio después de comenzar el tratamiento con somníferos. Los pacientes que recibieron terapia cognitiva-conductual pasaron mucho más tiempo en sueño de ondas de baja frecuencia que los pacientes en los otros grupos, y pasaron menos tiempo despiertos durante la noche. El tiempo de sueño total fue similar en los tres grupos.

Lo que puede hacer

Si padece de insomnio y ha intentado otros medios para mejorar su descanso, solicite a su médico que le deriven a un programa de terapia cognitiva-conductual.

NO interrumpa de forma brusca el tratamiento con somníferos sin consultar a su médico debido a la posibilidad de reacciones de retirada del tratamiento.

Ranolazina (Ranexa), para el tratamiento la angina crónica: No lo utilice hasta 2014 – 7 años después de su aprobación por la FDA

Traducido por Boletín Fármacos de: Do Not Use Ranolazine (RANEXA) For Chronic Chest Pain Until 2014 – Seven Years After FDA Approval, *Worst Pills Best Pills Newsletter*, marzo de 2007.

¿Qué es ranolazina?

Ranolazina fue aprobado por la FDA en enero de 2006 para el tratamiento de la angina crónica. No se ha demostrado que el fármaco sea seguro ni efectivo para otras indicaciones. Ranolazina debería utilizarse en combinación con otros fármacos antianginosos como amlodipina (Norvasc); fármacos beta-bloqueantes [atenolol (Tenormin) y metoprolol (Lopressor, Toprol XL)]; y fármacos semejantes a la nitroglicerina, los nitratos.

Se desconoce el efecto de ranolazina en la prevención de los infartos de miocardio.

En la investigación enviada antes de la aprobación de ranolazina, todos los pacientes estudiados habían sido diagnosticados de arteriopatía coronaria y aún experimentaban dolor anginoso a pesar de tomar la dosis máxima de otros fármacos antianginosos como los nitratos.

¿Qué se conoce de la seguridad de ranolazina?

Se desconoce la seguridad de ranolazina a largo plazo.

La oficial médico de la FDA que se encargó de la revisión de ranolazina cuestionó su seguridad. En concreto, mostró preocupación acerca del efecto del fármaco sobre la conducción eléctrica en el corazón porque puede producir trastornos del ritmo potencialmente mortales.

La oficial médico recomendó que el prospecto de ranolazina incluyera un recuadro negro de advertencia sobre su posible impacto en el ciclo eléctrico cardíaco. (El recuadro negro de advertencia es el tipo de alerta más importante que la FDA puede solicitar a un fabricante de fármacos y normalmente se reserva para medicamentos que pueden causar daños graves o incluso la muerte del paciente). Por desgracia, la ranolazina no tiene un recuadro negro de advertencia.

Los científicos no están seguros del mecanismo de acción de ranolazina. Cuando el fabricante solicitó por primera vez la aprobación del fármaco, plantearon que ranolazina tenía un efecto sobre la ruptura de los ácidos grasos que beneficiaría al corazón. Sin embargo, en una última presentación, la compañía dijo que el fármaco actúa mediante el bloqueo de los canales de sodio en las células del músculo cardíaco.

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

¿Cuándo no debería utilizarse ranolazina?

Nunca se debería utilizar ranolazina en los siguientes tipos de pacientes:

- Pacientes con un trastorno eléctrico del corazón o prolongación del intervalo QT, determinada por un médico mediante un aparato de electrocardiografía (ECG).
- Pacientes con problemas hepáticos.
- Pacientes bajo tratamiento con otros fármacos que provocan una prolongación del intervalo QT. A continuación se muestra una lista de estos fármacos.

Algunos fármacos que prolongan el intervalo QT	
Nombre genérico	Nombre comercial
eritromicina	Ees, Erythrocin
quinidina	Duraquin, Quinidex
dofetilida	Tikosyn
tioridazina	Mellaril
ziprasidona	Geodon, Zeldox
sotalol	Betapace

- Pacientes bajo tratamiento con cualquiera de los fármacos de una larga lista de fármacos con los que ranolazina puede interactuar de forma peligrosa. A

continuación se muestra una lista de algunas de las posibles interacciones farmacológicas. Consulte el prospecto de ranolazina para la lista completa).

Algunos fármacos y alimentos que interactúan con ranolazina	
Nombre genérico	Nombre comercial
azitromicina	Zithromax
claritromicina	Biaxin
ciclosporina	Neoral, Sandimmune
diltiazem	Cardizem, Dilacor XR
zum de pomelo	
ketoconazol	Nizoral
ritonavir	Kaletra, Norvir
verapamilo	Calan, Isoptin

- Pacientes bajo tratamiento con diltiazem o verapamilo. Ranolazina interactúa con diltiazem (Cardizem, Dilacor XR) y verapamilo (Calan, Isoptin), ambos fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la angina.

Las tres reacciones farmacológicas adversas más comunes que se han observado en los ensayos clínicos presentados a la FDA antes de la aprobación de ranolazina fueron estreñimiento, mareos y náuseas. La siguiente tabla enumera las reacciones adversas que se producen en más de 1% de los pacientes bajo tratamiento con ranolazina.

¿Cuál son las reacciones farmacológicas adversas más comunes que se han observado con ranolazina en los ensayos clínicos presentados a la FDA?

Porcentaje de reacciones adversas que se producen en más de 1% de los pacientes bajo tratamiento con ranolazina en comparación con placebo.		
	Ranolazina	Placebo
Estreñimiento	7,3%	1,2%
Mareos	7,1%	1,8%
Náuseas	5,0%	0,8%
Astenia (pérdida de fuerza)	3,7%	1,8%
Angina	3,3%	3,1%
Cefalea	3,0%	2,2%
Retención de fluidos	2,0%	1,5%
Molestias estomacales	1,9%	0,7%
Sudoración	1,3%	0,4%
Dolor	1,2%	0,8%

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

La FDA tuvo en cuenta tres ensayos clínicos, llamados ensayos pivote, presentados por el fabricante (CV Therapeutics Inc.) para aprobar ranolazina. La edad media de los pacientes en estos tres ensayos osciló entre 61,4 y 64,3 años. Más del 70% de los pacientes eran hombres. Todos tenían antecedentes de problemas cardíacos y tomaban fármacos para el control de la angina.

En los tres ensayos, 747 pacientes recibieron una o más dosis diferentes de ranolazina durante periodos entre cuatro y siete semanas.

¿Cómo se midió la efectividad de ranolazina?

En dos de los tres ensayos clínicos presentados a la FDA, se utilizó la prueba de esfuerzo, que mide la cantidad de tiempo que un paciente tolera caminando en una cinta rodante, para medir la efectividad de ranolazina. En el tercer ensayo clínico, se utilizó el número medio de ataques anginosos semanales para medir la efectividad.

¿Cuál fue la efectividad de ranolazina en los tres ensayos clínicos?

En un ensayo clínico que midió la prueba de esfuerzo, los pacientes a los que se les administró 750 mg de ranolazina dos veces al día fueron capaces de caminar una media de 23,7 segundos más que aquellos que recibieron placebo. En

el grupo de pacientes que recibieron 1 gr de ranolazina dos veces al día, la mejora media con respecto al placebo fue de 24 segundos.

El oficial médico de la FDA responsable de la evaluación de ranolazina señaló que este resultado era estadísticamente significativo “aunque no concluyente”. Los resultados estadísticamente significativos no son necesariamente importantes para los pacientes. En este caso, los participantes en el estudio apenas pudieron caminar un poco más de tiempo sobre la cinta rodante que aquellos que no recibieron tratamiento. Esta leve mejora no justifica el alto coste y los riesgos médicos añadidos de ranolazina.

Los resultados del segundo ensayo clínico que utilizó la prueba de esfuerzo fueron similares al ensayo anterior. En el grupo de pacientes que recibieron 500 mg de ranolazina dos veces al día, la diferencia con respecto al placebo fue una media de 23,8 segundos. En el grupo de pacientes que recibieron 1 gr de ranolazina dos veces al día, la mejora media con respecto al placebo fue de 33,7 segundos. En el grupo de pacientes que recibieron la dosis más alta, 1.500 mg de ranolazina dos veces al día, la diferencia media con respecto al placebo fue de 45,9 segundos.

Un total de 277 pacientes recibieron ranolazina en el ensayo clínico que utilizó el número medio de ataques anginosos

semanales para medir la efectividad. Al comienzo del estudio el número medio de ataques anginosos era 4,5. Al final de las seis semanas del estudio el número medio de ataques anginosos descendió hasta 2,18 ataques semanales. Esta es una diferencia media estadísticamente significativa de 2,32 ataques semanales.

El efecto modesto de ranolazina parece más acentuado en mujeres. Se desconoce la razón de este hecho; sin embargo, la mayoría de los pacientes en los ensayos clínicos presentados a la FDA eran hombres. La realización de estudios en más mujeres podría aportar algo más de luz a los valores del fármaco en mujeres. El oficial médico de la FDA responsable de la evaluación de ranolazina recomendó que CV Therapeutics Inc. evaluara la efectividad del fármaco en mujeres. En la actualidad desconocemos si se ha llevado a cabo esta recomendación.

¿Existen otros tratamientos disponibles para la angina crónica?

Sí. Hay varios fármacos aprobados por la FDA para el tratamiento de la angina crónica. Estos fármacos pertenecen a las familias de los fármacos beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales del calcio y los nitratos. A continuación se enumeran algunos de estos fármacos y sus respectivas familias.

Tratamientos farmacológicos aprobados por la FDA para el tratamiento de la angina crónica
Beta-bloqueantes
atenolol (Tenormin); metoprolol (Lopressor, Toprol XL)
nadolol (Corgard); propranolol (Inderal, Inderal LA)
Bloqueantes de los canales del calcio
amlodipino (Norvasc). Existen más bloqueantes de los canales del calcio. Sin embargo, este fármaco fue el único que se probó con ranolazina.
Nitratos
isosorbide dinitrato (Isordil, Sorbitrate); isosorbide-5-mononitrato (Imdur, Ismo); nitroglicerina (Minitran, Nitro-BID, Nitro-DUR, Nitrostat, Transderm-NITRO)
Tratamientos no farmacológicos
Estos tratamientos son opciones existentes para ciertos tipos de pacientes con angina: intervención percutánea coronaria (PCI, por sus siglas en inglés), incluyendo angioplastia/colocación de stent, e injerto de bypass de arteria coronaria (CABG).

¿Cuál es el costo de un tratamiento mensual con ranolazina?

Ranolazina es caro. Un tratamiento de un mes con 60 comprimidos, a una dosis de 500 miligramos dos veces al día, cuesta \$195.94 en una conocida farmacia en internet.

Lo que puede hacer

No utilice ranolazina hasta 2014 – 7 años después de su aprobación por la FDA.

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

los fármacos más antiguos. Los fármacos nuevos se prueban en un número relativamente pequeño de personas antes de su salida al mercado y puede que no se detecten los efectos adversos graves o las interacciones farmacológicas potencialmente mortales hasta que cientos de miles de personas hayan tomado el nuevo fármaco.

Muchos fármacos nuevos son retirados del mercado durante los siete primeros años tras su puesta en el mercado. También se han añadido avisos sobre nuevas reacciones adversas graves a los prospectos de muchos fármacos, o se han detectado nuevas interacciones farmacológicas, normalmente durante los primeros siete años tras la puesta en mercado de un 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 fueron co-autores. Este estudio demostró que la mitad de las retiradas del mercado de nuevos fármacos por motivos de seguridad se producen en los dos años posteriores a la aprobación por la FDA. La mitad de 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 habla de la Regla de 7 Años.

Rimonabant

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev. Prescrire* 2006;26(273): 405-409.

Las personas con sobrepeso u obesas tienen mayor riesgo de sufrir problemas cardiovasculares y complicaciones reumatológicas. Para perder peso se debe hacer dieta y ejercicio moderado. El tratamiento con medicamentos no ha dado los resultados que se esperaban, los efectos adversos han sido múltiples, la pérdida de peso inferior a la esperada, y la mayoría de pacientes recuperan el peso al dejar de tomar el fármaco.

El orlistat, un inhibidor de las lipasas intestinales, puede ayudar temporalmente a los pacientes que toleran sus efectos adversos (diarrea etc.) pero no ha demostrado ser efectivo en la morbilidad ni en la mortalidad. La sibutramina y las anfetaminas no deben utilizarse.

Rimonabant (Acomplia de Sanofi Aventis) se comercializa como tratamiento para la obesidad en combinación con una dieta hipocalórica y ejercicio físico. El laboratorio productor dice que utiliza un mecanismo de acción diferente: en estudios con animales bloquea los receptores canabinoides endógenos CB1 [1].

Los receptores CB1 se encuentran en varias partes del cerebro, en el sistema nervioso periférico, y en ciertos órganos. Cuando se activan estos receptores se inhibe la secreción de varios neurotransmisores del sistema nervioso central, como la noradrenalina, la serotonina y la dopamina. Su activación en los roedores produce analgesia, hipotermia, sedación y catalepsia. También estimula el apetito y potencia el comportamiento adictivo (especialmente la adicción a alcohol y nicotina) [4].

El rimonabant ¿un antagonista o un agonista inverso de los receptores CB1?

Como antagonista bloquea la estimulación de los receptores, como agonista inverso produciría el efecto opuesto a la reacción que se desencadena cuando un agonista activa el receptor [1,2]. Según la segunda teoría, rimonabant podría disminuir el apetito, producir hipertermia y excitación motora, tal como se ha observado con las anfetaminas.

El rimonabant se estudió primero para el tratamiento de los problemas sicóticos pero en los ensayos clínicos con pacientes esquizofrénicos no mostró efectos [1], y luego para el tratamiento de la obesidad y el tabaquismo. Los estudios en animales indican que puede aumentar el riesgo de sufrir problemas neuropsicológicos, efectos en la temperatura corporal, la presión arterial y el pulso, e hiperalgesia.

La evaluación de rimonabant de la primavera de 2004 se basa en los resultados de cuatro ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes con sobrepeso (estudios RIO), tres de los cuales se han publicado [1, 5-9]; y tres ensayos clínicos controlados con placebo para ayudar a dejar el tabaco (ensayos STRATUS) [1,10]. No encontramos ningún estudio comparando el rimonabant con orlistat [11].

3-4 Kg de pérdida de peso al año de tratamiento

En los cuatro ensayos clínicos se evaluaron dos dosis de rimonabant (5 y 20 mg diarios) en pacientes en dieta hipocalórica. Dos ensayos se hicieron en pacientes obesos, uno en pacientes obesos con hiperlipidemia, y uno en pacientes diabéticos tipo 2.

Al cabo de un año, los pacientes en el grupo placebo habían perdido solo 2 Kg, lo que sugiere que no siguieron bien la dieta; y los pacientes tratados con 5 mg de rimonabant perdieron 1,5 Kg adicionales, y los tratados con 20 mg perdieron de 4 a 5 Kg adicionales. Esta pérdida de peso ocurrió de forma gradual y principalmente durante el primer semestre de tratamiento.

Sin pérdida de peso después del primer año

En uno de los ensayos clínicos, al año de tratamiento, los pacientes se volvieron a dividir en grupos: los del grupo placebo siguieron recibiendo placebo, mientras que los pacientes que recibían rimonabant siguieron el tratamiento a la misma dosis o se incluyeron en el grupo placebo. Los pacientes que siguieron el tratamiento con rimonabant mantuvieron el peso que habían alcanzado al final del primer año sin perder peso adicional. Los que pasaron de recibir 20 mg diarios de rimonabant a recibir el placebo fueron gradualmente recuperando el peso que habían perdido en el año anterior, y a los nueve meses sin tratamiento lo habían recuperado todo [5].

Efectos bioquímicos

Los pacientes tratados con 20 mg diarios experimentaron una ligera mejoría de su perfil de lípidos (aumento moderado de HDL, reducción de triglicéridos, sin efecto en las LDL), y los pacientes diabéticos mejoraron ligeramente su control de la glicemia (reducción de HbA1c de 0,7% en términos absolutos). El HDL siguió aumentando en los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con rimonabant durante el segundo año.

En tres de los ensayos el rimonabant no disminuyó la presión sistólica ni la diastólica [5-7, 9]. En el estudio de lípidos RIO, la presión sistólica descendió más en el grupo tratado con 20 mg de rimonabant que en el placebo (-2,1

mmHg versus +0,3 mmHg; $p=0.048$) al igual que la diastólica (-1,7 mmHg versus -0,2 mmHg; $p=0,011$) [8].

En los estudios RIO la tasa de mortalidad fue baja, probablemente porque los pacientes tenían un riesgo cardiovascular bajo, y rimonabant no mostró tener efectos positivos. La frecuencia de problemas cardiovasculares fue baja en los ensayos clínicos, y no se han hecho estudios clínicos para documentar este problema específicamente.

El 40% de los pacientes se retiraron del estudio prematuramente, por razones personales no especificadas o por los efectos adversos, lo que afecta la interpretación de los datos.

De los tres ensayos clínicos con rimonabant para ayudar a dejar de fumar solo se ha publicado un resumen [10]. El ensayo involucró a 787 pacientes, el resumen no menciona cuantos pacientes habían dejado de fumar y el período de seguimiento fue demasiado corto para poder determinar los efectos a largo plazo. Como media, los pacientes con peso normal que recibieron tratamiento con rimonabant no ganaron peso al dejar de fumar, en cambio los que estaban en el grupo placebo ganaron 1 Kg. Los pacientes con sobrepeso tratados con rimonabant perdieron 0,6 Kg mientras que los del grupo placebo ganaron 1,3 Kg.

A principios de 2006 la FDA decidió no aprobar el rimonabant para dejar de fumar, y en abril 2006 la EMEA expresó una opinión positiva para su utilización como coadyuvante en la pérdida de peso pero no para dejar de fumar [14].

Efectos adversos: Ansiedad, depresión, náusea

El 15% de los pacientes tratados con 20 mg de rimonabant dejaron de participar en los ensayos clínicos por presentar efectos adversos, mientras que el 8% en el grupo placebo lo hizo [5, 6, 8]. Los efectos adversos más frecuentes fueron los problemas psiquiátricos (7% de los pacientes tratados con 20 mg de rimonabant y 4% de los incluidos en el grupo placebo); problemas neurológicos (2% versus 1%) y problemas gastrointestinales (2% versus 0%) [5,6, 8].

En tres de los ensayos clínicos hubo mas casos de ansiedad en el grupo tratado con rimonabant que en el placebo (7% vs 3%) ; y el número de casos de insomnio también fue superior (6% vs 3%). En uno de los ensayos se detectó un aumento de la depresión (5,2% con rimonabant versus 3,1% en el placebo) [5].

Se informó de mayor incidencia de mareos en el grupo tratado con rimonabant (8% vs 5%) [5, 6, 8, 9] y también de mayor frecuencia de náusea (12% vs 4%) [5, 6, 8, 9] y de diarrea (7% vs 5%) [5, 8, 9].

Se desconoce si el rimonabant puede provocar esclerosis múltiple, hiperalgesia, o si tiene efectos sobre el sistema cardiovascular. Hasta ahora son muy pocos los pacientes (500) que han tomado este medicamento por más de dos años, por lo que se desconocen sus efectos a largo plazo.

Tampoco se han estudiado las interacciones con otros medicamentos, ni el efecto en mujeres embarazadas.

En la práctica

Prescribirle opina que rimonabant no debe utilizarse hasta que se compruebe que reduce la mortalidad y la morbilidad, y que es seguro cuando se utiliza a largo plazo. Su efecto en la pérdida de peso es limitado (semejante al que se consigue con orlistat) y los efectos adversos, especialmente de largo plazo no están bien documentados. El tratamiento de la obesidad en adultos debe consistir en una dieta hipocalórica y en ejercicio físico moderado. Si se necesita un fármaco es preferible utilizar orlistat porque no parece tener efectos neurológicos y se ha utilizado durante un periodo de tiempo más largo.

Los beneficios de rimonabant contrastan con la publicidad que se ha hecho de este medicamento para el tratamiento de la obesidad, del síndrome metabólico y de la dependencia de la nicotina.

Nota del editor:

Ver “Rimonabant: Falta de información en el prospecto. Argentina”, en la Sección Adverten de este número del Boletín Fármacos.

Referencias:

1. “Rimonabant”. Website www.iddb.com consultado el 1 marzo de 2006.
2. Di Marzo V et al. “The endocannabinoid system and its therapeutic exploitation” *Nat Rev Drug Discov* 2004;3: 771-784.
3. Howlett AC “The cannabinoid receptors” *Prostaglandins Lipid Mediat* 2002; 68-69: 619-631.
4. Cohen C et al. “S 141716, on central cannabinoid (CBI) receptor antagonist, blocks the motivational and dopamine-releasing effects of nicotine in rats” *Behav Pharmacol* 2002;3: 451-463.
5. Pi-Sunyer FX et al. “Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients” *JAMA* 2006;295(7): 761-775 + erratum (11): 1252.
6. Van Gaal LF et al. “Effects of the cannabinoid-1-receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: I-year experience from the RIO-Europe study” *Lancet* 2005;365: 1389-1397 + erratum (9483): 370.
7. “Effect of rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk” (letters) *Lancet* 2005;366: 367-370.
8. Desprès JP et al. “Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidemia” *N Engl J Med* 2005; 353 (20): 2121-2134.
9. Scheen A “Communiqué de presse: une étude avec le rimonabant montre une amélioration significative de l'HbA1c et des facteurs de risque cardiometabolique chez les patients diabétiques de type 2” 12 June 2005: 4 pages.

10. Kimmon D “Data shows new drug, rimonabant, helps smokers quit while limiting post cessation weight gain” 9 March 2004: 5 pages.
11. Prescrire Editorial Staff “Orlistat” *Prescrire Int* 2002;11(57): 10-12.
12. Prescrire Editorial Staff “Sibutramine” *Prescrire Int* 2001;10(55): 140-145.
13. Sanofi Aventis “Sanofi Aventis reçoit de la FDA une « approvable letter » pour le rimonabant dans la prise en charge de l'obésité et une « non approvable letter » dans le sevrage tabagique” 17 febrero de 2006: 1 página.
14. European Medicines Agency “Committee for medicinal products for human use - Summary of positive opinion for Acomplia” 27 de abril de 2006. Website <http://www.emea.eu.int> consultado el 28 de abril de 2006.
15. U.S. National Institutes of Health “Information on clinical trials and human research studies”
16. Website clinicaltrials.gov consultado el 11 marzo 2006.

Rimonabant: Falta de información en el prospecto. Argentina

Caffaratti M, Lascano V y Briñón MC - Centro de Información sobre Medicamentos (CIME), Universidad Nacional de Córdoba

Según la información difundida por los fabricantes de rimonabant (Acomplia) en la Unión Europea, este medicamento no está recomendado en menores de 18 años. Sin embargo, como se puede ver abajo esta advertencia no figura en el prospecto de rimonabant (Acomplia) difundido en Argentina.

Referencias:

- The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Acomplia. Resumen de las características del producto (on-line) Londres. Reino Unido. Acceso: 16/11/06. Disponible en: <http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acomplia/H-666-PI-es.pdf>
- Sanofi Aventis. Prospecto Acomplia (on-line). Acceso: 9/02/07. Disponible en: http://ar.sanofi-aventis.com/productos/Prospecto_Acomplia.pdf

El prospecto en Argentina dice:

En junio de 2006, la EMEA (Agencia Europea para la Evaluación de productos medicinales) autorizó la comercialización de rimonabant para el tratamiento adyuvante de la obesidad, en combinación con una dieta hipocalórica y ejercicio físico.

En 4 ensayos clínicos en unos 6.500 pacientes obesos el rimonabant (20 mg al día) junto con dieta hipocalórica, redujo 4 a 5 kg más el peso que el placebo tras un año de tratamiento.

Rimonabant está indicado para el tratamiento de pacientes con las siguientes características:

- obesos (IMC \geq 30 kg/m²) o
- pacientes con sobrepeso (IMC > 27 kg/m²) con factor(es) de riesgo asociados, como la diabetes tipo 2 o dislipemia.

Rimonabant es un antagonista selectivo del receptor cannabinoide de tipo 1 (CB1). Actúa bloqueando estos receptores que se encuentran en el sistema nervioso, y forman parte del sistema utilizado por el cuerpo para controlar la ingesta de alimento.

Para asegurar que este medicamento se utilice en pacientes que lo necesiten por razones sanitarias y no cosméticas, los laboratorios farmacéuticos que comercializan *rimonabant*, implementarán en Europa un programa educativo, con el fin de proveer información apropiada sobre el uso de *rimonabant* en embarazo, lactancia, pacientes afro-americanos, pacientes con deterioro renal o hepático y con el uso concomitante de antidepresivos o inhibidores del CYP3A4.

Información sobre aspectos de seguridad de rimonabant

- Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad al principio activo
- Lactancia (según estudios en animales, rimonabant ha sido detectado en la leche materna y puede inhibir el reflejo de succión. No se conoce aún si rimonabant es excretado en la leche materna humana).

- Precauciones y Advertencias especiales:

- Rimonabant se metaboliza a través del hígado, por lo que se aconseja precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada. No se ha estudiado la farmacocinética y la seguridad de rimonabant en pacientes con insuficiencia hepática grave; no se recomienda su uso en estos pacientes.
- Existen datos limitados en pacientes con insuficiencia renal moderada y no existen datos en pacientes con insuficiencia renal grave. Rimonabant no debe utilizarse en pacientes con insuficiencia renal grave.
- No debe ser administrado en pacientes con enfermedades psiquiátricas serias mal controladas, tales como depresión mayor.
- Se han informado casos de desórdenes depresivos en pacientes tratados con 20mg de rimonabant.
- Se debe tener precaución cuando se toma rimonabant con otros medicamentos, entre ellos ketoconazol e itraconazol (antifúngicos), ritonavir (antiviral), telitromicina y claritromicina (antibióticos) y nefazodona (antidepresivo).
- No recomendado en menores de 18 años, rimonabant no ha sido estudiado en este grupo de pacientes.
- Usar con precaución en mayores de 75 años.
- Usar con precaución en pacientes epilépticos.
- Los pacientes deben ser instruidos para no aumentar la dosis recomendada por el médico.
- No se ha estudiado el uso de *rimonabant* en pacientes con reciente infarto de miocardio o ACV (accidente cerebro-vascular)

- Uso en embarazo:

No existen estudios adecuados o bien controlados en mujeres embarazadas. Los estudios en animales de experimentación sugieren posibles efectos nocivos para el desarrollo embrional o fetal. El riesgo potencial en seres humanos es desconocido, por lo tanto no se recomienda el uso de rimonabant en el embarazo. Las pacientes deben informar a su médico en caso de quedar embarazadas durante el tratamiento con rimonabant.

- Efectos adversos:

Las reacciones adversas más características son:

- *Muy frecuentes* ($\geq 10\%$): Infección del tracto respiratorio superior; náuseas.
- *Frecuentes* (≥ 1 a $<10\%$): gastroenteritis viral; trastornos depresivos; cambios de humor con síntomas depresivos; ansiedad; irritabilidad; nerviosismo; trastornos del sueño; insomnio; parasomnia; pérdida de memoria; mareo; hipoestesia; ciática; sofoco; diarrea; vómitos; prurito; hiperhidrosis; tendinitis; calambres musculares; espasmos musculares; astenia/fatiga; gripe; caída; sobrecarga en articulaciones; contusión.
- *Poco frecuentes* ($\geq 0,1$ a $<1\%$): síntomas de pánico; cólera; disforia; trastorno emocional; letargo; hipo; sudores nocturnos.
- *Raras* ($\geq 0,01$ a $<0,1\%$): alucinaciones.

- Interacciones:

Rimonabant es metabolizado por el citocromo CYP3A y la amidohidrolasa (predominantemente hepática). La administración concomitante de inhibidores del citocromo CYP3A4 aumenta los niveles séricos de rimonabant (ej: ketoconazol, itraconazol, ritonavir, telitromicina, claritromicina, nefazodona).

Por otro lado la administración concomitante con inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan) no ha sido estudiada, pero se espera que el uso concomitante con estos inductores reduzcan las concentraciones plasmáticas de rimonabant y den como resultado baja eficacia.

La co-administración de orlistat, etanol, o lorazepan no tienen efecto significativo en los niveles plasmáticos de rimonabant.

Farmacovigilancia

La seguridad y eficacia de rimonabant no han sido evaluadas en pacientes más allá de los 2 años de tratamiento. Dado que rimonabant es un medicamento de reciente introducción al mercado, se recuerda que es importante notificar todas las sospechas de reacciones adversas de este medicamento.

Nota:

Si desea más información sobre rimonabant puede solicitarlo al Centro de Información sobre Medicamentos (CIME) de la Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba. Dirección de correo electrónico: cimecord@fcq.unc.edu.ar

Sitio Web: <http://www.fcq.unc.edu.ar/cime>. Teléfono: 0351-4334268

Referencias:

1. Acompla Summaries of product characteristics (SPCS) Acceso: 9/11/06. Disponible en: <http://emc.medicines.org.uk/emc/assets/c/html/displaydoc.asp?documentid=18283>
2. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Acompla Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) (on-line) Londres. Reino Unido. Acceso: 9/11/06. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>
3. Rimonabant. Obésité: quelques kilos en moins mais trop d'inconnues. Prescrire 2006;26(273):405-9. Acceso: 9/11/06. Disponible en: <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/distrib.asp>
4. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Acompla. Resumen de las características del producto (on-line) Londres. Reino Unido. Acceso: 16/11/06. Disponible en <http://emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompla/H-666-PI-es.pdf>

Rasagilina: Un “me too” para el Parkinson

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(273): 413-1/413-4.

Para el tratamiento de la enfermedad del Parkinson, el rasagilina como tratamiento único (en las fases iniciales de la enfermedad) o combinado con levodopa, no aporta beneficios ni en términos de eficacia ni de tolerabilidad. Es preferible seguir utilizando uno de los antiparkinsonianos con los que se tiene mayor experiencia, que exponer al paciente a medicamentos que no ofrecen ventajas terapéuticas.

La levodopa es la base del tratamiento del Parkinson. Durante la fase inicial de la enfermedad la monoterapia con bromocriptina, un agonista de la dopamina, puede ser útil, y es el tratamiento estándar para posponer la utilización de levodopa en pacientes jóvenes. La bromocriptina también se utiliza en combinación con levodopa, cuando la enfermedad está más avanzada y la levodopa sola deja de ser efectiva.

La selegilina fue el primer inhibidor de la MAO de tipo B (IMAO) que se comercializó en Francia para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Los datos de la evaluación incluyen un ensayo clínico en el que se documentó un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con selegilina, quizás por sus efectos adversos sobre el sistema cardiovascular (parte de la selegilina se transforma en amfetamina).

La rasagilina es el segundo IMAO tipo B que ha obtenido el permiso de comercialización para el tratamiento del Parkinson (Azilect, Teva, por el procedimiento centralizado).

En un ensayo clínico controlado de doble ciego que incluyó a 404 pacientes con diagnóstico reciente de Parkinson, la rasagilina tuvo un impacto limitado en la sintomatología, y durante los seis meses que duró el ensayo clínico no redujo el número de pacientes que requirieron empezar tratamiento con levodopa.

Un ensayo clínico de doble ciego que involucró a 687 pacientes que experimentaban períodos de inmovilidad documentó que la rasagilina reducía los períodos de inmovilidad en 0,8 horas al día, es decir no es más eficaz que entacapona, el único fármaco con el que se ha comparado la rasagilina.

Entre los efectos adversos de la rasagilina se incluyen los efectos adversos de otros anti-parkinsonianos, incluyendo los trastornos neuropsicológicos (depresión, mareos, disquinesia), y problemas cardiovasculares (angina, hipotensión postural). Algunos informes de caso sugieren un posible aumento del riesgo de melanoma en los pacientes tratados con rasagilina.

Los IMAOs se asocian a riesgos de interacciones medicamentosas clínicamente importantes como el síndrome de la serotonina y los episodios de hipertensión, cuando se combinan con ciertos antidepresivos. La rasagilina puede tener efectos similares.

En la práctica la rasagilina no ofrece nada nuevo a los pacientes con enfermedad de Parkinson.

Risperidona y manía: Ensayos no éticos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(274): 498.

El tratamiento de elección para la manía es el litio [1]. Cuando los síntomas sicóticos o de agitación persisten se puede añadir un neuroléptico, la clorpromazina y el haloperidol son los que están mejor estudiados. En Francia, el prospecto de la olanzapina menciona que también se puede utilizar para tratar las fases de manía, pero no es más efectiva que el haloperidol [2].

Las compañías farmacéuticas con frecuencia y de forma agresiva buscan nuevas indicaciones para los neurolépticos, por lo que no ha de extrañar que en el prospecto de la risperidona se diga que también es útil para el tratamiento de las fases de manía.

Lo que sorprende más es la evaluación clínica que se ha hecho de la risperidona para justificar esta indicación. Se incluyeron tres ensayos clínicos; dos de ellos involucraron a 259 y 290 pacientes que recibieron tratamiento durante tres semanas con risperidona (de 1 a 6 mg al día) o placebo, y otro de 438 pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento con risperidona, haloperidol (4 a 12 mg diarios) o placebo [3]. Además hay otros dos ensayos clínicos de tres semanas de duración que involucraron a pacientes tratados con estabilizadores del ánimo (litio, ácido valproico o

carbamazepina); un ensayo incluyó a 157 pacientes que recibieron tratamiento con risperidona (1 a 6 mg diarios) o placebo durante tres semanas; y el otro incluyó a 180 pacientes que recibieron tratamiento con risperidona, haloperidol o placebo [3-5].

Desde el punto de vista ético es difícil justificar la administración de placebo a pacientes en fase de manía, dada la severidad del problema y la disponibilidad de otros neurolépticos más antiguos.

Los resultados de estos ensayos eran predecibles. A las tres semanas de tratamiento entre el 20 y 24% de los pacientes tratados con placebo entraron en remisión, mientras que en el grupo que recibió risperidona entre 38 y 53% de los pacientes entraron en remisión (una diferencia estadísticamente significativa). Contrastando con esto, la evaluación que hizo la agencia reguladora francesa, y que está a disposición del público, dijo: “no se ha demostrado el valor de combinar la risperidona con un estabilizador del ánimo” y “todavía no se ha documentado si su eficacia dura más de 12 semanas, ni que la risperidona no sea inferior al haloperidol” [3].

En cuanto a efectos secundarios el informe de la agencia reguladora francesa dijo que el 19,4% de los pacientes tratados con risperidona y el 40,3% de los pacientes tratados con haloperidol (8 mg diarios) presentaron síntomas extrapiramidales. Sin embargo la risperidona también tiene los efectos adversos de otros neurolépticos, y durante los ensayos clínicos se informó de un caso de síndrome neuroléptico maligno en un paciente en fase de manía [3]. La risperidona también ocasiona aumento de peso, a veces importante, durante los primeros meses de tratamiento [6-8].

La decisión de ampliar las indicaciones de la risperidona para incluir el tratamiento de fases de manía no representa una mejoría del cuidado de los pacientes. Los únicos que se benefician son los productores del fármaco y, una vez más, la agencia francesa no ha exigido que se presente evidencia convincente antes de otorgar el permiso de comercialización. ¿Qué se puede decir de los que inscribieron a pacientes en ensayos clínicos que incluían un grupo placebo, y que estaban negando tratamiento eficaz a pacientes que se hubieran podido beneficiar durante la fase aguda de la manía?

El Comité de Transparencia Francés emitió su opinión el 12 de abril de 2006 y dijo “la risperidona no significa un avance para los tratamientos disponibles en el manejo de los episodios agudos, moderados y severos, de manía.” [9]

Referencias:

1. Prescrire Editorial Board “Le traitement médicamenteux des épisodes maniaques” *Rev Prescrire* 2003;23(244): 778.
2. Prescrire Editorial Staff “Olanzapine” *Prescrire Int* 2004;23(70): 45-47.
3. Afssaps “Rapport public d'évaluation – Risperdal, comprimés pelliculés sécables, orodispersibles et solution buvable” junio de 2005: 6 pág.

4. Yatham LN et al. "Mood stabilisers plus risperidone or placebo in the treatment of acute mania" *Br J Psychiatry* 2003;182: 141-147.
5. Sachs GS et al. "Combination of a mood stabilizer with risperidone or haloperidol for treatment of acute mania; a double-blind placebo-controlled comparison of efficacy and safety" *Am J Psychiatry* 2002;159(7): 1146-1154+ (letters) 161 (11): 2139-2140.
6. Prescrire Editorial Staff "Risperidone" *Prescrire Int* 1997;6(27): 2-4.
7. Prescrire Editorial Staff "Risperidone" *Prescrire Int* 2005;14(77): 99.
8. Prescrire Rédaction "risperidone - Risperdal°, Risperdaloro°. Troubles du comportement chez les enfants avec retard mental et autisme: pas de progrès" 2006;26(268): 6.
9. HAS - Commission de la transparence " Avis - Risperdal comprimés et solution buvable" 12 de abril de 2006: 9 pág.

Suplementos de hierro y malaria

Traducido y resumido por Boletín Fármacos *Rev Prescrire* 2006;26(275):612-614.

La anemia es muy frecuente entre los niños africanos y se debe a deficiencia nutricional y a la malaria. Los suplementos de hierro y ácido fólico se han recomendado en áreas donde la malaria es endémica. Los ensayos clínicos han demostrado que los suplementos controlan la anemia y mejoran el desarrollo infantil de los niños que tienen deficiencias nutricionales, pero su impacto en la severidad de la malaria es controversial [1].

En estudio de asignación aleatoria controlado con placebo que incluyó a 24.000 niños de menos de tres años comparó el impacto de suplementar con hierro (12,5 mg/día) y ácido fólico (50 µg diarios) de Zanzibar. Se había programado hacer el seguimiento a los 48 meses pero el estudio se interrumpió a los 18 al presentarse efectos adversos. Para ese momento se habían inscrito 16.000 niños como casos y 8.000 estaban en el grupo control.

La medida de impacto era la muerte o la hospitalización. A los 18 meses el 14% de los niños del grupo que estaba recibiendo el suplemento habían alcanzado ese punto, y en el grupo control 11% lo habían hecho. Sin embargo, en el subgrupo de niños que presentaban anemia al iniciar el estudio, solo el 7% habían muerto o habían requerido hospitalización.

En presencia de estos resultados se recomienda suplementar la dieta de los niños anémicos [2].

Otras cosas que se pueden aprender de este ensayo es que el balance riesgo-beneficio de un medicamento no debe establecerse en base a medidas intermedias (en ese caso los niveles de hemoglobina) sino que hay que utilizar indicadores de importancia clínica.

Los suplementos de hierro no están libres de riesgos.

Referencias:

1. Sazanal S et al. "Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community- based, randomised, placebo-controlled trial" *Lancet* 2006;367: 133-143.
2. English M et Snow RW "Iron and folic acid supplementation and malaria risk" *Lancet* 2006;367: 90-91.
3. Prescrire Editorial Staff "Iron: fatal intoxication" *Prescrire Int* 2003;12(65): 102-102.

Tiotropio: Otro "me too"

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev. Prescrire* 2006;26(273):405-409.

En los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tiotropio tiene más efectos adversos que otros broncodilatadores con los que se ha comparado, y no ha demostrado ser más efectivo. Ipratropio parece ser el tratamiento de elección para los pacientes que necesitan un antimuscarínico en forma inhalada.

El uso crónico de broncodilatadores muscarínicos tiene poco efecto en la disnea del ejercicio de los pacientes con enfermedad obstructiva crónica (EPOC). Cada inhalación mejora el volumen de espiración forzada (FEV1) durante unas horas, pero no atrasa el deterioro de la función pulmonar.

La evaluación clínica se basa en ensayos clínicos contra placebo, ipratropio y salmeterol (un beta -2 estimulante de larga duración). Los resultados son difíciles de interpretar porque se utilizan múltiples medidas de impacto y porque hay contradicciones en los informes que se han publicado.

No hay evidencia de que el efecto broncodilatador de tiotropio a medio plazo (6-12 meses), según los valores de la FEV1, sea diferente al del ipratropio o salmeterol; tampoco es más eficaz en reducir la frecuencia de exacerbaciones o de admisiones hospitalarias, y parece producir más efectos adversos (boca seca) que los otros.

La ventaja es que el tiotropio solo se administra una vez al día pero existe el peligro de que por ser de efectividad limitada los pacientes lo utilicen con mayor frecuencia y presenten más efectos adversos.

Tramadol: Las reacciones tras discontinuar el tratamiento pueden ser más graves de lo que se había pensado. Suecia

Traducido por Boletín Fármacos de: Tramadol withdrawal reactions may be a bigger problem than previously thought Sweden, *WHO Pharmaceuticals Newsletter* 2007;1(1).

La base de datos de reacciones adversas sueca, SWEDIS, recopiló entre 1996 y 2005 71 notificaciones de síntomas de abstinencia tras discontinuar el tratamiento con tramadol; 25 de las cuales también fueron clasificadas como de dependencia, habituación o tolerancia creciente. La duración del tratamiento en las 71 notificaciones osciló entre una semana y más de tres años, en dosis de 50–2000 mg, indicando que se notificaron síntomas de retiro en pacientes tratados con dosis entre bajas y normales, y después de períodos de tratamiento menores de 6 meses.

Algunos de los síntomas notificados como consecuencia del retiro del tramadol fueron similares a los observados tras la retirada de opioides, incluyendo náuseas, dolor, temblor, trastornos del sueño y sudoración. También se notificaron otros síntomas atípicos como ansiedad, alucinaciones, calambres musculares, nerviosismo, parestesias y temblor. Según la Agencia de Productos Médicos de Suecia, algunas de estas notificaciones pueden conllevar un riesgo de dependencia y abuso con tramadol, e incluso el uso a corto plazo puede producir síntomas de abstinencia en ausencia de una eliminación lenta. Se recuerda a los médicos el riesgo de padecer reacciones de retiro y/o riesgo de dependencia asociado a tramadol.

La base de datos de la OMS registra 648 informes de síndrome de abstinencia desde 1990

Referencia:

The Swedish Medical Products Agency Information Bulletin, 14 de noviembre de 2006. Disponible en: www.lakemedelsverket.se

Vacunas pediátricas contra el neumococo

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(274):509-515.

En pediatría, las infecciones más invasivas por neumococo ocurren antes de los dos años [1]. Estas infecciones con frecuencia son bacteriemias sin un foco de infección claro, y a veces provocan neumonía o meningitis [1,2].

La tasa de mortalidad de este tipo de infecciones está entre 1-6%, dependiendo del estudio y del estado de salud de los participantes en el estudio [1]. En el caso de las meningitis por meningococo la mortalidad oscila entre el 8 y el 15%, y con frecuencia quedan secuelas como discapacidad mental (17% de los casos), epilepsia (14%), sordera (28%), espasticidad o paresia (12%). Algunos niños pueden sufrir más de una secuela [1].

La vacuna heptavalente contra el neumococo se empezó a comercializar en Francia en 2001 para prevenir la infección invasiva por neumococo en niños menores de 2 años. La vacuna protege contra siete grupos de neumococo que son los que ocasionaban el 85% de las infecciones invasivas por neumococo en EE.UU. antes de generalizarse la vacuna [2].

Evaluación inicial de la vacuna

La vacuna es inmunogénica a partir de los dos meses. La evaluación inicial se realizó en California e involucró a 38.000 niños. A los dos años, entre el grupo de los que no habían recibido la vacuna, la incidencia anual de infecciones invasivas por neumococo (principalmente bacteriemia) fue de 145 por 100.000 niños. La vacuna previno una infección por cada 380 niños y la reducción relativa del riesgo de infecciones invasivas por los neumococos contra los que protegía la vacuna fue de un 80 a un 99% (95% de IC) [3,4].

Las reacciones adversas más frecuentes fueron en el lugar de la inyección (alteración de la movilidad por el dolor, en un 3-19% de los casos), y una reacción sistémica con fiebre [4].

En el 2000, en EE.UU. se tomó la decisión de vacunar a todos los menores de dos años [2], mientras que en Europa se optó por vacunar a los grupos de alto riesgo [5].

La evaluación de la vacuna heptavalente que se realizó en el 2001 dejó algunas preguntas sin respuesta, incluyendo el nivel de concordancia entre los serotipos de neumococo que ocasionan las infecciones invasivas en EE.UU. y en Europa; la posibilidad de que los serotipos que ocasionan las infecciones invasivas cambiasen; la eficacia de la vacuna en los niños de mayor riesgo, y la posibilidad de reacciones adversas raras.

Las infecciones por neumococo en Francia

En los últimos años ha mejorado el seguimiento de las infecciones invasivas por neumococo que ocurren en Francia. Antes de que se aprobase la vacuna, en Francia se daban 50 casos de infección invasiva por neumococo por cada 100.000 niños menores de un año, unas 18 por 100.000 en niños entre 1 y 4 años de edad, y menos de 5 por 100.000 en niños más mayores [6]. Lo que corresponde a 400 casos en menores de 1 año y 450 en niños de 1-4 años, y la mayoría de ellos requerían hospitalización [6].

Los serotipos que se incluyen en la vacuna son los responsables del 75% de los casos de meningitis en Francia. Un estudio que incluyó al 90% de las unidades de pediatría de los hospitales de París documentó que entre 1996 y el 2000 se dieron 30 muertes por infección invasiva por neumococo [7]. Entre los niños de 2 y 24 meses la tasa anual de mortalidad fue de 0,9 por 100.000; la mitad de las muertes ocurrieron en niños de menos de 18 meses. Si extrapolamos estos datos para toda Francia, se darían 13 muertes anuales por neumococo entre los niños de 2 a 24 meses.

Se estima que la tasa anual de meningitis por neumococo en Francia en niños menores de dos años es de 145, y que la incidencia más alta se da en niños de cinco meses [8,9]

Entre 2001-2003, el 65% de las infecciones por neumococo en 252 niños menores de dos años se debieron a neumococos cuyo serotipo está incluido en la vacuna heptavalente, y otro 15% tenían serotipos parecidos [10]. En 2003, se amplió la cobertura de la vacuna y los observatorios regionales reportaron frecuencias más bajas de

los serotipos para los que cubría la vacuna [11]. No se puede decir si esta tendencia se debe a la vacuna o a fluctuaciones anuales.

Ensayos recientes en poblaciones con incidencia elevada
Desde el 2001 se han hecho cuatro ensayos clínicos de doble ciego para documentar el efecto preventivo de la vacuna neumocócica en la población pediátrica en poblaciones con una incidencia relativamente alta de infección neumocócica, especialmente entre los pobres [12-16]. La mayoría de los ensayos utilizaron una vacuna con 9 serotipos, que contiene una concentración más elevada del serotipo 6B que es el responsable del 18% de las infecciones invasivas por neumococo en Francia [12-12,16-18].

Un ensayo clínico en 8000 niños que vivían en reservas indias en EE.UU. dio resultados parecidos a los del estudio de California y no proporcionó ningún elemento adicional para justificar la vacunación [15].

Un estudio de casos y controles con 17.000 niños de seis meses a un año de edad en Gambia documentó que las infecciones invasivas por neumococo eran menos frecuentes en la población vacunada, y que había reducciones estadísticamente significativas en la tasa de mortalidad anual (25 por 1000 en los vacunados y 30 por 1000 en el grupo placebo), en la incidencia de infecciones invasivas (-2 por 1000), y en la incidencia de neumonía documentada por rayos X (-7 por 1000) [16].

En Sudáfrica se realizó un estudio parecido con 40.000 niños donde se documentó una incidencia parecida de infecciones invasivas sin que hubiera un impacto estadísticamente significativo en la mortalidad; sin embargo, la tasa de mortalidad –incluyendo en el grupo placebo– fue mucho más baja que en el estudio realizado en Gambia (11,4 por 1000 vs 12,1 por 1000 en el grupo placebo) [14].

En un estudio en que se dio seguimiento a 262 niños israelíes durante más de dos años, la vacunación con neumococo redujo el uso de antibióticos entre los niños vacunados y la tasa de neumococos faríngeos de los serotipos incluidos en la vacuna en sus hermanos más pequeños [13].

Una revisión sistemática y un metanálisis que llevo a cabo la Colaboración Cochrane incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorios para medir la eficacia de la vacuna en la neumonía clínica o radiológica [18]. En estos ensayos el riesgo de infección invasiva por neumococo se redujo entre el 73 y el 94% para los serotipos incluidos en la vacuna, y en un 46% y 79% cuando se incluyen todos los serotipos [18]. La reducción en neumonía documentada por radiología se redujo en un 11 a 31% (IC de 95%) [18].

Beneficios para los no vacunados

En ocho regiones de EE.UU. se da seguimiento a las infecciones invasivas por neumococo, y los datos epidemiológicos confirman los beneficios para los no vacunados [19].

Desde que se introdujo la vacuna heptavalente en EE.UU. y después de haber vacunado a dos terceras partes de los niños, la incidencia de infecciones invasivas por neumococo en menores de cinco años se ha reducido de 95 por 100.000 en 1998-1999 a 24 por 100.000 en 2002-2003 [17,20,21].

El análisis de los certificados de defunción documentó una reducción del 60% de la mortalidad por infección invasiva por neumococo en menores de 2 años a partir del 2000, de 0,85 por 100.000 antes de 1999 a 0,35 por 100.000 en el 2001; y la mortalidad por meningitis neumocócica se redujo de 0,60 a 0,20 por 100.000 [22].

La base de datos de Kaiser Permanente, una de las aseguradoras más grandes, también confirma que las infecciones invasivas por los serotipos contra los que protege la vacuna han prácticamente desaparecido [23], y no ha habido un aumento concomitante de infecciones por los neumococos contra los que no protege la vacuna. Sin embargo, otros estudios de caso han documentado un aumento la incidencia de infecciones invasivas por serotipos de neumococo que no están incluidos en la vacuna que empieza a los tres años de generalizarse el uso de la vacuna, incluyendo un aumento de los empiemas [24,25].

En Francia se documentó una disminución de las meningitis por neumococo en el 2004, pero esta tendencia tiene que confirmarse [26].

Efecto en los niños y adultos no vacunados

Según Kaiser Permanente, la incidencia de infecciones invasivas por neumococo también se redujo en los mayores de 5 años, de 11,4 por 100.000 en 1995-2000 a 8,5 por 100.000 en el 2002-2003 ($p < 0.0001$) [23]. Según los datos de Kaiser y de Medicare esta reducción fue mayor entre los mayores de 50 años. Entre los de 65 años y más la incidencia anual fue de 60,1 por 100.000 en 1998-1999, y de 41,7 por 100.000 en el 2003 [23,27].

Esta reducción se ha observado en las infecciones por los serotipos incluidos en la vacuna. Se ha observado un ligero aumento de la incidencia de infecciones invasivas por los serotipos no cubiertos por la vacuna en las poblaciones de 50 a 64 años, de 3 casos por 100.000 en 1998-1999 a 4,7 por 100.000 en 2002-2003 ($p < 0.001$).

Entre los posibles sesgos se incluye: episodios menos severos de influenza durante los inviernos posteriores al lanzamiento de la vacuna en los niños; y modificaciones en el contenido de los polisacáridos de la vacuna 23-valente, pero ninguno de estos factores explicaría los cambios epidemiológicos observados entre los no vacunados y con la población adulta [28].

Pocos estudios en niños de alto riesgo

Se han realizado pocos estudios en niños con enfermedades crónicas (incluyendo anemia drepanocítica, asplenia, infección por VIH, insuficiencia cardíaca o renal, inmunodeficiencias, síndrome nefrótico etc.) [29] que aumentan el riesgo de infección por neumococo. La mayoría son estudios retrospectivos en subgrupos; por ejemplo, para

estudiar el valor preventivo de la vacuna 9-valente en niños VIH positivos [14]; o la eficacia de la heptavalente en niños de bajo peso al nacer (<2.500 gramos) o de edad gestacional inferior a las 38 semanas [30].

Impacto en la resistencia a antibióticos

Los datos estadounidenses sugieren que los serotipos de neumococos que han demostrado tener una disminución de la sensibilidad a la penicilina están cubiertos por la vacuna pentavalente [4]. Se dice que la vacuna ayuda a controlar el desarrollo de resistencia a los antibióticos.

En EE.UU. la proporción de neumococos que ocasionan infecciones invasivas y que in vitro son sensibles a la penicilina decayó entre 1999 y 2004 y anteriormente había estado aumentando; sin embargo no hay evidencia de que hay disminuido la mortalidad por infección invasiva [23,25,31,32].

Otitis

El impacto de la vacuna en las otitis fue en el mínimo, quizás porque la vacuna no incluye la mayoría de serotipos que ocasionan el mayor número de otitis [3,33-36].

Efectos adversos

Son muy parecidos a los de otras vacunas: fiebre, eritema, urticaria, dolor en el lugar de la inyección, infección local y en algunos casos agitación [37]. La alergia puede ser severa en uno de cada 500.000 niños que recibe la vacuna. En el estudio que se realizó en Sudáfrica, se documentaron más casos de asma entre la población vacunada (0,30% vs 0,17%, $p=0,0009$). En Francia, la incidencia de efectos adversos severos a la vacuna heptavalente, según el informe de la red de farmacovigilancia, fue de 5.5 por 100.000, y según una encuesta a los pediatras (tasa de respuesta de 14%) de 10 por 100.000. Entre los efectos adversos que se informaron figura: hipertonía, llanto anormal, edema hemorrágico agudo, púrpura vascular, eritrosis palmoplantar, eczema, absceso, celulitis, y síndrome de Kawasaki [39].

Recomendaciones

EE.UU., Canadá y Australia recomiendan vacunar rutinariamente a los niños con la vacuna heptavalente (5, 40-42). Esta es la conducta que recomiendan también varios países europeos. En Francia, al principio se recomendaba vacunar a los niños menores de dos años de alto riesgo, pero desde julio de 2006 se ha generalizado a todos los niños [43].

En Suecia se recomienda vacunar a los niños en riesgo, a los que tienen malformaciones de la base del cráneo, a los que nacieron con un peso inferior a 1,5 kg y con menos de 32 semanas de gestación [45,46].

En el Reino Unido inicialmente se recomendó la vacuna para prevenir la recaída en los niños con historia de infección invasiva de neumococo [47].

Hay acuerdo en que la administración de la vacuna debe hacerse entre los 2 y 6 meses de edad. La administración

consiste en tres inyecciones intramusculares separadas por un mes, empezando a los dos meses, y una dosis de recuerdo a los 12 y a los 15 meses de edad. Los niños entre 7 y 11 meses deben recibir dos inyecciones con un intervalo de cuatro semanas y una dosis de recuerdo a los 12 meses (como mínimo 6-8 semanas más tarde). Para los niños mayores de un año se utilizan dos inyecciones con un intervalo de 8 semanas entre las dosis, y no se administra ninguna dosis de recuerdo. Los mayores de dos años solo reciben una inyección, excepto si son de alto riesgo en cuyo caso reciben dos separadas por un período de 8 semanas [42].

El CDC recomienda que, si se administra más de una vacuna a la vez, se aplique en un lugar diferente [42].

Tras cinco años de seguimiento se ha comprobado la seguridad y eficacia de la vacuna heptavalente para prevenir las infecciones invasivas por neumococo. Todavía es demasiado pronto para evaluar la estrategia de vacunar a todos los niños vs la de vacunar solo a los niños de alto riesgo.

Hay que monitorear si hay un aumento de las infecciones por estafilococo dorado.

Referencias:

1. Prescrire Rédaction “Infections invasives a pneumocoque chez l'enfant. Rares mais graves” *Rev Prescrire* 2001;21(221): 648-649.
2. Advisory Committee on Immunization Practices “Preventing pneumococcal disease among infants and young children” *MMWR* 2000;49(RR-9): 1-35.
3. Black S et al. “Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children” *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(3): 187- 195.
4. Prescrire Editorial Staff “7-valent pneumococcal conjugate vaccine” *Prescrire Int* 2002;11(57): 7-10. 5-Pebody RG et al. “Pneumococcal vaccination policy in Europe” *Euro Surveill Mon* 2005;10(9): 174- 178.
5. Réseau Epibac “Surveillance des infections invasives a Haemophilus influenzae, Listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae (B) et Streptococcus pyogenes (A) en France métropolitaine” Institut de veille sanitaire, données épidémiologiques 2003. Website <http://www.invs.sante.fr>, accessed 28 de junio de 2005.
6. Ovetchkine P et al. “Mortalité par infections a Streptococcus pneumoniae chez l' enfant. Étude retrospective sur 5 ans en île-de-France” (abstract), 17av reunión del *Groupe de pathologie infectieuse et tropicale, Societe française de pédiatrie*, Paris 2001: 2 pág
7. Bingen E et al. “Méningites à pneumocoque de l'enfant en France: un âge de survenue aux facteurs de risques médicaux” *Arch Pediatr* 2005;12: 1187- 1189.
8. Perrocheau A et al. “Estimation du nombre total de méningites a pneumocoque de l'enfant par la méthode capture-recapture à 3 sources, France, 2001-2002” *BEH* 2006;(2-3): 16-18.

9. Bingen E et al. "Bacterial meningitis in children: a French prospective study" *Clin Infect Dis* 2005;41: 1059-1063.
10. Maugein J et al. "Observatoires régionaux du pneumocoque: surveillance des sérotypes et de la résistance aux antibiotiques des souches de Streptococcus pneumoniae isolées en France, 2003" *BEH* 2006;(1):6-8.
11. Dagan R et al. "Effect of a conjugate pneumococcal vaccine on the occurrence of respiratory infections and antibiotic use in day-care center attendees" *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(10): 951- 958.
12. Givon-Lavi N et al. "Vaccination of day-care center attendees reduces carriage of Streptococcus pneumoniae among their younger siblings" *Pediatr Infect Dis J* 2003;22(6): 524-531.
13. Klugman KP et al. "A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without mv infection" *N Engl J Med* 2003;349(14): 1341-1348.
14. O'Brien KL et al. "Efficacy and safety of seven-valent conjugate pneumococcal vaccine in American Indian children: group randomised trial" *Lancet* 2003;362: 355-361.
15. Cutts FT et al. "Efficacy of nine-valent pneumococcal conjugate vaccine against pneumonia and invasive pneumococcal disease in The Gambia: randomised, double-blind, placebo-controlled trial" *Lancet* 2005;365: 1139-1146.
16. Georges S et al. "Infections invasives a H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, S. Pneumoniae, S. agalactiae et S. pyogenes en France en 2001-2002" *BEH* 2004;(34): 165-168.
17. Lucero MG et al. "Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and pneumonia with consolidation on x-ray in children under two years of age" (Cochrane Review) (last revision: 2004). In: "The Cochrane library" John Wiley and Sons, Chichester 2005;(2): 77 pág.
18. Lexau CA et al. "Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine" *JAMA* 2005;294(16): 2043-2051.
19. Whitney CG et al. "Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine" *N Eng J Med* 2003;348(18): 1737-1746.
20. Prescrire Rédaction "Vaccination systématique des nourrissons: moins d'infections pneumococciques invasives" *Rev Prescrire* 2003;23(243): 700.
21. Redelings MD et al. "Declining early childhood mortality from invasive pneumococcal disease: the impact of vaccination" (lettres) *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005;159(2): 195-196.
22. Black S et al. "Post-licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente" *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(6): 485-489.
23. Schultze GE et al. "Impact of the conjugate pneumococcal vaccine in Arkansas" *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(12): 1125-1129.
24. Byington CL et al. "Tempora trends of invasive disease due to Streptococcus pneumoniae among children in the intermountain west: emergence of non-vaccine serogroups" *Clin Infect Dis* 2005;41(1): 21-29.
25. Réseau Epibac "Surveillance des infections invasives a Haemophilus influenzae, listeria monocytogenes, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus agalactiae (B) et Streptococcus pyogenes (A) en France métropolitaine" Institut de veille sanitaire, données épidémiologiques 2004. Website <http://www.invs.sante.fr> consultado el 3 Noviembre de 2005.
26. "Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease. United States, 1998-2003" *MMWR* 2005;54(36): 893-897.
27. Shafinoori S et al. "Impact of pneumococcal conjugate vaccine and the severity of winter influenza-like illnesses on invasive pneumococcal infections in children and adults" *Pediatr Infect Dis J* 2005;24(1): 10-16.
28. Conseil supérieur d'hygiène publique de France "Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Prevenar)" 8 de marzo de 2002: 5 pág
29. Shinefield H et al. "Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants" *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(3): 182-186.
30. Kaplan SL et al. "Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine" *Pediatrics* 2004;In(3): 443-449.
31. Kyaw MH et al. "Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae" *N Eng J Med* 2006;354: 1155-1463.
32. Eskola J et al. "Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media" *N Engl J Med* 2001;344(6): 403-409.
33. Straetmans M et al. "Pneumococcal vaccines for preventing otitis media" (Cochrane Review) (dernière révision: 2004). In: "The Cochrane library" John Wiley and Sons, Chichester 2005;(2): 77 pág
34. Veenhoven R et al. "Effect of conjugate pneumococcal vaccine followed by polysaccharide pneumococcal vaccine on recurrent acute otitis media: a randomised study" *Lancet* 2003;361(9376): 2189- 2195.
35. Brouwer CN et al. "Effect of pneumococcal vaccination on quality of life in children with recurrent acute otitis media: a randomized, controlled trial" *Pediatrics* 2005;115(2): 273-279.
36. Wise RP et al. "Postlicensure safety surveillance for 7-valent pneumococcal conjugate vaccine" *JAMA* 2004;292(14): 1702-1710.
37. Wyeth Pharmaceutical France "Le point sur la vaccination par Prevenar vaccin pneumococcique osidique heptavalent conjugué. Données françaises et internationales" abril de 2005: 86 pág

38. “Suivi national intensif et enquête de pharmacovigilance relatifs aux effets indésirables observés avec Prevenar” (vaccin conjugué pneumococcique heptavalent). In: Afssaps “Commission nationale de pharmacovigilance. Procès verbal de la réunion du mardi 29 de novembre de 2005”, 31 enero de 2006: 9-12.
39. “Calendrier de vaccination pour les nourrissons et les enfants” et “Vaccin contre le pneumocoque”. In: Santé Canada “Guide canadien d’immunisation” 6^e ed., 2002: 61-71 et 200-207.
40. Department of Health and Ageing (Australia) “New: universal childhood pneumococcal vaccination program”. Website <http://immunise.health.gov> consultado el 30 de noviembre de 2005.
41. “Pneumococcal disease” In: “Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book” 9th ed., Centers for Disease Control and Prevention, 2005:233-245 + Erratum; web site <http://www.cdc.gov/nip> consultado el 23 de marzo de 2006.
42. Prescrire Editorial Staff “7 -valent pneumococcal conjugate vaccine” *Prescrire Int* 2006;15(84): 135.
43. Cohen R et al. “Vaccin antipneumococcique conjugue: estimation de la population cible correspondant aux recommandations du Conseil supérieur d’hygiène publique de France. Enquête auprès de 1739 mères” *Médecine et Enfance* 2005;25(4): 237-242.
44. Office fédéral de la santé publique et Commission suisse pour les vaccinations “Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans” *Bulletin (Office fédéral de la santé publique)* 2001;(29): 516-522.
45. Commission suisse pour les vaccinations et al. “Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans: complément aux recommandations parues en 2001” *Bulletin (Office fédéral de la santé publique)* 2003;(35): 599-601.
46. “26. Pneumococcal”. In: Department of Health “Immunisation against infectious disease 1996: “The Green Book. New November 2005 chapters”: 13 pág.
47. Robinson KA et al. “Epidemiology of invasive Streptococcus pneumoniae infections in the United States, 1995-1998. Opportunities for prevention in the conjugate vaccine era” *JAMA* 2001;285(13): 1729-1735.
48. Hausdorff WP et al. “Multinational study of pneumococcal serotypes causing acute otitis media in children” *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(II): 1008-1016.
49. Moulton LH et al. “Design of a group-randomized Streptococcus pneumoniae vaccine trial” *Control Clin trials* 2001;22(4): 438-452.
50. Davies EG “Pneumococcal vaccines for sickle cell disease” (Cochrane Review) (dernière révision: 2004). In: “The Cochrane Library” John Wiley and Sons, Chichester 2005;(4): 26 pág
51. Stephens DS et al. “Incidence of macrolide resistance in Streptococcus pneumoniae after introduction of the pneumococcal conjugate vaccine: population-based assessment” *Lancet* 2005;365: 855-863.
52. Bogaert D et al. “Colonisation by Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus in healthy children” *Lancet* 2004;363: 1871-1872.
53. Mbelle N et al. “Immunogenicity and impact on C nasopharyngeal carriage of a nonavalent pneumococcal conjugate vaccine” *J Infect Dis* 1999; ISO(4): 1171-1176.
54. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé - Commission nationale de pharmacovigilance” Addendum au compte rendu de la séance du 29 novembre 2005” 30 de mayo de 2006; 1 pág.
55. Bingen E et al. “Three-year multicenter pediatric surveillance of pneumococcal meningitis in France” (abstrac G-531) 44th Interscience conference C on antimicrobial agents and chemotherapy, Washington 2004: 1 pág
56. Joint Committee on Vaccination and Immunisation “Draft minutes of the meeting held on Wednesday 19 October 2005”, Website <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/jcvi> accessed 28 February 2006 + “Proposed changes to the routine childhood immunisation schedule”; 10 pág
57. Pilishvili T et al. “Effectiveness of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children” (abstr.G-1079) 43rd Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, Chicago 2003: 1 pág
58. Conseil supérieur d’hygiène publique de France.” Avis du Conseil supérieur d’hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prevenar” 17 enero de 2003: 1 pág.

Denegación de comercialización

Etoricoxib (Arcoxia): Grupo consultivo de la FDA se pronuncia contra de su uso

Resumido de: *eEconomista.es*, 13 de abril de 2007

Un grupo consultivo de expertos independientes de la FDA se pronunció (20 contra 1) contra la comercialización de etoricoxib (Arcoxia), el nuevo antiinflamatorio del grupo farmacéutico Merck para tratar la artritis, indicó un portavoz. La agencia estadounidense no está obligada a seguir estas recomendaciones, pero en la mayoría de los casos lo hace.

Esta votación refleja las dudas sobre los riesgos de este medicamento que pertenece a la misma categoría de anti-inflamatorios que Vioxx. Merck retiró voluntariamente del mercado mundial este medicamento en 2004, después que un estudio mostrara su asociación con un incremento en la frecuencia de ataques cardíacos y de accidentes cerebrovasculares. Desde el retiro del Vioxx, Merck se enfrenta a varios miles de demandas judiciales presentadas por los usuarios del medicamento o sus familias. Hasta el momento la empresa ha perdido cinco procesos y ganado diez.

Arcoxia se está comercializando en unos sesenta países y en el 2006 generó US\$265 millones de los US\$22.000 millones que obtuvo este grupo farmacéutico.

Nota de los editores: Ver “Merck identifica al sucesor de Vioxx” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(4); y para más información sobre lo sucedido con Vioxx ver “¿Qué hemos aprendido de Vioxx?” en la Sección

de Regulación y Políticas de este número del *Boletín Fármacos*, y “EE.UU.: Nueva derrota de Merck en los juicios por su fármaco Vioxx” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(2) y todas las referencias que allí figuren de otras noticias publicadas relacionadas con el tema]

Solicitudes de retiro

Anticonceptivos de tercera generación, desogestrel: Public Citizen solicita su prohibición

Editado por Boletín Fármacos

Public Citizen, un grupo de defensa del consumidor sin fines de lucro de EE.UU., ha solicitado a la FDA que prohíba los anticonceptivos (ACO) de tercera generación que contengan desogestrel debido a que duplican el riesgo de trombosis venosa [1].

“El uso de ACO de tercera generación no sólo conlleva un riesgo mayor de trombosis venosa, sino que duplica tal riesgo, y además no son mejores que otras píldoras en la prevención del embarazo”, aseguró en una declaración preparada el Dr. Sidney Wolfe, director del Grupo de investigación para la salud de Public Citizen [2].

“Y lo que es peor, la FDA sabe desde 1995 que estos anticonceptivos orales son más peligrosos, pero aún así ha permitido que sigan en el mercado durante 12 años”, apuntó Wolfe [3].

De hecho, las etiquetas de ACO de tercera generación contienen una advertencia sobre un riesgo mayor de trombosis venosa.

Los ACO de tercera generación fueron desarrollados en la década de los 80s en un intento por crear un anticonceptivo oral que causara menos efectos secundarios que las versiones anteriores. En diciembre de 1995, tres estudios independientes concluyeron que las píldoras de tercera generación tenían casi el doble de probabilidades que las versiones de segunda generación de causar coágulos. Desde entonces, más estudios han confirmado ese hallazgo, afirmó Public Citizen [2].

Según la información de los ensayos clínicos hay 30 casos de coágulos por cada 100.000 usuarias de anticonceptivos orales de tercera generación por año, comparado con 15 casos por cada 100.000 usuarias de anticonceptivos de segunda generación; y no hay evidencia de que los ACO de tercera generación sean clínicamente más efectivos que los de segunda generación [1].

En lugar de desogestrel, los ACO de segunda generación contienen norgestrel, levonorgestrel o noretisterona, explicó Public Citizen [2].

“La FDA debe garantizar el bienestar y la seguridad de las mujeres en EE.UU. y prohibir los anticonceptivos orales de tercera generación que contengan desogestrel”, enunciaba la petición de Public Citizen. “Las mujeres deberían discutir con sus médicos métodos anticonceptivos alternativos, como los anticonceptivos orales de segunda generación, y cómo cambiar de manera segura de un método anticonceptivo a otro”.

Susan Cruzan, vocera de la FDA, declaró que la agencia “revisará cuidadosamente esta petición” [2,3].

Además de la petición, Public Citizen ha iniciado una campaña en internet que incluye un video en YouTube, para sensibilizar al público sobre la seguridad de las píldoras anticonceptivas [2].

Los anticonceptivos orales de tercera generación que contienen desogestrel son:

- Desogestrel and Ethinyl Estradiol (Duramed/Barr and Watson Pharmaceuticals)
- Desogen (Organon)
- Mircette (Duramed/Barr)
- Velivet (Duramed)
- Apri-28 (Duramed/Barr)
- Kariva (Duramed/Barr)
- Ortho-Cept (Ortho-McNeil)
- Reclipsen (Watson)
- Cyclessa (Organon)

Según los datos del IMS, se estima que en EE.UU. en el último año (entre noviembre del 2005 y noviembre del 2006) se han hecho más de 7,5 millones de prescripciones de anticonceptivos orales. Retirando los anticonceptivos orales de tercera generación, se podría evitar que cientos de mujeres jóvenes desarrollasen trombosis venosa y discapacidad, e incluso la muerte de algunas mujeres [1].

Nota de los editores: El informe completo con la solicitud de retiro, “Public Citizen. Petition to the FDA to Ban Third Generation Oral Contraceptives Containing Desogestrel due to Increased Risk of Venous Thrombosis (HRG Publication #1799) February 6, 2007”, está disponible en: <http://www.citizen.org/publications/release.cfm?ID=7503>

Referencias:

1. Public Citizen, Petitions FDA to Ban Third-Generation Birth Control Pills. Oral Contraceptives Containing

- Desogestrel Have Increased Risk of Blood Clots. Feb 6, 2007.
2. Preidt R, Someten petición para prohibir anticonceptivos que pueden causar coágulos, *HispaniCare*, 6 de febrero 2007.
 3. Heavey S, Algunos anticonceptivos nuevos deben prohibirse, *Reuters*, 6 de febrero de 2007.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Libre acceso a datos de farmacovigilancia

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev. Prescrire* 2006;26(271): 268.

Dos agencias de farmacovigilancia han decidido publicar en el Internet algunos datos sobre los informes de reacciones adversas que reciben.

La agencia del Reino unido ha publicado los informes recibidos hasta junio de 2005 en orden alfabético según el

DCI (www.mhra.gov.uk). El centro holandés Lareb también facilita el acceso a informes en inglés y holandés, y los ordenan de la misma manera (www.lareb.nl).

Cabe recordar que estos archivos son de reportes de reacciones adversas sin que se haya establecido la relación de causalidad. Tampoco hay datos de población por lo que no puede estimar la frecuencia de reacciones adversas.

Ética y Derecho

América Latina

Argentina: Cobayos de tercera edad para una prueba ilegal

Resumido y editado de: Mario Wainfeld, *Página 12* (Argentina), 26 de marzo de 2007.

Una droga experimental elaborada por un laboratorio extranjero se investigó tratando a pacientes de tercera edad, en un hospital del PAMI [Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados (INSSJP)]. El experimento no estaba autorizado por el Instituto ni cumplía los requisitos legales imprescindibles. No contaba con la venia administrativa necesaria, no se ejerció control por un Comité de ética independiente. Se utilizaron las instalaciones (y los pacientes) de un hospital público al servicio de un interés privado. Tan privado que el laboratorio involucrado pagó algo más de US\$40.000 de honorarios médicos por esa labor, instrumentando un contrato fechado, sellado y saldado en EE.UU. Las autoridades del PAMI denunciaron el episodio, se abrió una causa penal, en los tribunales federales de Rosario. Es un caso impactante, en el que existe prueba contundente.

Aunque a los profanos les parezca chocante, ciertos remedios pueden lícitamente experimentarse en seres humanos. Cabe puntualizar, sólo algunos remedios, con ciertos pacientes, en condiciones supuestamente rigurosas. No lo son tanto, no hay una ley que rijan la materia lo que es una debilidad. Existen resoluciones administrativas que intentan cubrir esa falencia. Estipulan que sólo pueden hacerse estudios clínicos sobre humanos con medicamentos en fase avanzada de investigación (fase III en jerga legal). El organismo que puede conceder (y luego debe supervisar) esas autorizaciones es la ANMAT. Los permisos deben determinar taxativamente en qué establecimientos se realizarán los experimentos, además supeditados al consentimiento escrito de los pacientes.

Sin embargo, en el Policlínico Marcelo Freyre PAMI II de Rosario se hicieron investigaciones sobre un antibiótico no aprobado llamado tigeciclina. Las pagó el laboratorio Wyeth Pharmaceuticals, con sede central en Collegeville, Pennsylvania, EE.UU., cuya filial en Argentina se llama Wyeth Whitehall Sociedad Anónima. Las pruebas se hicieron entre 2004 y 2005. Un año después, se facultó al laboratorio para lanzar la droga al mercado. La tigeciclina es recomendada para atender neumonías intrahospitalarias.

Daños irremediabiles

Las autoridades del PAMI se enteraron de la cuestión merced a un par de anónimos que terminaron recalando en el despacho de la titular del Instituto, Graciela Ocaña. Tras los sondeos del caso, llegaron a saber que existía una autorización de la ANMAT para probar el remedio en seis establecimientos hospitalarios de Capital y Santa Fe. Seis y sólo seis, ninguno ligado al PAMI.

La dispensa otorgada a esas entidades no es extensiva a otras. Sin embargo, las investigaciones administrativas realizadas en el Instituto probaron que la prueba con seres humanos se había concretado.

Graciela Ocaña, interventora del PAMI, ordenó abrir un sumario administrativo que ahora encabeza el expediente judicial. Participó en la pesquisa el fiscal Carlos Stornelli, titular de la Unidad Fiscal de Investigación de delitos cometidos en el PAMI (UFI).

Tras investigar e interrogar a presuntos implicados se comprobó que:

1. Las pruebas se hicieron, al menos, con nueve pacientes que están identificados.
2. Se elaboraron historias clínicas paralelas de esos pacientes que se remitieron al laboratorio, por fax. A través del fax del Policlínico, lo que puede resultar impactante pero no es contradictorio porque a todos los fines se utilizaron las instalaciones y se comidieron los trabajadores del Instituto.
3. El director del Policlínico, Dr. Ricardo Alberto Oyola, conocía los hechos y los autorizó.
4. El médico que dirigió la operatoria es el Dr. Antonio Policarpo Ludvik, infectólogo con larga antigüedad en el PAMI.

Relevo de prueba

Los investigadores se pusieron en contacto con autoridades del laboratorio en cuestión. Tras varias idas y vueltas, el vicepresidente de la casa matriz, un médico llamado Evan Loh, reconoció por escrito haber contratado al Dr. Antonio Policarpo Ludvik, como “investigador principal” para hacer un experimento sobre la tigeciclina, en fase III, en el Policlínico. También dio cuenta de la suma que le abonaron, US\$40.790.

El convenio se fechó en EE.UU., el pago, informó el laboratorio se realizó desde allí por transferencia electrónica. El laboratorio reconoció el acuerdo y el pago, no acompañó copia del contrato.

Stornelli pidió la formación del sumario administrativo y en base a él se presentó ante el juez federal Norberto Oyarbide pidiendo varias medidas cautelares para obtener pruebas y evitar la manipulación o supresión de la documentación. El juez hizo lugar a las medidas, en mérito de la urgencia y del riesgo que suponía posponerlas, y luego se declaró incompetente, en razón del lugar en que se cometieron los hechos son competentes los tribunales de Rosario. La causa fue adjudicada al Juzgado federal número 3, a cargo de Carlos Alberto Vera Barros, interviene la fiscalía número uno. La UFI actúa como fiscal coadyuvante.

El juicio está en etapa probatoria. El documento emanado

del laboratorio que se menciona en el párrafo anterior está agregado al expediente, según informaron a este diario fuentes judiciales.

Un permiso virtual

El Dr. Ludvik se negó a declarar en sede administrativa. Su colega Oyola sí lo hizo. Según surge del acta respectiva, a la que tuvo acceso Página/12, declaró conocer la realización de los experimentos. Invocó creer que existía la autorización de la ANMAT, acotó que tenía entendido que la autorización se había conferido antes de que comenzara su gestión como director del Policlínico por su predecesor, el Dr. Montserrat. Esa venía, como todo acto administrativo, se plasma y se prueba por escrito y, como se viene machacando, jamás existió.

El director del policlínico reconoció también haber firmado “un aval para el laboratorio para la continuación del protocolo”, esto un aval ulterior de la investigación. Negó haber recibido pagos.

Explicó cómo se implementaba la prueba. Los medicamentos los suministraba el laboratorio, no pasaban (como es exigencia común y lógica) por la farmacia del PAMI, se entregaban directamente a los médicos. Oyola explicó que se hacían dos historias clínicas, una para el laboratorio, adujo que eran idénticas. Los sumariantes aseguran que alguna de las obrantes en el Policlínico no dan cuenta del experimento.

Los dos profesionales médicos fueron desvinculados del Policlínico.

Amén de la invocación de un permiso inexistente, los argumentos defensivos de los involucrados son básicamente dos: a) la inocuidad de la investigación, corroborada ulteriormente, a principios de 2006, cuando ANMAT aprobó la venta de un remedio que tiene como componente esencial la tigeclina y b) la existencia del consentimiento informado, firmado por los pacientes.

La validación posterior no sana la irregularidad cometida, la violación de la reglamentación, el incumplimiento de las regulaciones internas del PAMI, la transmisión de información de un establecimiento público a una entidad privada. Además, el modo no supervisado con que se hicieron los tratamientos, echa dudas sobre la información que se obtuvo.

La normativa vigente exige la evaluación y seguimiento del ensayo clínico por parte de un Comité de Ética independiente. El hospital debe asegurarse que el protocolo llegue al Comité de Ética. En este caso, quien no supo de la existencia del protocolo, menos podía controlarlo. El control estricto es imprescindible, para precaver que se digite capciosamente la información que luego se presentará ante la ANMAT.

Un análisis preliminar sobre los pacientes involucrados, realizado por profesionales del PAMI, arroja sospechas sobre la seriedad de la investigación por la posible selección

sesgada de los participantes. Según dice el dictamen, “su edad y su condición de estado mental deficitario actuaría como importante factor de sesgo”.

También se acota que “no se tomaron en cuenta valores relacionados con efectos tóxicos del antibiótico”, esto es que se omitió dar cuenta de contraindicaciones.

Más allá de la justeza de esas observaciones, la investigación no tuvo la supervisión exigida. La justicia deberá determinar qué impacto tuvo esa carencia en la aprobación ulterior de ANMAT.

El laboratorio y los profesionales aseguran que los pacientes suscribieron un “consentimiento informado”. Página/12 accedió al respectivo formulario preimpreso y predispuerto por el laboratorio cuya copia está agregada al sumario. Se trata de un fornido documento de 18 páginas en cuerpo pequeño. Consigna que es traducción de su original en inglés, ocurre que el consentimiento informado es un requisito expandido.

El documento está encabezado, en negrita, con la frase “usted está invitado a participar de un estudio clínico de un antibiótico llamado tigeclina, para el tratamiento de su neumonía”. Tras cartón un aluvión de explicaciones sobre el procedimiento, los eventuales “riesgos asociados con el estudio”, dispensas etc. La densidad del acta-convenio, de casi intratable lectura hacen presumir que muy difícilmente un paciente promedio internado en un hospital del PAMI lo analice a fondo y lo comprenda, antes de suscribirlo. Máxime si está mortificado por una neumonía, con todas las defensas bajas, incluidas las volitivas. La vulnerabilidad del paciente agrega un signo de interrogación al consentimiento.

La aceptación de una propuesta así tributa mucho más a la confianza delegada en el médico que la propone que a la cabal equivalencia de las partes, un laboratorio multinacional y un jubilado internado en un hospital público. La asimetría se agrava cuando, de cara a un contrato privado, se interpone la presencia del hospital público que cuenta con eminencia sobre los pacientes.

Privatizar lo público

En verdad, si se corroboran los hechos en lo sustancial ya reconocidos, una ración del patrimonio público se utilizó para fines privados. El interés primero es el del laboratorio que promueve la investigación y la paga. Las instalaciones, la actividad y prestigio del personal del hospital se ponen a su servicio, se duplica información reservada, se burlan imposiciones legales.

Episodios como éste no son una originalidad argentina ni tampoco una rareza sucedida en Rosario. La historia que se cuenta no es un hecho aislado, alude a un patrón extendido.

Nota de los editores: Recomendamos leer el comentario que sobre el caso PAMI nos envió la Dra. Elisa Dibarborá y que reproducimos aquí debajo.

Argentina: El caso PAMI II de Rosario. Una mirada desde la bioética

Dra. Elisa Dibarbora (Docente e investigadora de la Universidad Nacional de Rosario y Miembro del Comité de Ética de la Investigación de la Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario)

En primer lugar debo aclarar que mi comentario está hecho en base al artículo periodístico que en este Boletín se menciona [a]. No he tenido acceso a ningún tipo de documento que obre en la causa que se sigue en la justicia por las faltas cometidas.

En nuestro país el problema más grave que tenemos no es la falta de legislación respecto a la investigación biomédica, sino la impunidad generalizada en la que confían quienes piensan despreocupadamente que “el peso de la ley” no caerá sobre ellos.

Hace 10 años que contamos con la Disposición 5330/97 de la ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica), norma legal que comprende 3 títulos con 13 capítulos, un glosario y 3 anexos, a la que se agregaron las disposiciones 690/05 y 2124/05 que si bien es perfectible y pasible de ampliaciones; bastaría para que, en acción conjunta con los CEIs (Comités de Ética Independientes) y los CIEISs (Comités Institucionales de Ética de la Investigación en Salud), se tuviera bajo un mínimo e indispensable control a la investigación biomédica.

El problema es....que no se cumple!

En la Disposición 5330/97 en el *Capítulo IX.- De la documentación general a ser presentada*, se expresa claramente en el punto 3 la obligación de presentar: Declaración Jurada por la cual el o los investigadores se comprometen expresamente a respetar la letra y el espíritu de las declaraciones de Nüremberg, Helsinki y Tokio, respetar los derechos de los pacientes y proteger a los sujetos en experimentación clínica.

Con el simple hecho de cumplir con el acatamiento a la Declaración de Helsinki, que por otra parte, tienen obligación y así lo expresan en una declaración jurada, se evitarían la mayoría de los agravios a la dignidad humana que se cometen en experimentación.

Otro pilar fundamental del respeto por los sujetos de investigación es que la población en general conozca los derechos que la asisten al momento de tener que decidir sobre su participación o no en algún ensayo clínico que le propongan.

Por último, quiero destacar la importancia del cambio de paradigma en la ética médica tradicional al introducirse en la década de los años 70 del pasado siglo XX los principios de No Maleficencia, Beneficencia, Autonomía y Justicia y

como estos también influyen el profesional de la salud que se dedica a la investigación.

Los principios de la bioética aplicados a la investigación biomédica

- *No Maleficencia*
 - Adecuada relación riesgo – beneficio: Reducción de los riesgos al mínimo. La protección del sujeto de investigación es más importante que: 1) la búsqueda de nuevos conocimientos, 2) el probable beneficio científico y el interés personal o profesional en la investigación.
 - Compensación por daños.
- *Beneficencia*
 - Protección de grupos vulnerables. Describir los beneficios razonablemente esperados y sin exageración.
 - Asistencia sanitaria después de la investigación.
- *Autonomía*
 - Consentimiento Informado. Deber ser: comprensible, expresar la participación voluntaria, las alternativas clínicas, el derecho a no participar, el derecho a retirarse y el derecho a no sufrir represalias por el rechazo a participar.
 - Protección de la intimidad.
 - Confidencialidad.
- *Justicia*
 - Selección equitativa de la muestra: No exponer a una situación de riesgo a un grupo de personas para beneficiar únicamente a otro. Ej.: pobres, prisioneros, enfermos terminales, ancianos.
 - Utilidad social de la investigación. Debe estar centrada en los problemas de salud de la población local en la que se investiga.

Fundamentalmente, en Salud Pública, es grave la falta de respeto a éste último principio ya que la ausencia de equidad puede llevar a *desigualdades injustas e innecesarias por ser desigualdades evitables y previsibles*.

En fin, reconociendo la importancia de regular la actividad de investigación biomédica, lo prioritario es hacer cumplir lo que ya tenemos y promover la creación de comités de ética verdaderamente independientes y con la infraestructura necesaria para cumplir adecuadamente sus funciones.

Nota de los editores:

- a. Se refiere a la noticia del periódico *Página 12*, titulado “Argentina: Cobayos de tercera edad para una prueba ilegal”, y que reproducimos en la Sección Ética y Derecho de este número del *Boletín FÁRMACOS*.

Europa

Alemania: Ratiopharm implicada en un fraude sanitario

Resumido de: Alemania: Ratiopharm protagoniza un escàndalo en el paìs, *Pm Farma* (Espa±a), 27 de diciembre de 2006; Ratiopharm, investigada por un presunto soborno a mèdicos, *Elsemanaldigital.com* (Espa±a), 18 de diciembre de 2006

La firma alemana de genèricos Ratiopharm està en medio de una gran investigaci3n. La oficina del fiscal estatal en Ulm (Baden-Wùrttemberg) describe el caso como un supuesto abuso del sistema de prescripci3n de fàrmacos a costa de los fondos de salud.

Despuès del registro de la sede de la empresa en Ulm, el pasado 7 de noviembre, ahora les ha tocado a los empleados y visitantes mèdicos, tanto actuales como previos.

La oficina del fiscal dice que hay raz3n para sospechar de un nùmero de visitantes mèdicos y doctores a quienes se les ofrecieron incentivos incluyendo dinero para prescribir los productos Ratiopharm. La investigaci3n se describe como una de las mayores llevadas a cabo por las autoridades a un fabricante alemà de fàrmacos. La compa±a afirma que no ha cometido ningùn delito. En noviembre de 2006 comenz3 una investigaci3n inicial en relaci3n a los elevados descuentos que presuntamente ofrecen a los farmacèuticos.

Ratiopharm reaccion3 a los alegatos iniciales con un riguroso saneamiento y reemplazo de los gerentes, ademàs de nuevas normas èticas que se acordaron y pasaron a integrar la polìtica de la compa±a. El nuevo presidente de la compa±a, Philipp Merckle, ha estado promoviendo una campaa comercial ètica por meses. Aùn no se sabe el impacto que los recientes cambios directivos tengan sobre las operaciones de la firma.

Espa±a: Entrevista a Enrique Domìnguez Cruz, Director General de Almirall, sobre los visitantes mèdicos

Editada de: “Es impensable que la visita mèdica pueda sustituirse por cualquier iniciativa pùblica”, *El Global* N° 322

Un mèdico general que quiera mantenerse al dìa de las revistas relevantes para el ejercicio de su profesi3n deberìa examinar 19 artìculos al dìa los 365 dìa del a±o. Una tarea que, segùn apunta en esta entrevista Enrique Domìnguez Cruz, Director General en Espa±a de Almirall, estos profesionales no podrìan realizar sin ayuda de la industria farmacèutica, que “recopila y traslada a los mèdicos buena parte de la informaci3n relevante”.

P: ¿Hacia d3nde camina la futura regulaci3n de la visita mèdica en Espa±a?

R: Existe una propuesta de Farmaindustria al respecto, que pienso que es muy equilibrada y adecuada a los tiempos actuales. Dicha propuesta es cuantitativa y cualitativamente la mejor forma de respetar los legìtimos intereses de todas

las partes implicadas en este tema. Honestamente, cualquier futura regulaci3n responsable deberìa tener en cuenta este documento.

P: ¿Què opina del nivel de calidad de la visita mèdica en Espa±a?

R: Creo que es cada vez mejor, por una parte, debido a que el nivel de formaci3n de los visitantes es cada vez mayor. Hoy en dìa, casi todas las incorporaciones son titulados universitarios. Ademàs, las compa±as dedican cada vez màs recursos a la formaci3n de sus redes de visita mèdica, tanto en productos propios, como en los competidores y en las patologìas en las que estàn indicados.

Por otro lado, esta actividad se focaliza preferentemente hacia productos innovadores, con mecanismos de acci3n màs sofisticados que requieren explicaciones màs complejas, lo que eleva el nivel de interrelaci3n cientìfica entre mèdicos y visitantes. Èste es un aspecto que en Almirall tiene una gran importancia. Los nuevos visitantes pasan en nuestra sede central un mìnimo de cuatro semanas para formarles en aspectos relacionados con las enfermedades, las distintas opciones terapèuticas, las caracterìsticas de nuestros productos, asì como la forma màs eficaz de trasladar todos estos conocimientos al mèdico de una forma profesional, interesante y pràctica.

P: ¿Cuàl es la relaci3n entre el incremento de la factura en medicamentos y la visita mèdica?

R: A mi juicio, se ha hipervalorado el poder de la visita mèdica para generar màs prescripciones de las necesarias. Hay varios factores que van en contra de la relaci3n directa que pretende establecerse entre la visita mèdica y la factura de medicamentos. Por un lado, tenemos la profesionalidad del colectivo mèdico y su criterio sobre si deben o no prescribir y què deben prescribir, independientemente de la “presi3n” que puedan recibir por parte de los visitantes mèdicos.

Si bien es cierto que en los ùltimos a±os ha habido un incremento de la factura farmacèutica, esto se ha debido fundamentalmente a tres factores: el aumento de la poblaci3n cubierta por el sistema pùblico de salud (especialmente debido a la inmigraci3n); el progresivo envejecimiento de la poblaci3n; y por ùltimo, las mejoras en la capacidad diagn3stica y terapèutica de las enfermedades, asì como la identificaci3n de nuevos procesos.

P: ¿Cree que el futuro de la visita mèdica en Espa±a es incierto?

R: La visita mèdica està basada en la transmisi3n de los conocimientos tècnicos adecuados para la valoraci3n objetiva de la utilidad terapèutica de los medicamentos. La formaci3n y profesionalidad de los visitantes son las principales armas competitivas de las empresas.

Hace unos a±os el British Medical Journal public3 un artìculo en el que se ponìa de manifiesto que un mèdico general que quiera mantenerse al dìa de las revistas

relevantes para el ejercicio de su profesión debería examinar 19 artículos al día los 365 días del año. Esta tarea no puede realizarla sin ayuda de la industria farmacéutica, que recopila y traslada a los médicos buena parte de la información relevante. La pluralidad informativa es quizás la mejor garantía de objetividad. Siendo realistas, es impensable que un servicio de este tipo pueda ser sustituido por cualquier iniciativa pública. Asimismo, la formación continuada de los médicos es la mejor garantía de los derechos del paciente. En el terreno del medicamento no se puede garantizar el derecho del paciente a las mejores opciones terapéuticas disponibles si el médico no las conoce o no dispone de información adecuada para evaluarlas y prescribir la más adecuada según su criterio. Por tanto, creo que la visita médica se mantendrá en el tiempo, cada vez de una forma más profesionalizada y adaptándose a los cambios que puedan irse desarrollando en el terreno de la investigación biomédica.

P: ¿Cuáles son, en su opinión, los principales puntos de mejora de la actividad de la visita médica?

R: Las áreas de mejora de esta importante actividad dependerán de la incorporación de las nuevas tecnologías en el día a día de los visitantes, lo que posibilitará un intercambio de opiniones y conocimientos mucho más rico tanto para los médicos como para los profesionales del sector. En Almirall estamos permanentemente monitorizando nuevas posibilidades que hagan más eficiente y atractiva la comunicación entre nuestros visitantes y el colectivo médico, puesto que tratamos de buscar las mejores soluciones.

Nota de los editores: Recomendamos ver “EE.UU.: Campaña persigue contrarrestar la influencia de los representantes de ventas de las compañías farmacéuticas sobre los médicos” en la Sección Ética y Derecho de este número del *Boletín Fármacos*.

España: En los últimos cinco años el sistema de autorregulación de la publicidad y promoción de la industria multó a las farmacéuticas por 550.000 euros

Editado de: Emilio de Benito, Las farmacéuticas se “autoimponen” 550.000 euros de multa en cinco años por malas prácticas publicitarias, *El País* (España), 2 de febrero de 2007; La Unidad de Supervisión Deontológica de Farmaindustria realizó 1.376 acciones preventivas sobre 111 laboratorios en 2006, *PM Farma*, 2 de febrero de 2007

Más de medio millón de euros (549.002 euros exactamente) le ha costado a la industria farmacéutica su propio sistema de autorregulación de la publicidad y las prácticas de promoción. El control entró en vigencia en 2002, y se reforzó en 2004 con la implantación de una Unidad Supervisora Deontológica (USD), según los datos que dio el director de este servicio, José Zamarriego.

La USD es un órgano de control independiente de Farmaindustria encargado de hacer una vigilancia activa del cumplimiento del Código Español de Buenas Prácticas para

la Promoción de Medicamentos. Su principal labor es evaluar las actividades promocionales de las compañías farmacéuticas, bien hayan sido informadas previamente por éstas o bien tenga conocimiento de ellas por el continuo ejercicio de vigilancia que realiza.

El sistema consta de tres niveles. En el primero, la unidad de supervisión deontológica recibe -o busca- información de las actividades en las que participan los laboratorios e investiga si cumplen el código. En el segundo, una comisión formada por tres expertos, intenta solucionar con mediación los conflictos entre empresas (una puede pedir que otra retire una publicidad o eliminar un incentivo a los médicos por recetar sus productos, por ejemplo). Si no se llega a un acuerdo, interviene un jurado de Autocontrol de la Publicidad, una organización independiente que es la que ha impuesto el medio millón en multas, cuyo importe se dedica a financiar el sistema de autocontrol.

Este último nivel tuvo que actuar en 2006 sólo cuatro veces, frente a 18 de 2005. “Ello es una muestra del rigor con que los laboratorios se toman su código”, dijo Zamarriego. Este sistema, aparte de garantizar una competencia en igualdad, supone un ahorro para las empresas, que pueden gastar menos en publicidad. Esos cuatro casos -que pueden consultarse en www.farmaindustria.es - se referían a quejas por la publicidad (Amgen contra Roche; Tyco contra Amersham; Novartis contra Roche y Amersham contra Tyco).

En sus tres años de funcionamiento, la USD ha analizado y verificado un total de 4.891 eventos, sin observarse incidencias en 3.996; realizó acciones preventivas en 3.991 ocasiones; y su actividad dio lugar a 38 denuncias. De ellas, el 68% fueron resueltas en mediación antes la Comisión Deontológica en reconocimiento de infracción y aceptación de medidas correctoras; el 24% dieron lugar a resoluciones firmes por parte del Jurado de Autocontrol de la Publicidad a favor de la USD; el 5% fueron archivadas a petición de la USD; y el 3% están todavía pendientes de resolución.

José Zamarriego destacó la mayor implicación de las sociedades científicas con el Código Español de Promoción de Medicamentos; el incremento de la comunicación voluntaria por parte de los laboratorios de los eventos en los que participan; los altos niveles de prevención directa de la USD, llegando a más del 90% del mercado de prescripción; y la cada vez mayor importancia que están cobrando eventos organizados por terceros en los que las compañías farmacéuticas son patrocinadores minoritarios.

Otro dato a destacar es que cada vez hay más eventos dirigidos a farmacéuticos, muestra del papel creciente que éstos tienen al poder escoger el medicamento cuando se receta por principio activo

Entre los objetivos que se ha propuesto la USD para 2007 se encuentra la implementación y gestión del proyecto de Certificado de Buenas Prácticas, ampliar la cooperación en el ámbito de la aplicación del Código con sociedades científicas, comunidades autónomas y otros grupos de

interés, y desarrollar cursos de formación a los laboratorios farmacéuticos, entre otros.

España: La gestión de la información de los pacientes a cargo de una multinacional francesa que vende datos a la industria farmacéutica

Editado de: Oriol Güell, Una empresa que vende información a la industria farmacéutica desarrolla el proyecto, *El País* (España), 23 de febrero de 2007; Los datos de los ciudadanos podrían venderse a la industria farmacéutica, *Grupo Cofares*, 20 de febrero de 2007; Una multinacional francesa que vende datos a las farmacéuticas gestiona la informática de la sanidad madrileña, *20minutos.es* (España), 20 de febrero de 2007.

El sistema informático de los centros de salud y consultorios de la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, que contiene los datos personales y médicos de los más de seis millones de ciudadanos de esta comunidad, está siendo renovado y su desarrollo se prolongará por cuatro años. El objetivo es crear una base de datos para la atención primaria y la receta electrónica.

La preocupación por el peligro de que se manipule datos privados de los pacientes surge a raíz de que Sanidad convocó y adjudicó -el pasado mes de julio y por 6,3 millones de euros- el desarrollo del sistema mientras ya trabajaba con Stacks en las primeras versiones del mismo. La controversia se agravó debido a que en diciembre de 2006 Cedegim, una multinacional francesa dedicada a la venta de datos y estudios médicos a la industria farmacéutica, adquirió Stacks.

Ante estos hechos, la Agencia Española de Protección de Datos investigará de oficio la actuación de Stacks. La

Agencia tiene entre sus competencias el control de la gestión de los datos personales de los ciudadanos que hagan las empresas o entidades privadas. José Luis Piñar Mañas, director de la Agencia, explicó que la investigación “no presupone la existencia de irregularidades” sino que quiere “aclarar si se han respetado los derechos de los pacientes”. “La información sobre la salud de los ciudadanos tiene por ley garantizada una protección especial”, explicó Mañas. “Queremos aclarar cómo ha actuado la empresa y asegurarnos de que en ningún caso se ha visto afectados los derechos de los ciudadanos. Pero esto no presupone de partida que hayamos detectado ninguna irregularidad”, añadió.

El candidato socialista a la Comunidad, Rafael Simancas, acusó a la Consejería de Sanidad, cuyo titular es Manuel Lamela, por la firma de un contrato que considera “fraudulento, ilegal y que pone en peligro los datos más íntimos de millones de madrileños”.

El vicepresidente regional del Consejo de Gobierno, Ignacio González Tras, aseguró que Cedegim está obligada a trabajar con “garantía de confidencialidad” o de lo contrario “se le exigirán las responsabilidades [penales] pertinentes”. Una postura similar expresa el informe jurídico elaborado por el PP en la Asamblea de Madrid, que concluye que Cedegim sigue “sometida a los mismos deberes de confidencialidad” que Stacks a la firma del contrato. “No existe problema alguno para que Cedegim, adquirente de Stacks, pueda tratar los datos provenientes de aquella”, concluye el informe.

Nota de los editores: Recomendamos ver “EE.UU.: A la venta Información sobre las prescripciones de los médicos”, Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(4).

Estados Unidos

EE.UU.: Bristol-Myers paga multa para poner fin a las investigaciones del gobierno

Editado de: Christopher Barth, Bristol-Myers pagará multa para poner fin a pesquisas, *Bloomberg*, 22 de diciembre de 2006; J. Marqués, Las farmacéuticas alivian sus problemas judiciales con... mucho dinero, *El Economista.es*, 12 de marzo de 2007.

Bristol-Myers Squibb Co. accedió a pagar US\$499 millones al Gobierno de EE.UU. para que ponga fin a pesquisas sobre los métodos de fijación de precios y mercadeo de la compañía, y redujo su pronóstico de beneficios del 2006.

El fabricante de medicinas aumentó sus reservas para la resolución del asunto en US\$353 millones, dijo en un comunicado la compañía con sede en Nueva York. Bristol-Myers también registrará un cargo fiscal previsto de US\$220 millones respecto a una reestructuración de deuda revelada anteriormente.

Bristol-Myers dijo que espera unos beneficios por actividades continuas de 72 a 77 centésimos por acción, en comparación con un pronóstico anterior de 97 centésimos a 1.02 dólar. No se entablarán acusaciones penales, dijo la compañía.

El acuerdo extrajudicial aún debe ser aprobado por el Departamento de Justicia, según el comunicado.

Investigadores federales en el estado de Massachusetts estaban examinando la promoción por la compañía de su medicina contra la esquizofrenia Abilify (aripiprazol) para usos que no se han aprobado, dijo un vocero de Bristol-Myers, Jeffrey MacDonald, en una entrevista telefónica. MacDonald dijo que el acuerdo extrajudicial de ayer también se refiere a otras medicinas, pero rehusó decir cuáles.

La punta del iceberg

Las farmacéuticas en EE.UU. están en el punto de mira de las autoridades federales y durante los últimos dos años desembolsaron un total de US\$1.600 millones para resolver diferentes acusaciones por fraude a los programas sanitarios Medicare y Medicaid.

A juicio de la asociación cívica Taxpayers Against Fraud Education Fund (TAFEF), “no se trata más que de la punta del iceberg”, ya que hay pendientes en los tribunales 180 casos más.

Según cifras del Departamento de Justicia de EE.UU., el Gobierno federal ha conseguido recuperar US\$3.900 millones de los laboratorios durante los últimos seis años, como resultado de tan sólo 16 casos resueltos bajo la actual Ley de Reclamaciones Falsas, que recoge la figura del confidente o chivato dentro de las empresas.

Con este instrumento legal, los ciudadanos privados que tienen acceso a información interna de las empresas sobre presuntos fraudes pueden presentar una demanda para recuperar el dinero defraudado al Gobierno federal y obtener a cambio del 15 al 30% de la cantidad obtenida en los tribunales.

Entre las compañías implicadas figuran las principales multinacionales del mundo como GlaxoSmithKline, Pfizer, AstraZeneca, Bayer, Shering-Plough [a], Abbott [b] o Eli Lilly [c].

Entre los fraudes más corrientes figuran sobornos a médicos, fijación de precios falsos, contabilidad engañosa o comercialización de medicamentos para indicaciones terapéuticas no aprobadas [d].

Notas de los editores:

- a. Ver “EE.UU.: Schering-Plough se declara culpable de conspiración” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(5).
- b. Ver “EE.UU.: Acusa a Abbot de inflar los precios de los medicamentos” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(3).
- c. Ver “EE.UU.: Farmacéutica Eli Lilly se declara culpable de un delito menor” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(1).
- d. Para más información sobre estos fraudes, ver “Acusan a empresas farmacéuticas de fraudes gigantescos” en la Sección Ética y Derecho de este número del *Boletín Fármacos*.

EE.UU.: Campaña persigue contrarrestar la influencia de los representantes de ventas de las compañías farmacéuticas sobre los médicos

Traducido y resumido por Enery Navarrete de: Diedtra Henderson, Independent lens. Counter-detailers help doctors wade through drug company marketing, *Boston Globe*, 26 de febrero de 2007.

Las compañías farmacéuticas inundan las oficinas de los médicos con atractivas vendedoras cuya misión es incrementar el número de recetas de sus productos.

Algunos dicen que las tácticas de mercadeo utilizadas por estos vendedores o visitantes médicos, tienen por objetivo vender medicamentos nuevos y costosos aunque existan tratamientos de igual efectividad, sean más económicos, y lleven mayor tiempo en el mercado.

Para combatir las estrategias de ventas, sus críticos están ahora empleando también métodos de mercadeo a través de un proyecto conocido como Servicio de Información Independiente sobre Medicamentos (Independent Drug Information Service Project), auspiciado por el Departamento de Mayores (Department of Aging) del estado de Pennsylvania. El proyecto está a cargo del Brigham and Women’s Hospital y tiene un presupuesto de un millón de dólares.

Ahora el proyecto envía a sus propios visitantes, algunos de los cuales habían antes trabajado como visitantes médicos para las compañías farmacéuticas. Los visitantes del proyecto, o “contra visitantes”, informan a los médicos cuáles son los medicamentos que funcionan mejor. Muchas veces, pero no siempre, esto significa recomendar medicamentos más antiguos y menos costosos.

Las recomendaciones se hacen después de una revisión cuidadosa de las diferentes terapias, los factores de riesgo del paciente, y la evidencia científica existente sobre los medicamentos. En algunas visitas se examinan la eficacia de algunos de los medicamentos más vendidos a nivel nacional, incluyendo por ejemplo el analgésico Celebrex (celecoxib), el Nexium (esomeprazol) y Lipitor (atorvastatin) y se comparan los medicamentos de marca con terapias menos costosas.

El Dr. Jerome Avorn, profesor de la Escuela de medicina de Harvard ha sido la fuerza motriz de este proyecto y considera que esta es la pieza que faltaba en el sistema de atención de la salud.

En el último año, un equipo que ya tiene 10 visitantes ha realizado 1200 visitas a unos 500 médicos de Pennsylvania. Otra media docena de internistas y de instructores de Harvard proveen los puntos a discutir en forma sintetizada para que el médico pueda usar esos conocimientos a la mañana siguiente cuando le lleguen los pacientes.

Avorn aún no ha analizado los ahorros que resultan de estas sesiones de discusión individualizada con los médicos, pero ha estudiado los cambios de prescripción de los médicos que prescribían el analgésico Celebrex (celecoxib) después de que los visitantes compararan los riesgos de ataques cardíacos y los efectos de protección al estómago de esta medicina de nueva generación con otros analgésicos. Los médicos que fueron visitados, en comparación con los médicos no visitados, redujeron las recetas de Celebrex (celecoxib).

Se observa que los médicos aprecian mucho y desean continuar recibiendo este valioso servicio que les releva de las presiones de leer largos artículos o escuchar las recomendaciones de los visitadores de la industria cuyo interés es vender un medicamento en particular, y los estudios que les presentan son patrocinados por la misma compañía farmacéutica que los produce, lo cual puede tener sesgos encubiertos.

Durante el año, se planifica extender este programa a otros estados. Esta ofensiva ha comenzado a la par con los señalamientos del Congreso de EE.UU. de las costosas campañas de mercadeo de la industria que provocan un alza desmedida en los costos de los medicamentos recetados. Un profesor de Minnesota que testificó este mes ante el Congreso dijo que reducir los US\$11.4 billones que invierte la industria en mercadeo anualmente puede traducirse directamente en un costo menor de los medicamentos.

Pfizer, Inc, caracterizado por escalar el mercadeo de medicamentos inundando las oficinas médicas con sus visitadores, anunció en enero que iba a reducir 10.000 plazas de su fuerza laboral a nivel mundial incluyendo los de ventas. El Profesor Stephen W. Schondelmeyer, de la Universidad de Minnesota, estudioso de los precios de los medicamentos, dijo en una entrevista reciente: “Si, claro ud. puede reducir el marketing y los visitadores. La industria siempre argumentará que el primer dólar que ud. recorta saldrá de los presupuestos de investigación y desarrollo. En realidad este es el último presupuesto que ellos recortan.

EE.UU.: Científico del NIH condenado a dos años de libertad condicional por conflicto de intereses

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Rita Beamish, Investigador de Alzheimer enfrenta grave acusación, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 5 de diciembre de 2006; Scientist sentenced to two years probation, 22 de diciembre de 2006, *Associated Press* (EE.UU.)

La fiscalía federal acusó a principios de diciembre de 2006 al Dr. Trey Sunderland, un destacado científico y alto responsable de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), por un delito mayor de conflicto de intereses al ganar US\$285.000 en estipendios privados de consultoría de Pfizer [a].

El cargo, presentado ante la corte federal de distrito en Baltimore, conlleva un máximo de un año en prisión y una multa de US\$100.000.

Finalmente un juzgado federal en Baltimore condenó al Dr. Trey Sunderland a dos años de libertad condicional. La sentencia a su vez establece que el Dr. Sunderland debe pagar una multa de US\$300.000 y cumplir con 400 horas de servicio comunitario.

En una conferencia de prensa, efectuada el 8 de diciembre de 2006, luego de que el Dr. Sunderland presentara una declaración, el fiscal federal Rod J. Rosenstein dijo que

“este caso no es un error técnico”, “este caso no es un error honesto”.

El fiscal federal del estado dijo que el médico “violó la regla fundamental” de ser un científico del gobierno al supervisar una investigación asociada con una compañía privada y lograr enriquecimiento personal a través del mismo proyecto.

El científico le dijo al Juez J. Frederick Motz que no tenía una buena explicación sobre sus acciones.

Lo que dice la Justicia

Los documentos de la corte indican que Sunderland no obtuvo la aprobación necesaria de NIH para su trabajo de consultoría y no reportó la ganancia de US\$285.000, o los viajes que Pfizer le pagaba por trabajos que estaban "directamente relacionados" con sus responsabilidades federales de investigación.

Sunderland "participó personal y sustancialmente como empleado y funcionario del gobierno... en un asunto particular en el que tenía un interés financiero", señalan los documentos legales.

El caso de Sunderland salió a luz durante una investigación de Congreso que comenzó hace más de dos años donde se examinó el gran número de científicos de NIH que ganaban dinero, fuera de NIH, trabajando como consultores de compañías privadas de biotecnología y de medicamentos.

Esa investigación hizo que NIH, la principal organización de estudios médicos del gobierno, lanzara su propia investigación interna y estableciera nuevas y severas reglas de ética que prohíben tales arreglos.

Los científicos dijeron recientemente a NIH que las nuevas regulaciones son tan estrictas que muchos están considerando dejar la agencia.

Aunque los fiscales federales estaban estudiando sus actividades con Pfizer, los investigadores del Comité de Energía y Comercio de la Cámara de Representantes revelaron en agosto que entre 1998 y 2004 el Dr. Sunderland había compartido con Pfizer miles de muestras biológicas de pacientes de Alzheimer y familiares, extraídas para investigaciones de los laboratorios estatales, al tiempo que recibía pagos como consultor privado.

El tema de su trabajo de NIH con Pfizer, enfocado en encontrar indicadores iniciales de la enfermedad de Alzheimer, fue el "mismo proyecto" de su trabajo privado de consultoría, según averiguó el fiscal federal Rod Rosenstein.

La mayoría de los 44 científicos federales que NIH identificó que aceptaron inapropiadamente dinero de compañías farmacéuticas y de biotecnología, sólo recibieron amonestaciones o les permitieron su retiro sin cargos. Lo llamativo es que el Dr. Sunderland es uno de solamente dos investigadores que fueron acusados de conducta delictiva.

Notas de los editores:

- a. Para más información sobre el caso ver “EE.UU.: Un alto cargo sanitario vendió muestras biológicas de pacientes a una farmacéutica” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(4). También se puede consultar el reporte de Evelyn Pringue “El chanchullo de la investigación del Gran Farma”, traducido por Germán Leyens, disponible en: <http://www.tlaxcala.es/pp.asp?reference=721&lg=es>

EE.UU.: Ex funcionario titular de la FDA sentenciado a tres años de libertad condicional y deberá pagar una multa de US\$90.000

Editado y traducido por Boletín Fármacos de: Former FDA commissioner Lester Crawford gets three years probation and \$90,000 fine, 1 de marzo de 2007, *Miscellaneous News* (EE.UU.); Hope Yen, Judge fines ex-FDA chief in fraud case, 27 de Febrero de 2007, *Associated Press* (EE.UU.)

La jueza norteamericana Deborah Robinson sentenció al ex funcionario de la FDA, Lester Crawford, a tres años de libertad condicional y al pago de una multa de US\$90.000 por los cargos de divulgación de información falsa y conflicto de intereses, por tener acciones de compañías reguladas por la agencia, lo cual está específicamente prohibido. Además deberá cumplir 50 horas de servicio comunitario y pagar por los costos de la vigilancia de su libertad condicional.

En octubre de 2006, Crawford se declaró culpable de ambos delitos. Para cada cargo se establece una pena máxima de un año en prisión y una multa de US\$100.000.

Según el Departamento de Justicia norteamericano, Crawford y su esposa poseían acciones en un número de compañías reguladas por la FDA, como Embrex y Pepsico. A principios del 2002, siendo funcionario completó incorrectamente siete reportes financieros para la oficina de ética del Congreso. La querrela reconoció, sin embargo, que él pagó los impuestos por los dividendos de esas acciones.

Durante la lectura del fallo, Crawford dijo que aceptaba la responsabilidad por lo que había hecho. Para su abogada, Barbara Van Gelder, Crawford debería haber recibido una condena más leve, porque el funcionario no tuvo intención de defraudar o abusar de su posición en la FDA para incrementar su ganancia personal.

Distinta es la opinión de la fiscalía federal. Según Howard Sklamborg abogado de la fiscalía, Lester Crawford se comportó con indiferencia de las reglas de ética. Fue un arrogante y un sinvergüenza. A pesar de ello, no se le aplicó la sentencia con todo el rigor de la ley porque su conducta no fue fraudulenta ni parte de una gran estafa.

Crawford, un veterinario y experto en seguridad alimenticia, renunció precipitadamente a la FDA en septiembre de 2005 sin dar ninguna razón que justificase su decisión [a].

Nota de los editores:

- a. Ver “EE.UU.: Conflictos y renunciaciones en la FDA” en la Sección Regulación y Políticas 2005;8(5)

EE.UU.: Acusan a empresas farmacéuticas de fraudes gigantescos. El gran número de casos pendientes incluye fondos del programa federal Medicaid

Traducción de Antonio Alfau de: Robert Cohen, Drug firm fraud may cost Medicaid untold billions Officials say companies systematically overbill health agency for poor, *Newhouse News Service*, 22 de febrero de 2007.

Según funcionarios federales, miembros del Congreso, y grupos de presión, los grandes productores de medicamentos han estado sistemáticamente cobrando más de lo debido al programa de salud para los pobres, Medicaid; sustrayendo de forma fácil miles de millones de dólares de ganancias indebidas.

La ley exige que los productores de medicamentos ofrezcan al programa Medicaid los mismos descuentos que otorgan a los grandes proveedores de salud y hospitales, pero ellos han estado ocultando esos precios; expresó Ronald Tenpas, ministro adjunto de justicia de los EE.UU., al Comité de Supervisión y de Reforma Gubernamental de la Cámara de Representantes.

“No estamos ante casos aislados de mala conducta, sino ante prácticas establecidas dentro la industria que han resultado en grandes pérdidas para los programas de salud federales”, dijo.

El gobierno federal y los estatales han tenido algún éxito en la recuperación de fondos de los productores de medicamentos: Durante los últimos seis años, instituciones del gobierno han recuperado alrededor de US\$3,900 millones en daños civiles y multas provenientes de 16 acuerdos legales relacionados con el Medicaid.

Los acuerdos incluyen a algunas de las grandes empresas de la industria como la Pfizer, Schering-Plough, GlaxoSmithKline, AstraZeneca y la Bayer. Estos casos se deben al precio excesivo que cobran por medicamentos para el cáncer, el asma, el colesterol, las alergias, y cardiovasculares.

Pero la magnitud del problema podría ser aún mayor. Existen más de 150 investigaciones federales pendientes enfocadas en el Medicaid y otros programas de salud del gobierno que podrían encontrar más fraudes multimillonarios en la industria farmacéutica.

Tenpas atestiguó que esos casos están relacionados a acusaciones de prácticas ilegales de precio y de promoción, que incluyen cientos de medicamentos vendidos al Medicaid, el Medicare y al Programa de Salud para Empleados Federales.

“Está claro, basados en nuestra experiencia, que las violaciones de la ley por parte de las compañías farmacéuticas está haciendo que los programas de salud del gobierno paguen demasiado por los medicamentos”, dijo Tenpas.

James Moorman, presidente del grupo no-gubernamental Ciudadanos en Contra de los Fraudes, dijo que los archivos públicos muestran que las investigaciones incluyen a otras compañías bien conocidas, entre estas Merck, Abbott, Novartis y Johnson & Johnson. Basándose en la historia de los acuerdos pasados; dice, que las obligaciones de los casos pendientes podrían llegar a miles de millones de dólares.

Muy simplistas

Desde PhRMA declinaron comentar los alegatos. Contrariamente, publicaron una declaración donde afirmaron que “el crecimiento de los gastos en medicamentos está en el nivel más bajo en muchos años.”

Mike Moore, un abogado de Texas, quien ha defendido a la compañía de Kenilworth, Schering-Plough, en los litigios de sobreprecios, dijo que las compañías farmacéuticas no han engañado al gobierno con los precios. Dijo que los controladores del gobierno están conscientes de la diferencia de precios y, por una variedad de razones políticas, han hecho los pagos que hoy algunos están cuestionando.

Moore dijo que el punto de vista que ofrecen el Departamento de Justicia y algunos abogados estatales y miembros del Congreso es “muy simplista, y parcializado”.

El programa Medicaid, financiado por el gobierno federal y los estatales, le da servicios a casi 50 millones de beneficiarios de bajos recursos. En el 2005, el Departamento de Salud y Servicios Humanos estimó que el Medicaid compró medicamentos por un valor de US\$41.000 millones, más de cuatro veces que los US\$8.900 millones que gastó en 1994.

El diputado del Partido Demócrata por California, Henry Waxman, jefe del comité de reforma del gobierno, dijo que las evidencias muestran que las compañías farmacéuticas le han cobrado al Medicaid más de lo debido repetidamente por los medicamentos esenciales, y que a propósito, estas compañías han hecho planes de negocios para negarse a darle al Medicaid los descuentos reglamentarios.

El diputado del Partido Demócrata por Tennessee, Jim Cooper, dijo que él está sorprendido de las razones de que haya “tanto engaño” por parte de “un grupo de corporaciones muy prestigiosas”.

Demandas iniciadas por los empleados

La mayoría de las investigaciones en contra de los productores de medicamentos se han logrado a través de la puesta en práctica de la Ley Federal Contra el Fraude, la que le permite a la persona que tenga evidencia de fraudes en los programas o contratos del gobierno el demandar a nombre del gobierno Federal. Los casos del Medicaid han sido el

resultado de quejas por parte de los empleados de las compañías, de ejecutivos de ventas, y de las farmacias.

Los casos se han presentado bajo precinto en las cortes federales, dándole la oportunidad al Departamento de Justicia de investigar los alegatos y de decidir si interviene. Si hay evidencias de fraude, el Departamento de Justicia generalmente entra en largas negociaciones con las compañías, pudiendo resultar en acuerdos monetarios extrajudiciales.

El señor Moorman dijo que los 16 casos relacionados con el Medicaid desde el 2001 incluyeron engaños de tres tipos.

Un método común, dijo Moorman, fue el ocultamiento por parte del productor de los mejores o más bajos precios que otorga a los clientes de medicamentos de marcas registradas, para así evitar darle mayores rebajas al Medicaid. Nueve de los 16 casos fueron por casos que usaron este truco, dijo él, incluyendo un acuerdo con la compañía Schering-Plough, luego de ésta ser acusada de ocultar sus mejores precios para el antialérgico Claritin. Esta compañía se comprometió a pagar US\$340 millones.

El segundo tipo fue usado por productores que declararon precios medios inflados a los servicios de información de precios nacionales, los cuales fueron usados por Medicaid y Medicare para establecer los precios de reembolso.

Moorman dijo que los sobreprecios no tuvieron relación con los precios reales pagados por los farmacéuticos. Pero a éstos se les permitió quedarse con la diferencia entre los pagos inflados del Medicaid y el costo real—un truco usado por los productores como incentivo para que las farmacias les compren sus medicamentos en vez de los de la competencia.

GlaxoSmithKline pagó en el 2005 casi US\$150 millones en un acuerdo de demandas relacionadas con Medicaid y Medicare, dijo Moorman, después de ser acusados de estar comprometidos en este tipo de engaño de sobreprecios para promover dos medicamentos para tratar la náusea producida por la quimioterapia.

La compañía Pfizer llegó a un acuerdo de pago de US\$340 millones con el gobierno en el 2004 luego de ser acusada promoción ilegal, fuera de prospecto, de su medicamento anticonvulsivo Neutotin.

“Nosotros no podemos tener estos programas de salud si la gente se va a dedicar a este tipo de fraude”, dijo Moorman. “Todo esto es para quedarse pasmado”, agregó.

Moorman criticó al Departamento de Justicia por no ser más agresivo completando los casos pendientes de la Ley Contra el Fraude. El responsabilizó a la administración de Bush de no dedicar suficientes recursos, y de que en promedio sólo a hecho acuerdos de pagos tres casos al año.

“Si ellos actuarán con más determinación, nosotros podríamos lograr que las compañías farmacéuticas cambiaran de actitud con el Medicaid y Medicare”, dijo él.

“*Son casos muy complejos*”

Tenpas dijo que el Departamento de Justicia toma el problema con seriedad. Le dijo al comité del congreso, que la administración se está moviendo tan rápido como puede, para resolver las investigaciones y para proteger de fraudes a los programas de salud.

EE.UU.: Merck paga US\$1.752 millones para cerrar un pleito fiscal y continúan los litigios por Vioxx

Editado de: Merck paga 1.752 millones para cerrar un pleito fiscal, *Cinco Días* (España), 15 de febrero de 2007; Merck pierde apelación y pagará US\$47,5 millones a usuario de Vioxx, *RPP* (Perú), 12 de marzo 2007; Un tribunal de Madison absuelve a Merck de la muerte de una mujer de 52 años que tomaba Vioxx, *Europa Press*, 27 de marzo de 2007

Merck anunció a mediados de febrero que ha llegado a un acuerdo con las autoridades estadounidenses por el que pagará US\$2.300 millones en impuestos para acabar con una disputa sobre gastos de derechos de comercialización que la farmacéutica reclamaba. La cantidad incluye impuestos federales, intereses y recargos derivados del impago, según el comunicado.

El acuerdo cierra un primer proceso de investigación que el Servicio de Impuestos Internos (IRS) llevó a cabo sobre los impuestos que la compañía debía pagar entre 1993 y 2001, según explicó la compañía en un comunicado. El pago de estas tasas no va a penalizar los resultados anuales de la empresa, aseguraron desde la firma, porque la compañía había provisionado fondos para hacer frente a este pago durante los últimos cinco años. En noviembre, Merck dijo que se enfrentaba a un total de potenciales deudas tributarias por US\$5.580 millones con las autoridades de EE.UU. y Canadá, relacionadas con unas disputas sobre la contabilidad de antiguas transacciones.

En 1993 la farmacéutica empezó a reducir su carga impositiva registrando sus patentes en países con impuestos más bajos que en EE.UU. Todos estos el IRS ha intentado poner freno a la transferencia de patentes y licencias a filiales localizadas en países con carga impositiva baja.

La compañía aseguró el año pasado que el IRS les había hecho saber que no iba a tener en cuenta los gastos relativos a las regalías de comercialización que Merck reclamaba como deducible en relación al pago de sus impuestos entre 1993 y 1999.

La investigación del IRS de los años subsiguientes al 2001 permanece abierta.

Mientras tanto, la compañía farmacéutica prosigue en su empeño de resolver caso por caso, las demandas relacionadas con el analgésico Vioxx (rofecoxib). Hasta el

momento Merck ha ganado diez de los quince juicios que se han realizado en los tribunales estadounidenses, y piensa apelar las sentencias desfavorables.

Ahora bien, un juzgado de Atlantic City dictaminó un fallo que puede repercutir en las futuras acciones legales contra la empresa. El tribunal dio lugar a la apelación y consideró que el fármaco había sido responsable del ataque cardíaco que sufrió Frederick Humeston, de 56 años, La demanda había sido desestimada en noviembre del 2005, cuando el jurado consideró que el tiempo que el demandante había consumido Vioxx no era suficiente para provocar daños [a].

La apelación estuvo a cargo del gabinete de abogados Seeger Weiss, quienes lograron obtener una importante victoria: Merck deberá pagar US\$20 millones para indemnizar a Humeston y su esposa y US\$27 millones por daños. Desde la empresa informaron que volverán a llevar el caso a la justicia.

Por otra parte, Merck recibió una mala noticia al darse a conocer que un grupo consultivo de expertos independientes de la FDA se pronunció (20 votos contra 1) contra la comercialización de etoricoxib (Arcoxia), el nuevo antiinflamatorio de la compañía que intenta colocar en el mercado como el sucesor de Vioxx. La agencia estadounidense no está obligada a seguir estas recomendaciones, pero en la mayoría de los casos lo hace [b].

Notas de los editores:

- Ver “Tras el segundo juicio, el “caso Vioxx” empieza de nuevo” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín FÁrmacos* 2005;8(5).
- Ver “Etoricoxib (Arcoxia): Grupo consultivo de la FDA se pronuncia contra de su uso” en la Sección Advierten de este número del *Boletín FÁrmacos*, y “Merck identifica al sucesor de Vioxx” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín FÁrmacos* 2006;9(4).

EE.UU.: Divulgación de los pagos de la industria farmacéutica a los médicos

Editado de: *HispaniCare/healthday*, 20 de marzo de 2007

Las leyes de dos estados, Minnesota y Vermont, que exigen la publicación de los regalos que las compañías farmacéuticas hacen a los médicos todavía no ofrecen al público un acceso fácil a la información, según un estudio reciente. Incluso cuando sí se accede a la información, con frecuencia ésta es de una calidad limitada, anotaron los investigadores en la edición del 21 de marzo del *JAMA* [a].

“Los individuos que desean saber cuánto dinero de las compañías farmacéuticas acepta su médico y de cuáles tendrán dificultades para encontrar la información, debido a que las leyes de divulgación estatales están tan llenas de agujeros e incoherencias”, afirmó en una declaración preparada el coautor del estudio, el Dr. Peter Lurie. Subdirector del Grupo de investigación de la salud de *Public*

Citizen, una organización sin fines de lucro de defensa del consumidor con sede en Washington, D.C.

En el estudio, el Dr. Joseph S. Ross, de la Escuela de medicina Mount Sinai de la ciudad de Nueva York, y sus colegas, analizaron los datos de 2002 a 2004 de Minnesota y Vermont. Los pagos de las compañías farmacéuticas a los médicos incluían efectivo, certificados de regalos, comidas, cuotas de conferencias y libros de texto.

“En Vermont, el 61% de los pagos no se revelaron al público, pues las compañías farmacéuticas los designaron como secretos comerciales y al 75% de los pagos públicamente revelados les faltaba información necesaria para identificar al receptor”, escribieron los autores del estudio. “En Minnesota, el 25% de las empresas reportaron cada uno de los tres años”. La American Medical Association recomienda que los regalos a los médicos deben de ser beneficiosos para los pacientes y no exceder un valor de US\$100. Según la información de fondo del estudio, esa recomendación es similar a las de otras organizaciones médicas y también a la de PhRMA

Pero los investigadores encontraron que las compañías farmacéuticas realizaron pagos de más de US\$100 a los médicos en los dos estados. “En Vermont, entre los 12.227 pagos que totalizaban US\$2,18 millones públicamente revelados, hubo 2.416 pagos de US\$100 ó más a médicos”, “En Minnesota, entre los 6.946 pagos que totalizaban US\$30,96 millones públicamente revelados, hubo 6.238 pagos de US\$100 o más a médicos”, consigna el informe.

Las leyes de divulgación en estos dos estados no hacen lo suficiente para revelar el patrón verdadero de pagos de las compañías farmacéuticas a los médicos, concluyeron los autores. “Los estados que ponen en acción leyes de divulgación pública en el futuro deben aprender de estos errores y requerir un sistema más coherente y fácil de comprender para reportar estos tipos de pagos”, recomendó Lurie.

Nota de los editores:

- a. Refiere al siguiente artículo: Ross JS et al., Pharmaceutical Company Payments to Physicians: Early Experiences With Disclosure Laws in Vermont and Minnesota, *JAMA* 2007;297:1216-1223. Disponible en: <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/297/11/1216?etoc>

El fondo de la piel: Una palabra de nuestro patrocinador
Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Natasha Singer, Skin Deep: A Word From Our Sponsor, *The New York Times*, 25 de enero 2007.

Cuando la marca Clinique irrumpió en el mercado en 1968 alteró el panorama de los cosméticos en EE.UU. Clinique utilizó un lenguaje científico e imágenes clínicas en un momento en que en las tiendas predominaban cremas elaboradas y muy perfumadas.

Clinique contrató a un dermatólogo conocido, el Dr. Norman Orentreich de Manhattan, para desarrollar su línea de productos, vistió a todos sus representantes con batas blancas, y los colocó en los mostradores de cosméticos para que diagnosticaran el tipo de piel de los clientes. Incluso el nombre es sugestivo de actividad “clínica.”

Ahora Clinique ha dado un paso más para enfatizar su imagen terapéutica y en el proceso ha lanzado la moda de que las compañías de belleza se asocien con médicos. En enero se abrió el centro de bienestar de la piel de la escuela de medicina Weill de la Universidad de Cornell en Manhattan (Clinique Skin Wellness Center at Weill Medical College of Cornell University in Manhattan). El proyecto se ha financiado con una donación de 4,75 millones de dólares de Clinique y con 2,25 millones de un donante anónimo, y servirá para hacer investigación médica y para construir una clínica en el departamento de dermatología de la escuela de medicina.

En la clínica los médicos harán exámenes de la piel y educarán a los pacientes a prevenir el cáncer de piel y mantener la piel saludable. Los pacientes también podrán hacer citas, en el mismo centro, con representantes de Clinique para aprender a utilizar maquillajes para cubrir el enrojecimiento de la piel y las cicatrices.

Los críticos dicen que el patrocinio de Clinique es uno de los ejemplos más claros de cómo se difuminan las diferencias entre la medicina y la industria de belleza.

En un momento en que los dermatólogos privados pueden ganar cientos de miles de dólares como consultores para los productores de inyecciones faciales o de cremas para las arrugas, la asociación de Weill Cornell con una firma de cosméticos podría reducir todavía más el status de la medicina académica: de una autoridad objetiva, sin sesgos, a dar la impresión de que se vende al mejor postor.

La Dra. Amy Newburger, una dermatóloga de Scarsdale, New York dijo “Pienso que la imagen de nuestra especialidad se ha visto empañada por miles de médicos que promueven sus propios tratamientos dermatológicos y por las instituciones académicas que se venden a las compañías de belleza.” La Dra Newburger y Alan L Caplan, director del departamento de ética de la Universidad de Pennsylvania, en una editorial en *Archives of Dermatology*, advertían a las escuelas de medicina que no deben asociarse con compañías de belleza.

Dermatología no es la única especialidad que tiene que enfrentarse con intereses comerciales. En un marco en el que se ha reducido el financiamiento federal para investigación básica, y en donde las compañías aseguradoras reducen los pagos por servicios, los centros médicos y los médicos privados buscan el apoyo económico de la industria.

Las compañías farmacéuticas financian la investigación de enfermedades que pueden tratarse con sus productos, y estos estudios suelen publicarse en revistas médicas de gran

impacto. Los médicos, que han recibido fondos de la industria para hacer investigación o que tienen contratos como consultores para esas compañías, presentan los resultados de sus trabajos en reuniones médicas de ámbito nacional. Los visitantes médicos con frecuencia van a las oficinas de los médicos, les entregan muestras gratuitas y les pagan comidas a sus empleados.

El Dr. Jeffrey J Meffert, un dermatólogo de San Antonio, dice que algunas escuelas de medicina han intentado limitar la influencia de la industria prohibiendo la entrada de los visitantes médicos a sus campus y no aceptando que les provean conferencistas para sus reuniones académicas.

Los conflictos de interés son especialmente preocupantes en el campo de la dermatología, donde los médicos pueden ganar millones de dólares aplicando tratamientos caros, totalmente electivos, y generalmente financiados directamente por los pacientes porque las compañías de seguros no los cubren. Algunos dermatólogos también hacen investigación y/o tienen contratos lucrativos como consultores para compañías de medicamentos, tecnología o cosméticos.

La relación entre la medicina y la industria de belleza surgió como tema importante en el 2006, cuando investigadores de Johns Hopkins Medicine firmaron un contrato para revisar una nueva marca de productos para la piel. Los investigadores tenían que estudiar la nueva línea de cosméticos Cosmedicine, producida por Klingner Advanced Aesthetics, y la institución iba a recibir acciones. Los anuncios que se colocaron en las tiendas Sephora mencionaban la relación con Hopkins. Cuando varios artículos de periódicos denunciaron el hecho, la escuela de medicina renunció a las acciones de Klingner (Sin embargo, médicos asociados con Johns Hopkins Medicine han ayudado a la compañía a diseñar consultorios médicos de cosmética en centros comerciales de Dallas y Chevy Chase, MD, donde las enfermeras tratan a pacientes.)

Según Euromonitor Internacional, una empresa de marketing, los estadounidenses gastaron US\$7.800 millones en cosméticos en el 2006. Como el mercado es muy competitivo, las compañías de cosméticos se asocian con médicos y escuelas de medicina porque este tipo de relaciones pueden darles cierta credibilidad científica.

En la última década han aparecido casi dos docenas de marcas nuevas de cosméticos, y las marcas que ya están bien establecidas como Lancôme, Dior y Prescriptives han contratado a dermatólogos como consultores.

Según las estadísticas de Euromonitor, Clinique, quien creó una imagen casi-científica, es la marca de mayores ventas del país. La Sra Greene dijo “En Clinique nos consideramos como el último eslabón antes del dermatólogo y la primera parada después del dermatólogo” y “La asociación con Weill Cornell legitima nuestra posición como expertos en el cuidado de la piel.”

El Dr. Richard Granstein, director del departamento de dermatología de Weill Cornell distingue la relación entre la escuela de medicina y Clinique de otras asociaciones entre académicos y compañías de cosméticos. Weill Cornell no investiga cosméticos, no hace pruebas con ellos, ni propaganda, ni los vende, ni permite que se utilice su nombre en la promoción de estos productos. Y comentó; “En el centro sólo tenemos para ofrecerle a Clinique la oportunidad de renombre”.

El Dr. Granstein, quien recibe financiamiento de Clinique dijo “no estamos en el negocio de la belleza”, “usted no va a encontrar un letrero que diga Weill Cornell en una tienda de Espora, si fuera así yo renunciaría.”

Clinique esta dando una beca de cinco años a la escuela de medicina para hacer investigación y para construir una clínica de dermatología. Uno de los proyectos consiste en investigar como el stress afecta el sistema inmunitario de la piel, aumentando el riesgo de todo tipo de problemas desde cáncer de piel a alergias. Clinique también financia una posición en el departamento “Clinique Clinical Scholar” y la primera persona en ocupar ese lugar fue el Dr. John A. Carucci, quien estudia los cambios genéticos que se asocian al cáncer de piel. Además Clinique pagará una conferencia científica anual y conferencias públicas sobre temas relacionados con cáncer y mantenimiento de la piel.

El aspecto más visible de la relación es la clínica para el bienestar de la piel, parte del departamento de dermatología de la escuela de medicina; en ella los médicos realizan los exámenes de la piel y aconsejan a los pacientes sobre la prevención de los problemas dermatológicos. Además hay representantes de Clinique para aconsejar a los pacientes como disimular los problemas de la piel o la inflamación después del tratamiento.

El Dr. Granstein dijo “Si tiene 22 años y quiere saber qué es lo que puede hacer para prevenir el cáncer de piel, o quiere prevenir verse como su madre cuya piel ha sido dañada por el sol y aparenta tener 80 cuando solo tiene 50 años, ahora tenemos un centro que puede ayudarle.”

La Sra Greene dijo que Clinique piensa ofrecer consultas una vez al mes en el centro, pero si hubiera suficiente demanda, los representantes de Clinique podrían ir semanalmente, y podrían llegar a ofrecer 500 consultas anuales. También dijo que los representantes harían recomendaciones generales de productos de limpieza o protectores solares, pero que no recomendarían productos específicos. La compañía también distribuirá folletos educativos utilizando lenguaje sencillo, que pueda entender la gente, para hablar de problemas de piel como por ejemplo ¿la piel oscura puede indicar problemas de DNA? o ¿se trata de una arruga o de una herida?

Es posible que sea muy útil para los pacientes, dijo el Dr. Granstein, quien mencionó que una paciente había dejado de llevar faldas porque no quería exponer las quemaduras de la piel, hasta que descubrió que podía utilizar maquillaje para

disimular las heridas. “No me importa si van a comprar Clinique o L’Oréal, lo que sea.”

Los críticos dijeron que aunque no se vendan cosméticos en la misma clínica, el acuerdo puede sugerir a los pacientes que la escuela apoya a la industria de belleza. Se cree que esta es la primera vez que una compañía de cosméticos ha puesto su marca en un investigador, en un centro de dermatología de una escuela de medicina, y también la primera vez que una escuela de medicina ha establecido un programa para permitir que una compañía de belleza tenga acceso a pacientes.

El Dr. Caplan dijo que los cosméticos, que la FDA define como productos que no alteran la piel de forma significativa, no deben formar parte de la medicina. Añadió que los pacientes interpretarían el anuncio de Clinique, los representantes de la compañía y los folletos educativos como signos de que la universidad aprueba esta línea de productos.

La Dra. Newburger dijo que esta estructura también podría sesgar, inconscientemente, a los médicos e influir en el cuidado de los pacientes. En ausencia de otras marcas, la presencia de Clinique haría que los residentes de dermatología se familiarizaran con menos productos o que delegasen la responsabilidad por ofrecer recomendaciones post-tratamiento a los representantes de Clinique.

“Cuando un paciente acude a una consulta privada, el paciente puede esperar que el médico se mueva por incentivos económicos” dijo el Dr. Newburger, “pero no espera que eso sea así cuando va a la escuela de medicina, un lugar que debería estar por encima del conflicto y que no debe asociarse con una compañía o con otra” dijo la Dra. Newburger.

El Dr. Granstein dijo que la relación con las compañías de belleza puede poner a las escuelas de medicina en un terreno resbaladizo, y señaló que inmiscuirse en el terreno de la belleza no es nuevo para las escuelas de medicina porque la dermatología incluye la apariencia de los pacientes. Según él: “El acné y la psoriasis son esencialmente enfermedades cosméticas.”

En una nota publicada el 15 de febrero también en The New York Times se hizo la siguiente corrección:

En un artículo del 25 de enero sobre la clínica que patrocina Clinique en el Weill Medical Collage de la Universidad de Cornell se cita incorrectamente al Dr. Richard D. Granstein, jefe del departamento de dermatología de Weill. Él dijo: “la psoriasis puede producir prurito, pero nadie se muere por ello. Con frecuencia es un problema cosmético. Para muchos no es debilitante.” El Dr. Granstein no dijo que la psoriasis es “esencialmente” una enfermedad cosmética.

Asia y África

África e India: Suspenden estudios de un microbicida contra el sida

Editado de: Marilyn Marchione, Suspenden estudios al fracasar gel vaginal en prevenir VIH, 31 de enero de 2007, *Associated Press* (EE.UU.); Revés en la lucha contra el sida, 1 de febrero de 2007, *BBC* (Inglaterra); Resulta contraproducente microbicida contra sida, 1 de febrero de 2007, *EFE* (Suiza).

Un estudio, financiado por la Agencia Internacional de Desarrollo EE.UU. (USAID) y la Fundación Bill y Melinda Gates, que estaba siendo llevado a cabo por el grupo de investigaciones en salud CONRAD, debió ser suspendido debido a que en lugar de reducir el riesgo de contagio, lo aumentaba. Las pruebas se estaban desarrollando en India, Sudáfrica, Benin y Uganda e involucraban a 1.500 mujeres.

El producto que se estaba evaluando se llama Ushercell, un gel que contiene sulfato de celulosa, compuesto fabricado en base al algodón, y que fue desarrollado por los laboratorios Polydex.

Según declaraciones de la OMS “no sólo no ayudó a las pacientes sino que las hizo más vulnerables”. Un consejo independiente de seguridad descubrió más infecciones por VIH en el grupo de mujeres a las que se suministró el gel que en el grupo que recibió placebo. Para el coordinador del estudio, Tim Farley “alrededor de 30 mujeres contrajeron el VIH desde que las pruebas empezaron en 2005”.

“Esto constituye un revés decepcionante e inesperado en la búsqueda de un microbicida seguro y efectivo, que pueda ser utilizado por las mujeres para protegerse contra la infección del VIH”, advirtieron la OMS y UNAIDS en una declaración conjunta. Ambas organizaciones informaron que “no es claro por qué el producto no funcionó”.

Por precaución la ONG Family Health International suspendió en Nigeira la prueba del gel Ushercell en 1.700 mujeres. En África continúan probándose aun tres microbicidas.

Nota de los editores: Se puede consultar en inglés la declaración de CONRAD, grupo que hizo la prueba, en: <http://www.conrad.org/press/phaseIIItrials.htm>

Generales

Risperidona y manía: Ensayos no éticos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(274): 498.

(...) Las compañías farmacéuticas con frecuencia y de forma agresiva buscan nuevas indicaciones para los neurolépticos, por lo que no ha de extrañar que en el prospecto de la risperidona se diga que también es útil para el tratamiento de las fases de manía.

Lo que sorprende más es la evaluación clínica que se ha hecho de la risperidona para justificar esta indicación. Se incluyeron tres ensayos clínicos; dos de ellos involucraron a 259 y 290 pacientes que recibieron tratamiento durante tres semanas con risperidona (de 1 a 6 mg al día) o placebo, y otro de 438 pacientes que recibieron 12 semanas de tratamiento con risperidona, haloperidol (4 a 12 mg diarios) o placebo [3]. Además hay otros dos ensayos clínicos de tres semanas de duración que involucraron a pacientes tratados con estabilizadores del ánimo (litio, ácido valproico o carbamazepina); un ensayo incluyó a 157 pacientes que recibieron tratamiento con risperidona (1 a 6 mg diarios) o placebo durante tres semanas; y el otro incluyó a 180 pacientes que recibieron tratamiento con risperidona, haloperidol o placebo [3-5].

Desde el punto de vista ético es difícil justificar la administración de placebo a pacientes en fase de manía, dada la severidad del problema y la disponibilidad de otros neurolépticos más antiguos (...)

Nota de los editores: Aquí solo reproducimos algunos párrafos del artículo, pero su contenido completo se puede consultar en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos.

Rosiglitazona (Avandia): Su controvertido uso en la “pre-diabetes”

Traducido por Boletín Fármacos de: *The Case Against The Diabetes Drug Rosiglitazone (Avandia), Worst Pills Best Pills Newsletter*, diciembre de 2006.

Nota de los editores: El contenido completo de este artículo se puede consultar en la Sección Advierten de este número del Boletín Fármacos.

Uso de acrónimos atractivos en los ensayos clínicos

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Prescrire Int* 2006;15(86):220.

El uso de acrónimos para referirse a ensayos clínicos se generalizó durante la década de 1990s. Es más fácil referirse al ensayo WOSCOPS que explicar el protocolo o los criterios de inclusión. Como siempre, los especialistas en marketing se percataron rápidamente de la oportunidad que se les presentaba. Se están seleccionando acrónimos de ensayos clínicos que son fáciles de recordar para crear un aura alrededor del medicamento, o de su nueva indicación, antes de que el producto se lance al mercado.

En el 2004, AstraZeneca utilizó los siguientes nombres en sus ensayos clínicos: Mercury, Stellar, Orbital, Asteroid, Meteor, Jupiter para llamar la atención sobre una estatina nueva, la rosuvastatina (un medicamento que no ofrece ventajas sobre sus predecesores). Ahora los estudios Largo, Tempo y Presto están anunciando la llegada de la rasagilina, un inhibidor tipo B de la monoamino-oxidasa que no mejora el tratamiento del Parkinson [a].

Un ensayo para estudiar la eficacia de trastuzumab como coadyuvante del tratamiento del cáncer de pecho lleva el nombre de una diosa griega Hera, lo que simboliza la soberanía de la madre y de la fecundidad. ¿Será esto suficiente para distraer la atención de las preguntas que han quedado pendientes con respecto a los efectos adversos de tipo cardiovascular y citotóxico de este medicamento? Ahora Sanofi Aventis ha sacado el ensayo Rio para estudiar el efecto de rimonabant en la obesidad, y a este le seguirá el Crescendo. Sin embargo, si los pacientes obesos bailan una samba rápida no será gracias a este derivado canabinoide de eficacia limitada (pérdida de unos pocos Kg que se recuperan al abandonar el tratamiento) y del que se desconocen los efectos secundarios [b].

El nombre que se selecciona para los ensayos clínicos forma parte de la estrategia de comercialización de los productores, y contribuye a la gran inflación de precios.

Lo que no hay que olvidar es que los datos son más fuertes que las palabras.

Notas de los editores:

- Ver “Rasagilina: Un “me too” para el Parkinson”, en la Sección Advierten de de este número del *Boletín Fármacos*.
- Ver “Rimonabant” “, en la Sección Advierten de de este número del *Boletín Fármacos*.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Corporations and Health Watch - Nuevo sitio web sobre el impacto en la salud de las prácticas corporativas
www.corporationsandhealth.org

El Comité “Corporations and Health Watch”, un proyecto que monitorea el impacto en la salud de las prácticas empresariales, ha desarrollado este sitio para defensores de

la salud y los consumidores, investigadores y agentes de la salud pública. El sitio provee información y recursos sobre el impacto para la salud que tienen las decisiones que toman las industrias armamentística, farmacéutica, automotriz, tabacalera, alimenticia y de bebidas. Y fomenta las campañas que buscan cambiar las prácticas empresariales que dañan la salud.

Según Nicholas Freudenberg, Distinguished Professor de Salud Pública del Hunter College, fundador y director de Corporations and Health Watch, “los productos de estas industrias tienen un impacto significativo en la morbilidad y mortalidad en EE.UU. y en el mundo. Al crear un espacio donde los científicos, activistas y los profesionales de la salud pública puedan intercambiar información, compartir recursos y analizar las lecciones de las campañas en favor de los ciudadanos, esperamos contribuir a generar evidencias basadas en prácticas de salud pública que busquen cambiar el comportamiento industrial así como el comportamiento individual.”

La página incluye entrevistas a activistas e investigadores, resúmenes de informes recientes de las industrias seleccionadas, perfiles sobre campañas a favor de los ciudadanos, y enlaces sobre investigaciones importantes. Los lectores pueden sugerir información para que se considere su inclusión en el sitio.

Campaña de Consumers International sobre Promoción No Ética de Medicamentos

El 15 de marzo de 2007, Día Mundial de los Derechos del Consumidor, representó un importante día de acción en torno a la campaña principal de Consumers International: la Promoción No Ética de Medicamentos

“Estas prácticas se producen cuando para promocionar y comercializar sus productos, los laboratorios ocultan información sobre sus contraindicaciones, fomentan el consumo irresponsable, hacen regalos a médicos y farmacéuticos para que los prescriban, censuran investigaciones contrarias a sus intereses o desarrollan campañas para publicitar de forma encubierta aquellos medicamentos cuya publicidad está prohibida”, afirma la organización.

En la web dedicada al Día Mundial (<http://www.consumidoresint.org/campanas/diamundial2007.asp>), CI hace un llamamiento a la responsabilidad por parte de la industria farmacéutica y demanda una mayor regulación y control por parte de los gobiernos. La información clave de la campaña se puede consultar, en castellano, en: http://www.consumidoresint.org/documentos/diamundial/WCRD_briefing_2007_spanish.pdf

Nota de los editores: Asimismo se puede ver un comentario sobre la investigación de CI sobre las faltas éticas graves de parte de los 20 laboratorios más importantes del mundo en

relación a sus estrategias publicitarias en la Sección de Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(4).

Healthy Skepticism Library

<http://healthyskepticism.org/library.php>

Se encuentran más de 8.000 títulos sobre marketing y promoción de medicamentos y la influencia de la industria. Algunos de los artículos se encuentran completos en la biblioteca y se pueden imprimir. Para el año 2007 ya tiene registrado alrededor de 600 referencias.

Proyecto EULABOR

<http://www.eulabor.org>

EULABOR (por Sistemas de Regulación Ética de la Investigación Biomédica de Latinoamérica y Europa: Análisis comparativo de su Pertinencia y Aplicación para la Protección de Seres Humanos) es la primera red en este dominio entre Europa y Latinoamérica.

Este proyecto recibe el apoyo de European Commission in FP6-2004-Science-and Society-9 y está coordinado por la Dra. Eugenia Lamas, Directora de la Misión Ética Internacional del Inserm.

Los Socios son:

- Francia: Inserm (coordinador), con la participación de investigadores del Centre d'Éthique Médicale de l'Université Catholique de Lille
- Alemania: IWE (Institut für Wissenschaft und Ethik) de Bonn
- España: Fundación EPSON (Instituto de Tecnoética) de Barcelona
- Chile: Universidad de Santiago de Chile
- Argentina: Fundación Bio&Sur
- México: CNB (Comisión Nacional de Bioética)
- Brasil: Fundação Oswaldo Cruz

En el apartado (o “pestaña”) “Docs EULABOR” se puede acceder a los documentos que elaboran los grupos de trabajo del proyecto.

En este momento están disponibles los primeros documentos correspondientes a la descripción del sistema de regulación ética de la investigación biomédica en cada uno de los siete países implicados en el proyecto: (coordinado por el equipo chileno, marzo de 2006), a saber:

- Descripción de los sistemas de regulación ética en Alemania (inglés)
- Descripción de los sistemas de regulación ética en Argentina (español)
- Descripción de los sistemas de regulación ética en Brasil (portugués)

- Descripción de los sistemas de regulación ética en Chile (español)
- Descripción de los sistemas de regulación ética en España (español)
- Descripción de los sistemas de regulación ética en Francia (español)
- Descripción de los sistemas de regulación ética en México (español)

Asimismo, está disponible un documento compuesto, titulado “Global and comparative analysis” (dirigido también por el equipo chileno, julio de 2006.), y que ha sido elaborado a partir de la información de los documentos nacionales arriba consignados, y completado con datos factuales sobre condiciones sociales y económicas de la investigación médica. Se trata de una matriz de análisis y su

comentario. El link al documento en inglés es: http://www.fundacion-epson.es/eulabor/doc/liv2_eng.pdf (90 pág.)

Durante el encuentro del grupo EULABOR en abril 2006 realizado en Santiago de Chile se trabajó con el documento anterior y se identificaron algunas problemáticas comunes que plantea la ética de la investigación médica actual. Así nace el documento titulado “Identificación de los principales problemas comunes” (encabezado por los grupos español y francés) que es el resultado de reflexiones y discusiones de los investigadores del grupo EULABOR y del trabajo anteriormente realizado. El link al documento en español es: http://www.fundacion-epson.es/eulabor/doc/liv3_esp.pdf (42 pág.)

Revista de revistas

Garantía del derecho social a la atención farmacéutica en el estado de San Pablo

Traducido por Boletín Fármacos de: Badim Marques S, Gandolfi Dallari S, Garantia do direito social à assistência farmacêutica no Estado de São Paulo, *Rev. Saúde Pública* 2007;41(1):101-107.

Objetivo: Analizar cómo el Poder Judicial garantiza el derecho social a la atención farmacéutica y cuál es la relación entre el sistema político y el sistema judicial en la salvaguarda de ese derecho.

Métodos: Fueron estudiados los procesos judiciales relacionados con la provisión de medicamentos por el estado de San Pablo, desde 1997 hasta el 2004. Se utilizó el Discurso del Sujeto Colectivo para identificar los discursos de los actores que componen los procesos judiciales.

Resultados: En el 96,4% de los casos analizados, los discursos de los jueces fallaron en contra del Estado, al que se obligó a proveer con exactitud los medicamentos requeridos por el demandante, inclusive cuando los medicamentos no se encontraban registrados por la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (9,6% de los casos estudiados). Se observó que 100% de las demandas fueron presentadas por actores particulares; en un 77,4% el demandante exigía un medicamento específico de un laboratorio determinado y; en el 93,5% de los casos los medicamentos fueron entregados en carácter de urgencia al demandante a través de una medida cautelar (“liminar”),

Conclusiones: El Poder Judicial al momento de tomar sus decisiones, no toma en consideración las componentes constantes de las políticas públicas sobre medicamentos, desarrolladas con el objetivo de hacer efectivo el derecho social a la atención farmacéutica. Al otorgar primacía a las demandas individuales sobre los intereses de la comunidad, el Poder Judicial termina perjudicando la toma de decisiones colectiva por parte del sistema político en este ámbito.

Autores fantasmas en los ensayos clínicos patrocinados por la industria (*Ghost authorship in industry-initiated randomised trials*)

Götzsche PC et al., *PLoS Med* 2007;4(1): e19

Artículo completo disponible en:

http://medicine.plosjournals.org/perlserv/?request=get-pdf&file=10.1371_journal.pmed.0040019-L.pdf

¿Quién redacta el documento final de las investigaciones sobre medicamentos patrocinadas por la industria farmacéutica? Según las conclusiones de un nuevo estudio, los firmantes de los trabajos que se publican en las revistas científicas no son precisamente los médicos que los desarrollan. Y, es más, con mucha frecuencia se oculta el nombre de otros actores clave, los profesionales que manejan los datos estadísticos, información de la que depende la interpretación final de los resultados.

Estas son algunas de las irregularidades en la autoría de los ensayos clínicos con las que se ha topado un grupo de investigadores del Centro Nórdico Cochrane de Copenhague (Dinamarca), tras revisar el fenómeno de los denominados autores “fantasma”.

Este término se refiere a las personas que realizan una contribución sustancial a un artículo científico (elaboran el protocolo inicial, analizan la información estadística o redactan el manuscrito final) pero cuyo nombre no aparece en la lista de firmantes ni en el apartado de reconocimientos.

A pesar de que en los últimos años se han publicado varias guías con recomendaciones claras sobre la necesidad de transparencia en la autoría de la investigación científica, el estudio que publica esta semana la revista *PLoS Medicine* revela que la práctica del autor “fantasma” es “muy común” y que la ocultación del nombre de esas otras personas que manejan los datos obedece a “intereses comerciales”.

La omisión se detectó tras revisar 44 estudios promovidos por 26 multinacionales farmacéuticas y un laboratorio local, que se iniciaron en Dinamarca a mediados de los 90 y se

publicaron sobre el año 2000. Se comparó la información procedente de los protocolos de los ensayos (documentos iniciales en los que se explica cómo, quién, dónde y para qué se hace el estudio, indispensables para que se autorice su puesta en marcha) presentados a los comités éticos que los aprobaron con los primeros resultados publicados en una revista científica.

El 75% de los trabajos (31 de 44) tenía autores “fantasma” y en todos los casos los profesionales cuya identidad se ocultaba eran estadísticos, miembros habituales de las plantillas de las compañías farmacéuticas. Otros nombres que se obvian con frecuencia son los de los redactores médicos profesionales que trabajan para agencias contratadas por la industria.

Copiado de: Estudios hechos por autores “fantasma”, *El Mundo* (España), 22 de enero de 2006.

¿Qué hemos aprendido de Vioxx? (*What have we learnt from Vioxx?*)

Krumholz H et al.

BMJ 2007;334:120-3

Resumen en castellano reproducido de la base bibliográfica SIETES

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78936>

Nota de los editores: Ver el contenido de este resumen en la Sección Regulación y Políticas, apartado Revista de revistas de este número del Boletín Fármacos

Economía y Acceso

Tratados de libre Comercio, exclusividad en el mercado y patentes

América Latina

Ecuador: Se concede patente a fármaco contra el sida
OilWatch, 5 de marzo de 2007

Con fecha 11 de enero de 2007 el Comité de Propiedad Intelectual, Industrial y Obtenciones Vegetales remite a la Dirección de Patentes su resolución en el caso del compuesto abacavir, antiviral para el tratamiento del sida, mediante la cual otorga en segunda instancia la patente que fuera negada en primera instancia por la Dirección Nacional de Propiedad Industrial. Negación que se había dado sobre la base de la resolución de incumplimiento de requisitos de patentabilidad determinada por los técnicos (químicos y farmacéuticos) de la Dirección de Patentes.

Como se comprenderá, al otorgar la patente se está otorgando un monopolio sobre la producción y comercialización del medicamento. Éste será de pertenencia exclusiva de Glaxo Smithkline Beecham y ningún medicamento genérico similar podrá competir en el mercado ecuatoriano. Los altos precios de venta afectarán a quienes padecen de esta terrible enfermedad en el país y al Estado,

que compra este producto para atender a los pacientes de Sida en los hospitales estatales. Adicionalmente, tal situación dificultará el trabajo de fundaciones como Médicos Sin Fronteras, quienes ayudan en las campañas contra el Sida en el Ecuador.

Esto pese a que el Ecuador es parte de los países que suscribieron los acuerdos de Doha. Cabe indicar que en Colombia se negó la patente en primera y segunda instancia, en Venezuela no se patentan medicamentos para el tratamiento de esta enfermedad, y Brasil tiene políticas muy especiales que impiden las patentes de medicamentos contra el sida por al menos diez años.

Se advierte que igual suerte pueden correr patentes de productos como el celecoxib, un anti-inflamatorio cuestionado por la FDA, y negado en reiteradas ocasiones por la Dirección de Patentes del Instituto Ecuatoriano de Propiedad Intelectual. Tal medicamento se encuentra hoy a expensas de un dictamen de segunda instancia en el citado Comité.

Europa

Unión Europea: Los Estados miembros renuevan el acuerdo que elimina las barreras aduaneras de los fármacos

Colaboración Especial de Aquí-Europa para Eupharlaw News, 12 de febrero de 2007

Los Estados miembros han adoptado un nuevo acuerdo internacional que supone un avance en la eliminación de los aranceles aduaneros para los productos farmacéuticos. En él, se añaden 1220 productos a la lista de fármacos que traspasan las aduanas sin pagar impuestos (hasta ahora 7329). Se espera que esta tercera revisión del Acuerdo Pharma-GATT (Acuerdo General de Aranceles Aduaneros y Comercio), en la que entran Suiza y EE.UU., potencie la competitividad de la industria farmacéutica de la Unión Europea, además de ahorrar 230 millones de euros a las compañías del sector.

La Comisión Europea ha indicado tras la adopción del nuevo acuerdo que había asumido un papel de liderazgo en las negociaciones para conseguirlo. Su titular de Comercio, Peter Mandelson, ha declarado que el pacto “pone el libre comercio al servicio de los negocios y consumidores europeos” y que es una muestra de confianza en la competitividad de la industria farmacéutica comunitaria.

Hasta la fecha estaba vigente el Acuerdo Pharma-GATT de la Organización Mundial del Comercio (OMC), alcanzado en 1994. Numerosos intermediarios químicos y farmacéuticos se estaban beneficiando desde entonces del libre comercio, sin embargo, los continuos avances científicos, en particular los biotecnológicos, han hecho que muchos productos no estuvieran cubiertos por el acuerdo. En esta revisión, a la lista existente de 7329 fármacos se añaden 1290 productos nuevos. La lista de prefijos y sufijos que se utilizan en la combinación de los derivados de los fármacos ha sido, asimismo, ampliada y clarificada, haciendo el sistema más sencillo y flexible. Según el Consejo Europeo de la Industria Química, esta nueva normativa generará unos ahorros entre las compañías farmacéuticas de alrededor de 230 millones de euros durante 2007.

En un comunicado oficial, Bruselas ha declarado que gracias a la cooperación entre la industria farmacéutica y los expertos de la UE en aduanas, la tercera revisión del acuerdo Pharma-GATT eliminará las barreras que se imponen a los nuevos fármacos en las aduanas de los principales territorios farmacéuticos. Desde el 1º de enero de 2007 ha entrado en vigor este acuerdo, que incluye a los Veintisiete, EE.UU. y Suiza.

Además, se espera que Japón adopte esta revisión durante este año. El Acuerdo General sobre Aranceles Aduaneros Comercio abarca el comercio internacional de mercancías. El funcionamiento del Acuerdo General es responsabilidad del Consejo del Comercio de Mercancías (CCM) que está integrado por representantes de todos los países miembros de la OMC.

Unión Europea: Entra en vigor el reglamento para fomentar la investigación de los fármacos para niños
Editado de: Entra en vigor la ley de la Unión Europea para fomentar los fármacos para niños, El Mundo (España), 22 de enero de 2007; La oportunidad comercial de los ensayos pediátricos, El Global N° 327, 11 de febrero de 2007; EE.UU. / Europa: Incentivos para mejorar el botiquín infantil, El Mundo (España), 10 de febrero 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

Generales

Entrevista a José Esparza, Coordinador del Programa de Vacunas de la Fundación Bill & Melinda Gates
Rafael Ybarra, *El País* (España), 27 de febrero de 2007

Más de veinte años en la OMS le capacitan para analizar este organismo desde dentro. Ahora, tras haber coordinado la Iniciativa de la OMS-Onusida para la obtención de una Vacuna para el Sida, José Esparza se ha trasladado a la Fundación Bill & Melinda Gates, desde donde continúa trabajando, no sólo en la búsqueda de la ansiada vacuna, sino de los mecanismos para que pueda distribuirse en los países más pobres. “Cuando me dicen que necesitamos una vacuna para el sida en los países en vías de desarrollo, yo siempre digo que necesitamos una vacuna para el sida. Punto. Sería una tragedia que hubiera una vacuna sólo para los países ricos”, dijo en una conferencia en el hospital Carlos III de Madrid.

P. Tras 20 años en la OMS, ¿cómo la definiría?

R. Hay una frase que se usa en África que se puede aplicar a la OMS. “Si quieres ir rápido, camina solo; si quieres ir lejos, camina en grupo”. En la OMS nada sucede de forma rápida, pero lo que acontece es por el consenso de todos sus países miembros. Por ejemplo, a finales de este año se van a publicar los resultados de eficacia de la segunda y tercera pruebas de vacunas contra el sida. La OMS ya ha iniciado un proceso que sólo este organismo puede hacer, que es reunir a las compañías involucradas, a los responsables de los países implicados y las organizaciones capaces de distribuir la vacuna cuando esté disponible. Ni la Fundación Gates ni las compañías farmacéuticas tienen la legitimidad para decidir qué hacer; hace falta un consenso internacional, y eso es tarea de la OMS y Onusida.

P. ¿Qué diferencias ha encontrado entre trabajar en un organismo público, como la OMS, a hacerlo en la Fundación Gates?

R. Es diferente, aunque la motivación básica es la misma: trabajar para el control de una epidemia. Bill y Melinda Gates son dos personas increíbles; cuando ambos fueron a África se dieron cuenta de que la gran mayoría de las personas no tiene acceso a necesidades básicas en educación o salud. En una ocasión se estaba hablando de la diarrea causada por rotavirus, una enfermedad que cada año mata más de 800.000 personas en todo el mundo, y Bill preguntó,

“¿rota qué?, ¿cómo es posible que haya algo que mata 800.000 personas al año y yo nunca haya oído hablar de ello?”.

P. ¿Qué objetivos tienen?

R. Bill Gates utiliza un concepto que se denomina el azar de la geografía del nacimiento. Él mismo se cuestiona, ¿cómo es posible que el azar del lugar donde uno nace determine el futuro de una persona? Esa desigualdad está definida, no por el esfuerzo o el trabajo del individuo, sino por el azar. Y los dos aspectos que más contribuyen a esas desigualdades son la falta de acceso a la salud y a la educación. Por eso son las dos prioridades. La fundación no se ve a sí misma como un organismo de fomento de la investigación, sino como un ente que trata de utilizar la fortuna de los Gates para resolver problemas graves.

P. ¿De qué forma colaboran con la industria farmacéutica y cómo resuelven el problema de las patentes de los fármacos?

R. Los programas de la fundación se dirigen a los países en vías de desarrollo. Cada uno de ellos está condicionado para obtener resultados en estas zonas. Se llama estrategia de acceso global. Y esto choca frontalmente con los investigadores, ya que ellos consideran que la financiación está para producir ciencia; nosotros también, pero además para que esa ciencia produzca beneficios en los países en desarrollo. Así, cada programa tiene una cláusula en la que los investigadores aceptan la estrategia de acceso global. Con ello no perseguimos poseer la propiedad intelectual, sino un compromiso legal para que la propiedad intelectual no limite el acceso en los países en desarrollo.

P. Pero no todo son ventajas...

R. Al ser una fundación sin fines de lucro tenemos limitaciones para financiar a la industria privada, pero tenemos que trabajar con ella. Por ejemplo, ¿quién hace vacunas? Desgraciadamente no hay infraestructura fuera de la industria privada que desarrolle vacunas. Así, si un laboratorio investiga un producto necesario para los países del Tercer Mundo y solicita nuestra colaboración, resulta muy complicado llegar a un acuerdo con las actuales leyes en EE.UU. Se podría hacer, pero con la condición de que nuestra inversión no revierta en beneficio de la industria privada.

P. Pese a estas limitaciones, ¿cómo trabajan en vacunas?

R. Trabajamos con “pinzas legales”, es decir, los receptores de nuestros fondos deben ser Gobiernos u organismos oficiales. Los contratos son de dinero por servicios. Son limitaciones diferentes a las de la OMS, cuyo papel es el de ser un intermediario.

P. A la industria farmacéutica se le acusa de no haber invertido suficiente en la búsqueda de vacunas, no sólo frente al sida, sino frente a otras patologías como la malaria. ¿Cree que es así?

R. Las patentes son necesarias porque sin ellas el sector privado no hubiera desarrollado muchos fármacos necesarios. Es un sistema en el que el sector privado tiene que tener beneficios, en donde las patentes son esenciales. Pero es bueno que haya un debate entre las compañías farmacéuticas y países como India, Brasil o Sudáfrica. Desde un punto de vista de justicia social global, no es posible que el conocimiento que el mundo ha generado se esté utilizando sólo para resolver el problema de unos pocos. La confrontación es inevitable y ambos deben trabajar con el sistema que tenemos para que se puedan beneficiar los países en desarrollo. Personalmente me satisface esta controversia, pero las cosas nunca son blancas o negras.

P. ¿Cómo está la investigación en vacunas para prevenir el sida?

R. Debemos definir en primer lugar el nivel de eficacia de la vacuna y ello depende de las pruebas que se hagan. Las actuales no están diseñadas para un 30% de eficacia, sino para un 50%. Una vacuna de un 30% de eficacia no sería apropiada para ser utilizada en programas de salud pública. Los dos ensayos cuyos resultados se darán a conocer este año se han diseñado para aportar datos de una eficacia del 50%.

P. ¿Es suficiente un 50% de eficacia para justificar su uso?

R. Resulta difícil responder. Una vacuna con un 50% de eficacia tendría un efecto beneficioso en términos de salud pública si se utilizara en una población, por ejemplo, con alta incidencia de infección o dificultad de acceso a otros sistemas de prevención.

P. ¿Qué tipo de vacuna podemos esperar? ¿Es válido el concepto de vacuna universal en el VIH?

R. Puede ser la misma vacuna, pero con un uso diferente, como ocurrió con la vacuna de la hepatitis B, que tardó 20 años en ser universal. Todo el mundo piensa, y yo también, que una vacuna para el sida debe ser universal.

P. Si se logra, ¿va pasar lo mismo que con el acceso a otros fármacos?

R. Financiamos proyectos de vacunas y nos preguntamos cómo se distribuirían. Es un problema real que plantea dos escenarios: que haya una vacuna que se use sólo en los países ricos, como pasó al principio con la primera vacuna de rotavirus, que sólo se usó en EE.UU.; o una vacuna que sólo sea útil en los países en vías de desarrollo, algo que no tendría sentido para la industria farmacéutica. Habría que introducirla de forma simultánea en ambos escenarios. ¿Se imagina que existiera una vacuna contra el sida con cierta

eficacia contra el subtipo B [mayoritario en África], se introdujera en EE.UU. y que, porque no se puede producir en grandes cantidades, se limitara su uso a la población donde va a tener menor impacto? Esto es posible, aunque no creo que ocurra porque las consecuencias, políticas y para la industria farmacéutica, serían inmensas. La industria ya ha aprendido. Si sale una vacuna contra el sida, el mundo no va a consentir que no sea universal.

Nota de los editores: Es necesario indicar que en varios países el sector público tiene infraestructura de producción e investigación farmacológica. Baste señalar en América Latina los laboratorios públicos de Brasil y el laboratorio de Hemoderivados de Córdoba en Argentina. Igualmente Tailandia tiene una infraestructura de desarrollo de medicamentos de cierta importancia [véase “Tailandia lanza la terapia más barata del mundo contra el sida” en el *Boletín Fármacos* 2002;5(3)] y el gobierno de Malasia también ha desarrollado una infraestructura pública [véase Olliaro PL et al., Drug studies in developing countries, *Bulletin of the World Health Organization* 2001;79(9):894-895]. Por ello nos extraña la afirmación del Sr. José Esparza que seguro está familiarizado con estos esfuerzos públicos ya que mucho de ellos están dirigidos a solucionar el acceso a antirretrovirales. Tampoco todos los expertos acuerdan con la afirmación que las patentes son necesarias o esenciales para resolver el problema de acceso a medicamentos. Hay quienes afirman, por el contrario, que las patentes son un impedimento, véase por ejemplo entre otros muchos, el comunicado de Joseph E. Stiglitz en la noticia siguiente.

Premios, no patentes

Joseph E. Stiglitz, Traducción de Claudia Martínez, *Project Syndicate*, 2007

Parte del éxito de la medicina moderna se basa en las nuevas drogas, en las que las compañías farmacéuticas invierten miles de millones de dólares en investigación. Las compañías pueden recuperar sus gastos gracias a las patentes, que les otorgan un monopolio temporal y, por lo tanto, les permiten cobrar precios muy por encima del costo de producción de las drogas. No podemos esperar innovación sin pagar por ella. Ahora bien, ¿los incentivos ofrecidos por el sistema de patentes son apropiados, de modo que todo este dinero esté bien invertido y contribuya al tratamiento de las enfermedades que más preocupan? Tristemente, la respuesta es un “no” contundente.

El problema fundamental con el sistema de patentes es simple: se basa en limitar el uso del conocimiento. Que un individuo más goce de los beneficios de un fragmento de conocimiento no genera ningún costo adicional, de modo que restringir el conocimiento es ineficiente. Pero el sistema de patentes no sólo restringe el uso del conocimiento; al otorgar un poder monopólico (temporal), muchas veces hace que la gente que no tiene seguro médico no pueda acceder a los medicamentos. En el Tercer Mundo, esto puede ser una cuestión de vida o muerte para quienes no pueden pagar drogas comerciales nuevas, pero sí podrían comprar

genéricos. Por ejemplo, las drogas genéricas para la primera línea de defensa contra el sida redujeron el costo del tratamiento en casi el 99% solamente del 2000 a esta parte, de US\$10.000 a US\$130.

Sin embargo, a pesar del precio elevado que pagan, los países en desarrollo obtienen poco a cambio. Los laboratorios gastan mucho más dinero en publicidad y marketing que en investigación, mucho más en investigación de drogas relacionadas con el estilo de vida (para trastornos como la impotencia y la caída del cabello) que en drogas que salvan vidas, y prácticamente nada en enfermedades que afligen a cientos de millones de personas pobres, como la malaria. Es una cuestión de simple economía: las compañías dirigen su investigación hacia donde está el dinero, no importa el valor relativo para la sociedad. Los pobres no pueden pagar las drogas, de modo que la investigación sobre sus enfermedades es escasa, más allá de cuáles sean los costos generales.

Un fármaco “me-too”, por ejemplo, que le genera a su fabricante un porcentaje del ingreso que, de otra manera, es percibido únicamente por la compañía que domina un nicho, puede ser altamente rentable, incluso si su valor para la sociedad es muy limitado. De la misma manera, las empresas se apresuraron para desarrollar el proyecto genoma humano a fin de patentar genes como el asociado con el cáncer de mama. El valor de estos esfuerzos fue mínimo: se llegó al conocimiento poco antes de lo que se habría llegado sin ese esfuerzo. Pero el costo para la sociedad fue enorme: el elevado precio que Myriad, el dueño de la patente, le otorga a las pruebas genéticas (entre US\$3.000 y US\$4.000 dólares) bien puede implicar que miles de mujeres a las que se podría haber sometido a pruebas, considerado en condición de riesgo y recetado la medicación apropiada, en cambio morirán.

Hay una vía alternativa para financiar e incentivar la investigación que, al menos en algunos casos, podría tener resultados mucho mejores que las patentes, tanto a la hora de dirigir la innovación como de asegurar que los beneficios de ese conocimiento se repartan lo más ampliamente posible: un fondo de premios médicos que recompense a quienes descubren curas y vacunas. Dado que los gobiernos ya pagan, directa o indirectamente, el costo de gran parte de la investigación farmacéutica, a través de beneficios por prescripción, podrían financiar el fondo de premios, que otorgaría los mayores premios a quienes desarrollen tratamientos o prevenciones de enfermedades costosas que afectan a cientos de millones de personas.

Especialmente cuando se trata de enfermedades en los países en desarrollo, sería sensato que parte del dinero de los premios proviniera de presupuestos de asistencia extranjera, ya que unos pocos aportes podrían resultar más útiles para mejorar la calidad de vida, y hasta la productividad, que para atacar las enfermedades debilitantes que tanto prevalecen en muchos países en desarrollo. Un panel científico podría establecer un conjunto de prioridades al evaluar la cantidad de gente afectada y el impacto en la

mortalidad, la morbosidad y la productividad. Una vez hecho el descubrimiento, se otorgaría una licencia.

Por supuesto, el sistema de patentes es, en sí mismo, un sistema de premios, sólo que muy particular: el premio es un poder monopólico temporal, lo que implica precios elevados y acceso restringido a los beneficios que se pueden obtener del nuevo conocimiento. En cambio, el tipo de sistema de premios que tengo en mente se basaría en los mercados competitivos para bajar los precios y hacer que los frutos del conocimiento estén al alcance de la mayor cantidad de gente posible. Con incentivos mejor dirigidos (más dólares de investigación invertidos en enfermedades más importantes, menos dinero gastado en marketing inútil y distorsionado), podríamos tener mejor salud a más bajo costo.

Dicho esto, el fondo de premios no reemplazaría a las patentes. Sería parte de la variedad de métodos para alentar y respaldar la investigación. Un fondo de premios funcionaría bien en zonas en las que se conocen bien las necesidades –el caso de muchas enfermedades que afligen a los pobres–, permitiendo que se fijaran objetivos claros con anticipación. Para las innovaciones que solucionan problemas o satisfacen necesidades que antes no se reconocían ampliamente, el sistema de patentes todavía cumpliría un papel importante.

La economía de mercado y la motivación de ganancias llevaron a niveles de vida extremadamente elevados en muchos lugares. Pero el mercado de la atención sanitaria no es un mercado común y corriente. La mayoría de la gente no paga por lo que consume; depende de que otros juzguen qué debería consumir y los precios no influyen en estos criterios como lo hacen en las mercancías convencionales. El mercado, por ende, está plagado de distorsiones. En consecuencia, no sorprende que en el área de la salud, el sistema de patentes, con todas sus distorsiones, haya fallado de tantas maneras distintas. Un fondo de premios médicos no ofrecería una panacea, pero sería un paso en la dirección correcta, ya que redirigiría nuestros escasos recursos de investigación hacia usos más eficientes y aseguraría que los beneficios de esa investigación llegasen a toda esa gente que hoy está privada de ellos.

Pfizer y Sanofi-Aventis siguen sus litigios por patentes

Editado por Boletín Fármacos

Como comentamos en un reporte anterior [a], las grandes compañías farmacéuticas “innovadoras” y las empresas productoras de medicamentos genéricos se encuentran inmersas en complejos juicios por la exclusividad de producción que las primeras afirman tener a través de las patentes. En esta ocasión haremos mención a algunos resultados judiciales que han tenido lugar en Australia, Dinamarca, EE.UU y China y que involucra a compañías como Pfizer y Sanofi-Aventis.

Litigios de Pfizer por atorvastatina: Uno en contra en Australia y otro a favor en Dinamarca [1,2]

La atorvastatina es un hipolipemiente cuya patente, en la mayoría de los países, expira en noviembre de 2011. La Corte Federal de Australia a fines de 2006 hizo público el fallo favorable a Ranbaxy Laboratories Limited en el litigio que la compañía mantiene con Pfizer sobre la patente australiana de la atorvastatina de Pfizer.

El magistrado Neil Young dictaminó que una de las patentes de Pfizer no es válida debido a las inexactitudes y falsedades utilizadas en la obtención de la patente australiana N° 628198, pero afirmó que la atorvastatina de Ranbaxy contraviene otra patente de Pfizer. El fallo del tribunal se conoció tras el juicio celebrado en Melbourne del 9 al 23 de octubre de 2006. La nulidad de la patente australiana N° 628198 de Pfizer se debió principalmente a la declaración de Pfizer a la Oficina Australiana de Patentes y Marcas afirmando que la capacidad del R-enantiómero (atorvastatina) para inhibir la producción de colesterol resultó ser 10 veces mayor que la del producto raíz equivalente. Esta afirmación fue considerada por el magistrado “falsa y engañosa”.

En cambio, Pfizer obtuvo un fallo favorable en un tribunal de Copenhague, Dinamarca, que ha dictado medidas cautelares contra la compañía Nomeco, el distribuidor mayorista farmacéutico más grande de Dinamarca, al prohibirle vender en el país europeo la versión genérica de su fármaco atorvastatina fabricado por la compañía hindú Ranbaxy. El requerimiento judicial, sujeto aún a apelación, obliga a la retirada del genérico de Ranbaxy del mercado danés.

Las patentes en litigio en Dinamarca son tres, todas ellas de Pfizer y relativas a atorvastatina cálcica y los procesos y componentes intermedios usados para su desarrollo. El Juzgado Administrativo danés ha fallado a favor de las tres patentes de Pfizer. Para el vicepresidente de Pfizer, Allen Waxman esta sentencia es “otro hito en nuestra defensa de la patente de atorvastatina en todo el mundo”. En este sentido se manifestó también el presidente de Pfizer en Dinamarca, Karin Verland, quien destacó que “es un importante resultado tanto para Pfizer como para otras empresas biomédicas innovadoras que invierten en una búsqueda de alto riesgo para desarrollar medicinas”.

Litigios de Pfizer por Viagra: En China uno a favor y otro en contra [3,4]

La Corte del Pueblo Intermedia N° 1 de Pekín (China) ratificó a fines de diciembre de 2006 la validez de la patente del fármaco contra la impotencia sildenafil, comercializado como Viagra por Pfizer, y ordenó a dos laboratorios que dejen de comercializar versiones genéricas del medicamento.

En concreto, según el veredicto, ambas empresas -Beijing Health New Concept Pharmacy y Lianhuan Pharmaceutical- deberán retirar del mercado sus versiones de Viagra y, en el caso de la segunda empresa, deberá pagar a Pfizer cerca de

29.000 euros en concepto de indemnización por los daños causados, según informa la agencia Xinhua.

En junio pasado, la farmacéutica obtuvo otro éxito al lograr que se rechazara una decisión previa de la Oficina China de la Propiedad Intelectual, que declaró en 2004 que Viagra no podía gozar de patente. Esta última sentencia está aún a la espera de un nuevo juicio, tras la demanda presentada por diez farmacéuticas locales.

Sin embargo, Pfizer sufrió un revés en febrero de este año cuando perdió la batalla para hacerse con la adaptación al chino del término Viagra. Según informó *Shanghai Daily*, los tribunales chinos fallaron en contra de la compañía norteamericana, que pretendía hacerse con el derecho del término “Wei Ge” (algo así como “hombre poderoso”), con el que popularmente se denominan los fármacos contra la impotencia elaborados en China a imagen de Viagra, pero cuyo nombre ya había sido registrado por una empresa china. El tribunal argumenta que la farmacéutica china había seguido los trámites legales para registrar el nombre.

Sanofi-Aventis en EE.UU. pierde por Lovenox [5]

La firma farmacéutica francesa Sanofi-Aventis reveló en febrero de este año el fallo negativo de una corte de California respecto de la ley de violación de patentes sobre Lovenox (enoxaparina). El fallo fue a favor de la firma de genéricos americana Amphastar y Teva Pharmaceutical Industries de Israel.

Sanofi-Aventis dice que está evaluando sus opciones de otro recurso legal y continuará “defendiendo vigorosamente su propiedad intelectual”. Lovenox generó rentas de alrededor de US\$2.400 millones en los primeros nueve meses de 2006. La noticia llegó en un momento en que una corte americana está valorando la defensa de la compañía de su patente de Plavix (clopidogrel) contra Apotex.

El fallo significa que la patente de Lovenox es oficialmente inválida y la recusación separada en la base de obiedad es irrelevante, dijeron los analistas en Lehman Brothers. Sin embargo, muy importante, este fallo no resulta en un genérico de la enoxaparina en el mercado americano. A la fecha, la FDA no ha otorgado una aprobación tentativa a ninguna compañía de genéricos para este compuesto.

Los analistas observan que Lovenox es una mezcla compleja no caracterizada de cadenas polisacáridas y la FDA debe decidir sobre la bioequivalencia de los productos genéricos.

Nota de los editores:

a. Ver “Los litigios por patentes están a la orden del día. Diferentes demandas y sentencias” editada por Adriana Petinelli para la Sección Economía y Acceso del *Boletín Fármacos* 2007;10(1)

Referencias:

1. Australia: Fallo favorable de la Corte Federal a Ranbaxy en el caso de la patente de atorvastatina de Pfizer, *PM Farma* (España), 29 de enero de 2006.

2. Dinamarca: Un tribunal danés prohíbe la venta en el país del genérico hindú de Atorvastatina (Pfizer), *Medicina TV* (España), 27 de febrero de 2007.
3. China: Un tribunal chino ratifica la validez de la patente de Viagra, *Jano On-line* (España), 29 de diciembre de 2006.
4. China: Pfizer se queda sin el nombre chino de Viagra, *Europa Press* (España), 5 de febrero de 2007.
5. Sanofi-Aventis pierde el caso de la patente de Lovenox, *PM Farma* (España), 13 de febrero de 2007.

Otros temas de Economía y acceso

Reportes Breves

Operaciones de fusión en el año 2006 entre empresas farmacéuticas -de marca y de genéricos- y de biotecnología

Editado por Jimena Orchueta - *Boletín Fármacos*

El año 2006 ha estado marcado por numerosas operaciones de fusión, tendencia que sin duda continuará durante el 2007.

Entre las operaciones realizadas entre empresas que comercializan productos de marca se puede mencionar la compra de Schering por Bayer [a], la de Kos Pharmaceutical por Abbott, la de Altana por Nycomed y la de Schwarz por UCB.

Por otra parte, la tendencia globalizadora del mercado de genéricos ha motivado compras como la de la alemana Betapharm por parte de la india Dr. Reddy's en marzo, así como la de la croata Pliva por la norteamericana Barr. También cabe señalar la compra de Mundogen, el negocio de genéricos de GlaxoSmithKline en España, por parte de la empresa india Ranbaxy [b].

Durante los próximos dos años se producirán vencimientos de patentes de medicamentos que suponen US\$40.000 millones en EE.UU. y US\$25.000 millones en Europa. Las compañías tratan de hacer frente a la pérdida de facturación por la competencia de los genéricos por diferentes vías, siendo una de ellas la adquisición de compañías de biotecnología con productos prometedores en cartera. Es el caso, por ejemplo, de la compra de Sirna Therapeutics por Merck & Co. y la de Serono por Merck KGaA.

También dentro del propio sector de biotecnología está habiendo un número creciente de operaciones de compra, como por ejemplo la compra de Gilead Sciences a su rival Myogen.

El año 2007 comenzó con anuncios de fusiones que también cambiarán la configuración del sector. En la primera semana del año la biotecnológica americana Biogen Idec anunció la compra de la también estadounidense Syntonix Pharmaceuticals, centrada en tratamientos para enfermedades crónicas con varias investigaciones preclínicas en hemofilia. Biogen pagaría por Syntonix US\$40 millones por sus acciones y US\$80 millones más a medida que se alcancen plazos de desarrollo. Biogen, especializada en oncología, neurología e inmunología, parte

de unas ventas anuales de unos US\$2.500 millones y 2.400 empleados, y prevé mantener la planta de 25.000 metros cuadrados de Syntonix [1].

Quizá la noticia más llamativa al inicio del año es la posible compra de Bristol-Myers Squibb por Sanofi-Aventis lo que crearía una empresa gigante que competiría en tamaño con Pfizer, la más grande del mundo. Según escribe Richard Wachman para *The Observer*, los accionistas de BMS, que tiene un valor bursátil de £\$90,000 millones, probablemente apoyarían la venta. También se especula que Sanofi-Aventis se puede encontrar con rivales tales como Novartis y GlaxoSmithKline que pudieran estar igualmente interesados en BMS. AstraZeneca es otro nombre con posible interés ya que recientemente ha dado a conocer un plan de colaboración con BMS en medicamentos para la diabetes [2].

En línea con su apuesta por focalizarse en el área de biotecnología, a mediados de enero, Merck KGaA anunció que busca comprador para su cartera de genéricos. Asimismo se especula con la posibilidad de que el grupo químico holandés Akzo Nobel venda su filial farmacéutica Organon a Schering-Plough [1].

A continuación daremos detalles sobre algunas de estas operaciones.

Abbott compró Kos Pharmaceutical [3-6]

A fines de diciembre de 2006, la compañía estadounidense Abbott se hizo con el control de su competidora Kos Pharmaceuticals Inc., especializada en medicamentos contra el colesterol, por la que pagará US\$3.700 millones (más de 2.900 millones de euros).

En una primera etapa Abbott adquirió el 91,4% de Kos Pharmaceuticals mediante una oferta pública en efectivo de US\$78 (61 euros) por acción, lo que supuso una prima del 56%. Y luego, obtuvo el resto de las acciones con el mismo ofrecimiento de pago.

En el 2001 Abbott compró Knoll Pharmaceuticals a Basf, y ahora con la adquisición de Kos Pharmaceuticals fortalecerá su negocio de fármacos para reducir los niveles de colesterol, un segmento que genera cada año más de 15.000 millones de euros.

Aunque está especializada en el desarrollo de fármacos anticolesterol, Kos Pharmaceuticals también cuenta en su portafolio de productos con tratamientos para enfermedades cardiovasculares, metabólicas y problemas respiratorios.

El principal producto de la compañía adquirida por Abbott es Niaspan (ácido nicotínico), el primer fármaco de liberación lenta y toma única diaria que eleva el nivel de “colesterol bueno” (HDL). El fármaco se encuentra disponible en EE.UU., comercializado por Kos Pharmaceuticals desde 1997. En Europa, Niaspan está siendo comercializado por la alemana Merck KGaA, con licencia de Abbott.

Otro de los fármacos de la cartera de Kos es Advicor (lovastatina y niacina), destinado al tratamiento de pacientes con trastornos en los lípidos. Kos también está en la última etapa de desarrollo de Simcor, que combina ácido nicotínico y simvastatina. Otros proyectos de desarrollo de Kos incluyen un medicamento para el asma y una insulina para inhalar.

Abbott es la tercera empresa más importante del sector en EE.UU. Durante el 2006 Abbott facturó US\$22.400 millones y sus ganancias netas fueron de US\$1.760 millones. Con esta adquisición, los ingresos por acción de Abbott en 2007, se incrementarán entre 0,02 y 0,03 euros. Además, la compañía prevé que la operación no afecte a su cuenta de resultados en 2008 y se transforme en beneficios a partir del siguiente ejercicio.

El Presidente y consejero de Kos, Adrian Adams, ha asegurado que, desde su fundación en 1988, la compañía ha liderado el mercado de los medicamentos para mantener altos los niveles de lipoproteínas de alta densidad. “Ésta es una oportunidad para llegar a formar parte de otra organización con un rápido crecimiento, como Abbott, con una amplia experiencia y recursos adicionales”, ha declarado Adams.

Kos Pharmaceuticals está controlada por la familia de su fundador y Presidente emérito, Michael Jaharis, que controla 24,5 millones de títulos de la compañía, lo que representa el 52% del capital de los laboratorios.

Barr compra la croata Pliva y se convierte en la tercera compañía de genéricos del mundo [7,8]

El fabricante estadounidense de medicamentos genéricos, Barr Pharmaceuticals, se ha hecho con más del 70% de las acciones de la croata Pliva, la mayor farmacéutica de la Europa Oriental. Barr se convirtió así en la tercera compañía genérica de medicamentos del mundo, detrás de la israelí Teva y la suiza Novartis.

Pliva fue objeto de una pugna entre Barr y la islandesa Actavis, que ya posee un 21% de la farmacéutica croata, y que se retiró de la puja después de que su oferta de 795 kunas fuese superada por Barr que el 11 de septiembre ofreció 820 kunas (111 euros) por título.

El proceso de la venta de Pliva se inició el 17 de marzo, cuando Actavis ofreció comprar la farmacéutica croata por 570 kunas la acción.

Merck & Co. adquiere la biotecnológica Sirna [9,10]

La compañía norteamericana Merck & Co. ha adquirido la biotecnológica Sirna Therapeutics por un valor que alcanza los US\$1.100 millones (860 millones de euros) con el objetivo de impulsar sus esfuerzos investigadores en áreas relacionadas con el tratamiento del cáncer.

La farmacéutica estadounidense ha acordado pagar US\$13 (10 euros) por cada acción de la compañía biotecnológica, en un acuerdo que se espera cerrar a lo largo del primer trimestre del 2007.

Sirna ha estado trabajando en los últimos años para crear una nueva clase de medicina basada en la tecnología ARN de interferencia (ARNi) cuyos descubridores han sido galardonados con el Nobel de este año. Compañías como la biotecnológica Sirna ya han establecido acuerdos con farmacéuticas, como es el caso de Allergan. Así, Sirna y Allergan han completado con éxito un estudio en fase I para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

Por otra parte, GSK adquirió hace unos meses un 20% de las acciones de Sirna. Una alianza estratégica para el desarrollo de tratamientos para enfermedades respiratorias (EPOC y asma) basados en el ARNi.

Merck cerró el año 2006 con un beneficio de US\$4.433 millones (3.420 millones de euros), un 4% menos que en 2005, según la empresa. Las ventas de su medicamento para el colesterol, Zocor, cayeron en un 63%, ante la competencia de nuevos genéricos.

Detrás de la caída, se encuentra además parte del pago por la compra de Sirna y el desembolso de alrededor de US\$57,8 millones para hacer frente a los costes legales por las demandas contra su medicamento Vioxx.

La alemana Merck KGaA compró la suiza Serono y puso a la venta su división de genéricos [11-17]

Como estaba previsto el 2007 trajo consigo el lanzamiento oficial de la biofarmacéutica Merck Serono. La nueva compañía es fruto del acuerdo de compra alcanzado entre el grupo farmacéutico alemán Merck KGaA y la compañía biotecnológica suiza Serono. Con esta operación Merck KGaA se convertirá en el mayor productor de biotecnología de Europa.

Según informó la empresa germana, en septiembre de 2006 Merck KGaA compró a la familia Bertarelli, uno de los principales accionistas de Serono, un 64,5% del capital, así como un 75,5% de los derechos a voto. Y ofreció en una oferta pública de adquisición (opa) 1.100 francos suizos por acción por la participación restante a los accionistas, lo que representó una prima de algo más de un 20% sobre el precio

a esa fecha. Finalmente, el consorcio germano se ha quedado con casi la totalidad del capital y de los derechos de voto. La operación le costó alrededor de US\$10.000 millones.

Merck Serono, cuya sede central estará en Ginebra (Suiza) y que en EE.UU. operará con el nombre de EMD Serono, será dirigida como una filial de Merck KGaA. Según informó el consorcio germano, durante 2007 Merck Serono se combinará con la división actual de Merck Éticos y operará como la nueva división Merck Serono dentro del sector de negocio de Productos Farmacéuticos de Merck KGaA.

“Queremos aprovechar lo mejor de ambas empresas. Los éxitos del futuro se sustentan en un total de 28 proyectos en desarrollo clínico, un presupuesto combinado de I+D de aproximadamente 1.000 millones de euros y nuestros dos productos de mayor crecimiento, Erbitux [cetuximab] en oncología y Rebif [interferón beta-1a] en el tratamiento de la esclerosis múltiple”, afirmó Elmar Schnee, consejero delegado de la nueva compañía.

El objetivo de Merck Serono será incidir prioritariamente en las áreas terapéuticas de oncología, neurología y enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias. También estará presente en los sectores de la esterilidad, la endocrinología metabólica, la diabetes tipo 2 y los tratamientos cardiovasculares.

Durante el primer trimestre de este año, Merck KGaA tiene previsto realizar una ampliación de capital de 2.000 a 2.500 millones de euros para refinanciar la adquisición de Serono. Además, se prevé emitir un bono en el segundo semestre del año.

Merck KGaA, con sede en la ciudad alemana de Darmstadt, empezó sus actividades en 1968, y actualmente emplea a 29.958 trabajadores en 54 países. Hace meses pujó por adquirir la farmacéutica Schering, que finalmente pasó a manos de la también alemana Bayer.

Con la venta, Serono prevé reducir su dependencia de su preparado Rebif para el tratamiento de la esclerosis múltiple, que proporciona más de la mitad de la facturación anual actualmente, y extenderse en un mercado de nuevos productos.

Serono subió el beneficio neto hasta US\$369,2 millones (unos 293,3 millones de euros) en el primer semestre del 2006, frente a una pérdida neta de US\$391,8 millones (308 millones de euros) en el mismo periodo de 2005. Al mismo tiempo, la compañía suiza aumentó su volumen de negocio un 6,9% hasta US\$1.360 millones (1.080 millones de euros).

Venta de filial de genéricos

En línea con su apuesta por focalizarse en el área de biotecnología, a mediados de enero Merck KGaA anunció que efectivamente ponía a la venta su cartera de genéricos. Los ingresos que obtenga de la venta de la misma (que según prevén estarán entre 4.000 y 5.000 millones de euros)

le servirán para reducir en parte la deuda asumida con la adquisición de Serono.

Actualmente los principales competidores en la puja serían la israelí Teva, la norteamericana Mylan y la islandesa Actavis. Ranbaxy, Stada y Barr han decidido quedarse fuera.

Las ventas de la filial de genéricos de Merck KGaA son de alrededor de 1.800 millones de euros (US\$ 2.370 millones), cerca de un tercio del total de facturación de la compañía, poniendo a la compañía como cuarta en el mercado mundial, a pesar que este sector juega un papel menor dentro de Alemania. Esta filial es la más grande que se ha puesto en venta desde que Teva compró Ivax por 5.700 millones de euros el año pasado.

La cartera de genéricos de Merck KGaA tiene un tamaño que permite situarse o consolidarse en una posición de líder mundial de la industria y una presencia geográfica diversificada que alcanza los cinco continentes, dos de los elementos que la hacen muy atractiva.

Gilead compra Myogen en US\$2.500 millones [18-20]

Gilead Sciences, la tercer mayor compañía de biotecnología a principios de octubre de 2006 llegó a un acuerdo para comprar su rival Myogen en cerca de US\$2.500 millones (2.000 euros). Este precio incluyó una prima de control del 50%.

La oferta estableció el pago de US\$52,5 por cada acción de la compañía. Se espera que la compra implique menores ingresos para Gilead en los años 2007 y 2008, que no tenga efecto en el 2009 y que haga subir las ganancias de la compañía a partir del 2010.

Myogen desarrolla varios medicamentos para el tratamiento de afecciones circulatorias pulmonares y cardíacas, al tiempo que su medicamento Flolan (epoprostenol sodium) para la hipertensión pulmonar se distribuye a través de una sociedad con la firma GlaxoSmithKline.

En noviembre de 2006 Gilead también ha completado la compra de Raylo Chemicals Inc., filial de la empresa de productos químicos especiales Degussa AG, por aproximadamente 107 millones de euros. Gilead utilizará esta instalación con sede en Edmonton (Canadá) para investigación de procesos y para la fabricación de principios activos (API) para productos comerciales y de investigación y para actividades de desarrollo químico, con el fin de mejorar los procesos de fabricación comerciales existentes.

Las ventas de Gilead han ascendido en 2006 a US\$749 millones (595 millones de euros) con un crecimiento del 52%, empujadas principalmente por el comportamiento de su línea de fármacos para el tratamiento del sida (por ejemplo, Viread, Emtriva, Truvada y Atripla). Este segmento genera casi el 75% de los ingresos de Gilead y su crecimiento en el año 2006 ha sido del 52%. Los ingresos por derechos de patentes han ascendido a US\$79 millones

(65 millones de euros) procedentes en su mayor parte del fármaco Tamiflu.

Schering-Plough quiere comprar Organon [21]

El Presidente ejecutivo de la farmacéutica estadounidense Schering-Plough Corp., Fred Hassan, anunció a mediados de marzo de 2007 la adquisición por US\$14.400 millones de Organon BioSciences NV, un fabricante holandés de medicamentos para tratamientos contra la infertilidad y anticonceptivos.

La operación acarrea grandes riesgos. Schering-Plough asumirá una cantidad importante de deuda para financiar la compra y hay dudas en torno al medicamento más prometedor que desarrolla Organon, la asenapina, un tratamiento contra la esquizofrenia y la manía asociada con el trastorno bipolar.

El objetivo de la adquisición es que Schering-Plough infunda nueva vida a su portafolio de medicamentos y vuelva a las grandes ligas de la industria farmacéutica. Schering-Plough tiene pocos medicamentos atractivos en las etapas finales de desarrollo y, a primera vista, Organon cuenta con una atractiva línea de productos en carpeta.

Organon estaba desarrollando la asenapina en forma conjunta con Pfizer, pero la farmacéutica estadounidense abandonó la alianza en noviembre de 2006. Pfizer señaló posteriormente que, a juzgar por las pruebas clínicas, la asenapina no constituía una mejora tan grande frente a los medicamentos que ya existen en el mercado.

Hassan, sin embargo, cree que la asenapina ayudaría a reforzar el portafolio de Schering-Plough. Debido a que muchas personas que padecen problemas de salud mental que usan esta clase de drogas cambian con frecuencia de medicamentos, Hassan cree que todavía existe suficiente espacio en el mercado para más opciones.

La oferta de Hassan por Organon parece una apuesta de último minuto. Akzo Nobel, el conglomerado holandés dueño de Organon, se disponía a escindir dentro de unas semanas entre 20 y 30% del laboratorio, luego de haber rechazado varias ofertas de firmas de capital privado. Akzo Nobel se está desprendiendo de activos para concentrarse en los negocios de químicos y pintura.

Hassan entró en escena hace unos 10 días, según Hans Wijers, el Presidente ejecutivo de Akzo Nobel. “Les dejé claro que era una etapa muy tardía del proceso. No íbamos a abortar la salida a bolsa”, relata Wijers. Pero el conocimiento que Hassan tenía de Organon impresionó al holandés.

En una entrevista, Hassan hizo hincapié en que había estudiado a fondo varias adquisiciones antes de decidirse por Organon. “¿Cuántos activos quedan con cinco productos en Fase III?”, dijo en alusión a los medicamentos de Organon que están en las últimas etapas de pruebas con seres humanos.

Hassan había guardado un inusual sigilo en relación con las fusiones y adquisiciones desde que asumió la presidencia ejecutiva de Schering-Plough a comienzos de 2003. Previamente, llevó a cabo una serie de adquisiciones y escisiones cuando encabezó Pharmacia a fines de los años 90, antes de vender la compañía a Pfizer en 2002.

Sin embargo, este tipo de transacciones no eran una opción para Schering-Plough cuando Hassan asumió. Las finanzas de la empresa estaban en serios problemas. Claritin (loratadina), su medicamento contra la alergia que generaba ventas anuales cercanas a US \$3.000 millones había perdido su patente, la FDA la estaba obligando a reorganizar sus plantas y el laboratorio hacía frente a varias investigaciones del gobierno estadounidense por presuntas prácticas fraudulentas.

Desde que asumió Hassan, Schering-Plough pagó cuantiosas multas para llegar a acuerdos en las investigaciones del gobierno y resolvió sus problemas de fabricación. También se estabilizaron las finanzas: el laboratorio ha registrado ganancias en siete de los últimos ocho trimestres, ayudado por el éxito de dos medicamentos contra el colesterol. Pero Schering-Plough ha tenido que compartir los ingresos y las ganancias de esos fármacos con la estadounidense Merck & Co.

Notas de los editores:

- a. Ver “Schering acepta la oferta de compra de Bayer” en la Sección Noticias de la industria del *Boletín Fármacos* 2006;9(2). También se puede consultar “Alemania: Bayer suprimirá 6.100 empleos de su filial Bayer Schering Pharma”, en la Sección Economía y Acceso de este número del *Boletín Fármacos*.
- b. Ver “La filial española de Ranbaxy compra Mundogen, el negocio de genéricos de GlaxoSmithkline” en la Sección Noticias de la Industria del *Boletín Fármacos* 2006;9(4).

Referencias:

1. Cristina G. Real, Estados Unidos: El año empieza con alianzas en la industria farmacéutica, *Diario Médico* (España), 9 de enero de 2007.
2. Richard Wachman, The Observer, Big Pharma set to dissolve as competition dilutes profit, 4 de febrero de 2007.
3. Abbott completa la compra de Kos Pharmaceuticals, *Correo Farmacéutico* (España), 25 de diciembre de 2006.
4. Abbott compra 91,4% Kos Pharm mediante oferta US\$78/acción, *Dow Jones Newswires*, 13 de diciembre de 2006.
5. Mónica González Inés, Abbott adquiere a su rival Kos por 2.900 millones, *El País* (España), 16 de noviembre de 2006.
6. Alberto La Vergara, Abbott Lab. Aseguramos beneficios, *Wall Street Inversiones*, 2 de abril de 2007.
7. Barr Pharmaceuticals eleva su oferta por Pliva hasta los 1.832 millones, *Expansión* (España), 30 de junio de 2006.

8. La farmacéutica Barr compra la genérica croata Pliva, *El Economista* (España), 11 de octubre de 2006.
9. Merck & Co. adquiere la biotecnológica estadounidense Sirna, *El Global* N° 205, 5 de noviembre de 2006.
10. Merck recortó un 4% sus beneficios en 2006, *Cinco Días* (España), 31 de enero de 2007.
11. Alemania: Merck KGaA quiere comprar la suiza Serono por 10.600 millones euros, *La Tercera* (Chile), 21 de septiembre de 2006.
12. La creación de Merck Serono ya es oficial, *Doyma Farma*, enero de 2007.
13. Laboratorios indios, interesados en unidad genéricos Merck KGaA, *Reuters*, 13 de marzo de 2007.
14. Rosa Aranda Barrio, Alemania: Merck adquiere el 64,5% de la empresa de biotecnología Serono por 10.600 millones, *PM Farma* (España), 21 de septiembre de 2006.
15. Miguel Ángel Tovar, ¿Quién se queda con los genéricos de Merck KGaA?, *El Global* N° 333, 25 de marzo de 2007.
16. Alemania: Merck ultima la venta de su división de genéricos, *Cinco Días* (España), 5 de enero de 2007.
17. Ranbaxy entra en la puja por la división de genéricos de la alemana Merck, *El Global* N° 332, 18 de marzo de 2007.
18. Gilead compra Myogen en 2.500 millones, *EFE* (España), 2 de octubre de 2006.
19. L. Díaz, La estadounidense Gilead inicia el ejercicio 2007 con aires alcistas, *El Global* (España), 15 de enero de 2007.
20. Gilead Sciences completa adquisición de Raylo Chemicals Inc., *El Economista.es*, 6 de noviembre de 2006.
21. Sarah Rubenstein y Jeanne Whalen, Schering-Plough vuelve a salir de compras, Publicado en la edición impresa de *La Nación* (Argentina), *The Wall Street Journal*, 13 de marzo de 2007. Contribución de Marcelo Lalama.

América Latina

Argentina: Precios que enferman

Fernando Krakowiak, *Página 12 - Suplemento Cash* (Argentina), 26 de noviembre de 2006

El Gobierno viene renovando desde diciembre de 2005 acuerdos con laboratorios y droguerías para mantener congelados los precios de los medicamentos. Sin embargo, un relevamiento realizado por la Asociación de Agentes de Propaganda Medica (AAPM), al que accedió Cash, muestra que la diferencia entre lo que pagan los laboratorios por las drogas en el mercado mayorista y el precio al que esa misma droga se vende en farmacias llega al 55.281%. Ese margen extraordinario, sobre el que el Estado no interviene, dificulta el acceso de la población a los medicamentos y le permite a la industria seguir ofreciendo promociones y descuentos, dejando en evidencia que los precios no solo pueden mantenerse estables sino que podrían bajar sin poner en riesgo la rentabilidad del negocio.

El análisis de los costos que realizó AAPM se basa en los precios de venta de droga [a] por kilo de una distribuidora que abastece a laboratorios pequeños y hospitales que tienen producción propia de medicamentos. En el caso de la droga antiulcerosa omeprazol, el kilo se comercializa a 402 pesos (0,0004 centavos el mg). El laboratorio sueco AstraZeneca ofrece una presentación con la marca Losec de 20 mg por 14 unidades, lo que supone un costo de 11 centavos por el total de la droga que incluye esa caja. Sin embargo, en las farmacias el producto se vende a 60,92 pesos. La diferencia entre el precio de la droga al por mayor y lo que paga el consumidor en la farmacia es de 55.281%.

En el caso del diazepam, que el laboratorio suizo Roche comercializa con la marca Valium, el precio por kilo es de 235 pesos (0,0002 pesos por mg) y la presentación que se ofrece es de 10 mg por 50 unidades, lo que supone 12 centavos por la droga que lleva esa presentación, pero en la

farmacia la caja se vende a 40,48 pesos (33.633% de diferencia). Lo mismo sucede con el hipertensivo enalapril, que el laboratorio nacional Roemmers vende bajo la marca Lotrial. El costo por kilo al por mayor es de 1.296 pesos (0,001 pesos por mg). La presentación en farmacias es de 5 mg por 30 comprimidos. Eso significa que el total de droga que lleva esa caja costó 19 centavos, pero en la farmacia se vende a 13,80 pesos (7.163% de diferencia). Situaciones similares se repiten con las 100 drogas relevadas en el informe.

Los laboratorios líderes no compran la droga por kilo sino por tonelada. Por lo tanto, se supone que el precio que pagan es aun menor. Este cálculo no contempla los otros gastos que insume el proceso de industrialización, tales como la mano de obra calificada, el precio de los excipientes que les dan textura y color a los comprimidos y garantizan su correcta absorción por parte del organismo. Tampoco se toman en cuenta los impuestos, los gastos de packaging y publicidad, ni los márgenes del resto de la cadena pero la brecha es tan abismal que es difícil suponer que esos otros gastos compensen el diferencial de precios.

Los laboratorios también suelen justificar esos márgenes extraordinarios haciendo mención al gasto que les insume el proceso de investigación y desarrollo que llevan adelante para la obtención de nuevas drogas. En el caso de los laboratorios nacionales ese argumento es difícil de sostener, pues la mayoría de las drogas que se comercializan fueron copiadas de multinacionales extranjeras antes de que se sancionara la ley de patentes en el país. Los laboratorios extranjeros podrían defender esa postura, pero la mayoría de los medicamentos mencionados como ejemplo tienen décadas de antigüedad, por lo que ya fueron largamente amortizados.

El mercado de medicamentos es competitivo en apariencia, pues en el país operan cerca de 280 laboratorios. No obstante, se registra un alto grado de concentración en las ventas. Apenas veinte empresas controlan cerca del 65% del mercado, según IMS, especializada en la actividad de la industria. La concentración aumenta mucho más si se analiza la participación de las empresas por área terapéutica porque no todos los medicamentos compiten entre sí. Visto desde esta perspectiva, lo que en principio parecía un espacio competitivo se transforma en un esquema oligopólico donde pocas empresas controlan la producción de cada una de las drogas y defienden su liderazgo con agresivas campañas publicitarias que desalientan el ingreso de nuevos jugadores. Este es uno de los motivos que explica los altos márgenes detallados.

El Ministro de Salud, Gines González García, intentó romper ese esquema impulsando la sanción de ley de prescripción por nombre genérico del medicamento, destinada a que los laboratorios compitieran por precio y no por marca, pero el escenario no se modificó demasiado. Los laboratorios nacionales dominan el mercado porque poseen las principales marcas de medicamentos y la mayoría de la población sigue optando por la marca antes que por el mejor precio. Además, la industria local se fortaleció durante la década del '90 al avanzar sobre el resto de la cadena dominando el proceso de comercialización y teniendo la "llave" para negociar el ingreso a los vademecum de las prepagas, las obras sociales y el PAMI [Instituto Nacional de Servicios Sociales para Jubilados y Pensionados]. Los laboratorios extranjeros que desembarcaron en el país luego de la sanción de la ley de patentes comprendieron esta situación luego de sufrir algunas derrotas parciales y, a partir de entonces, optaron por asociarse con sus pares nacionales para conseguir una porción del mercado que no está protegido por patentes. Al mismo tiempo se fueron concentrando en determinadas áreas terapéuticas de medicamentos de altos precios que sí tienen protección.

Los investigadores Carlos Vasallo y Rodrigo Falbo destacan en un informe reciente elaborado para el Ministerio de Salud bajo el título "Dinámica del mercado de medicamentos. La determinación del precio" [b], que los tres laboratorios nacionales más importantes (Bagó, Roemmers y Gador), al que debe sumársele el ascendente grupo Sielecki (laboratorios Elea y Phoenix) son los que "tienen una influencia clave en la conducción de esta estrategia, sus alianzas y acuerdos con laboratorios multinacionales generan una articulación de la oferta más compleja que la observada años atrás".

Los laboratorios líderes, comandados por los nacionales, organizaron un esquema donde los contratos con obras sociales, prepagas y PAMI los negocian dos gestoras que les responden, llamadas Farmalink y Preserfar, las cuales les otorgan a las prestadoras de servicios de salud descuentos por ingresar los medicamentos al Vademecum. Por ejemplo, los pacientes que están en prepagas y obras sociales tienen descuentos del 40% en los medicamentos que debe afrontar la prestadora. Sin embargo, de ese 40% el laboratorio le reintegra un 11% por haber incluido sus medicamentos en el

vademecum. Eso sin contar que las farmacias hacen otro descuento por ser incluidas en la cartilla de farmacias. El resultado es que quien termina pagando casi la totalidad del precio real del medicamento es el paciente, de su bolsillo.

En lo que refiere a la estrategia de logística y comercialización, quienes la llevan adelante en representación de los laboratorios son cuatro distribuidoras llamadas Disprofarma, Rofina, Farmanet y Globalfarm, que tienen funciones de almacenamiento, transporte, distribución e incluso venta de medicamentos. Allí también se ponen en juego promociones y descuentos. Esos descuentos también se calculan sobre la base del precio que figura en el Manual Farmacéutico. Por este motivo, para los laboratorios es fundamental que el margen entre costos y precios sea tan amplio, de otra forma no podrían incentivar con descuentos al resto de los actores de la cadena para que vendan sus remedios y así poder seguir dominando el mercado.

Medicamentos de alto costo para enfermedades graves

El segmento del mercado donde los precios aumentaron pese a los acuerdos es el de los medicamentos de alto costo destinados a enfermedades graves como cáncer, sida, hemofilia, esclerosis múltiple, diabetes, soriasis y hepatitis. Entre enero y octubre [de 2006], el laboratorio suizo Roche, líder mundial en tratamientos oncológicos, aumentó el producto Herceptin [trastuzumab], para el cáncer de mama, de 7.014 a 8.459 pesos (19%) y la droga MabThera [rituximab] de 500 mg de 8.217 a 9.059 pesos (10,3%). En el mismo periodo, el medicamento Beriate P [factor VIII] de 1000 unidades para hemofílicos, del laboratorio Aventis Behring, propiedad del grupo australiano CSL, subió de 3.250 a 4.541 pesos (39,7%). El producto Igantibe [inmunoglobulina antihepatitis B] para la hepatitis B, de 1000 unidades por 5 ml, comercializado por el holding español Grifols, aumentó de 2.226 a 2.627 (18%). Mientras que el laboratorio estadounidense Bristol incrementó el precio del Baraclude [entecavir] de 30 comprimidos de 1 mg, para pacientes con HIV, de 1.275 a 1.466 pesos (15%).

Los laboratorios multinacionales que operan en el país se están concentrando en esas áreas terapéuticas porque desde el 2000 las innovaciones que se lanzan en el mercado local están protegidas por la ley de patentes, lo que le otorga a su propietario el derecho exclusivo de explotación con el fin de recuperar la inversión realizada para su desarrollo. La vigencia de la patente, en el caso argentino por un plazo de 20 años [c], deja sin efecto la posibilidad de recetar ese medicamento por nombre genérico y, por lo tanto, de sustituirlo por otro similar. Por lo general, cada laboratorio tiene un nicho de mercado donde se destaca. Roche y Novartis se especializan en oncología; Abbott, Glaxo y Bristol en HIV; Serono en esclerosis múltiple y soriasis y Novo-Nordisk en diabetes. La legislación establece que las obras sociales y prepagas deben cubrir el 100% del precio de los medicamentos destinados a paliar estas enfermedades. Sin embargo, la cobertura de los nuevos productos que no están incorporados en el Programa Médico Obligatorio genera controversias. La Asociación de Agentes de Propaganda Médica denunció que los laboratorios, a través de múltiples intermediarios, buscan convencer a los

pacientes de que sus últimas innovaciones constituyen el tratamiento más efectivo para enfrentar la enfermedad que padecen y los incentivan a presentar recursos de amparo en la Justicia para exigir el medicamento cuando las obras sociales y prepagas se niegan a financiarlo. Si el juez acepta el amparo, las aseguradoras se ven obligadas a garantizar tratamientos muy costosos. Por ejemplo, en el Congreso Argentino de Dermatología realizado en agosto de 2004 el laboratorio suizo Serono presentó el medicamento Raptiva [efalizumab] para la soriasis que, según afirma, actúa sin producir la toxicidad de otras terapias. El problema es que su presentación de cuatro dosis para apenas un mes cuesta 8.404 pesos. Esto significa que para garantizarle el tratamiento a solo diez personas una aseguradora debería desembolsar más de 1 millón de pesos por año. Como se afirma en la nota central, nadie paga el precio sugerido en el manual farmacéutico, pero incluso con los descuentos que se negocian este tipo de medicamentos están poniendo en riesgo el esquema de financiamiento existente en el sistema de salud [d].

Manejos discrecionales

La escasa relación entre el costo y el precio de los medicamentos quedó de manifiesto en los últimos días cuando el laboratorio estadounidense Merck presentó en el país una nueva vacuna llamada Gardasil, contra cuatro tipos de virus de Papiloma Humano, dos de los cuales causan cáncer de útero. La vacuna fue aprobada en junio en EE.UU. y el esquema de tres dosis cuesta allí entre US\$300 y 500. Sin embargo, en Argentina la compañía estableció un precio sugerido de 2.880 pesos generando indignación en la Superintendencia de Servicios de Salud. La estrategia de descuentos que después implementan los laboratorios en el país puede ayudar a explicar esa diferencia.

La arbitrariedad con que se fijan los precios también se puede ver al comparar distintas presentaciones de un mismo producto elaborado por el laboratorio Roche. Por ejemplo, el Rivotril [clonazepam] de 2 mg por 50 comprimidos tiene un precio sugerido de 27,94 pesos y el Rivotril de 0,5 miligramos también de 50 comprimidos cuesta 34,15! Con el Trapax [lorazepam], de laboratorio Wyeth, sucede algo similar. La presentación de 1 mg por 20 comprimidos tiene un precio sugerido de 4 pesos y la caja con 60 comprimidos en lugar de salir 12 pesos o menos, cuesta 20,95 pesos.

El Trifamox [amoxicilina + sulbactam] de Bagó es otro ejemplo donde el precio resulta difícil de explicar. La presentación de 16 comprimidos de 500 mg cuesta 15,72 pesos y la versión bronquial con brovanexina (mucolítico) sube a 36,37. Sin embargo, en el caso del jarabe de 250 mg por 120 ml la versión común sale 27,98 pesos y la bronquial cuesta 21,25 pesos, un 24% menos.

Nota de los editores:

- Cuando en esta noticia se habla de “droga” se está haciendo referencia a “principio activo”.
- El trabajo “Dinámica del mercado de medicamentos: La determinación de precios”, de Falbo Rodrigo y Vasallo Carlos, está disponible en: <http://www.buenafuente.com/files/InformeFinal.pdf> (44

pág.). Recomendamos leer el resumen que hacen los autores sobre el trabajo y que hemos publicado en la Sección de Economía y Acceso, apartado Documentos nuevos, etc. de este número del Boletín Fármacos.

- Los 20 años se contabilizan a partir de la fecha de presentación de solicitud de la patente ante la Instituto Nacional de Propiedad Intelectual (INPI). Generalmente, en ese momento el producto no ha recibido la autorización de comercialización por parte de la ANMAT. Dependiendo de los países y del medicamento el número de años que un medicamento tiene exclusividad en el mercado puede fluctuar entre 8 y 12. En Argentina las patentes están regidas por la Ley 24.481 -modificada por la Ley 24.572/96, B.O. 22/3/96 y por la Ley 25.859-. Dicha normativa establece una prórroga obligatoria para el otorgamiento de patentes en este ámbito hasta el año 2002, aunque permite que las solicitudes de patentamiento puedan igualmente presentarse desde comienzos de 1995. La Ley 24.481 modificada está disponible en: <http://www.inpi.gov.ar/pdf/LeyPatentesyModelos.pdf>
- Para más información sobre las estrategias de los laboratorios para vender sus medicamentos ver “Argentina: Novartis y la Fundación Max. Repercusiones sobre la denuncia de El Médico” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2006;9(4) y “Argentina: Denuncias de la Asociación de Agentes de Propaganda Médica” en la Sección Ética y Derecho del Boletín Fármacos 2006;9(5)

Ecuador: Llegaron los medicamentos para sida para 2.300 pacientes

Editado de: Llegó el genérico para 2.300 pacientes, *El Comercio* (Ecuador), 2 de marzo de 2007, Contribución de Marcelo Lalama

Finalmente ayer ingresaron a las bodegas del Ministerio de Salud 828.000 dosis de medicamentos genéricos antirretrovirales (ARVs), para las personas que viven con VIH/sida.

La adquisición, que es para un año, se concretó luego del acuerdo que el anterior Gobierno firmó con la OPS. Este nuevo mecanismo de adquisición hizo que el país ahorre un 50%, según la Ministra de Salud, Caroline Chang.

Por todo el “stock” de fármacos, Ecuador pagó US\$1.800.000. Los recursos pertenecen a la primera etapa del Fondo Global, organismo internacional que financia la lucha contra el sida.

Los ARVs genéricos se destinarán a 2.000 pacientes adultos que tienen VIH/sida y a más de 300 menores de edad.

Según Chang, la distribución en las provincias empezará esta semana. “Queremos que en 15 días la bodega quede vacía”.

Fue hace 15 días cuando se anunció la importación de las medicinas genéricas. En ese entonces, la presidenta del Mecanismo de Coordinación País del Fondo Global, Lili Márquez, aseguró que el convenio es un buen signo para avanzar en la segunda etapa del Fondo Global.

En esta fase, a Ecuador le corresponden por lo menos cinco millones de dólares, que se entregarán de acuerdo con el cumplimiento de las metas, como la capacitación en centros escolares. Con esto la entrega de los genéricos para el VIH, también llegaron fármacos para la tuberculosis, infecciones respiratorias, jeringuillas, insumos médicos y 489 refrigeradoras para mantener los medicamentos.

Este cargamento se entregará a los centros y subcentros de salud a escala nacional, según los requerimientos y necesidades que tengan los profesionales médicos, señala la Ministra de Salud.

En esta adquisición, el Gobierno invirtió por lo menos un millón de dólares, recursos económicos provenientes de esta Cartera de Estado, pero que correspondieron al año fiscal 2006.

Paraguay: En el 2006 las exportaciones de la industria farmacéutica crecieron 20%

La Nación (Paraguay), 29 de diciembre de 2006

El Presidente de la Cámara de la Industria Química Farmacéutica (Cifarma), Óscar Vicente Scavone, precisó que los envíos de medicamentos y productos de cuidado personal aumentaron de US\$7,1 millones en el 2005 a US\$8,9 millones. Los destinos principales son los países sudamericanos de la costa del Pacífico y Centroamérica.

En cuanto a las ventas totales de la industria, aún no existen datos finales del presente ejercicio y solo se tiene el número del año pasado: US\$100,5 millones. No obstante, en forma preliminar, los empresarios del sector manejan la impresión de que el crecimiento del negocio también se ubicó en torno al 20%, al igual que las exportaciones. Esta estimación se basa en los datos manejados sobre ventas al mercado privado y al Estado.

“La gran participación de los medicamentos nacionales en el mercado (56% del total en valor y 70% en unidades) demuestra la confianza del médico y la población hacia los mismos, y la consecuencia de las enormes mejoras introducidas en la calidad a través de la inversión y calificación de técnicos y profesionales”, aseguró.

Scavone dijo que los precios de los remedios en el Paraguay son sustancialmente más bajos entre todos los países del Cono Sur.

Cifarma es un gremio que nuclea a 57 laboratorios nacionales, cuya participación en el mercado nacional es del 70%, en valores, y del 80% en unidades. En ese sentido, Scavone indicó que cuentan con 8.000 medicamentos

registrados en el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, las cuales constituyen el 90% del Vademécum terapéutico vigente.

En cuanto a la cantidad de empleos que generan estas industrias, el empresario señaló que en forma directa llegan a 6.000 personas, mientras que en forma indirecta a 20.000.

Según Scavone, los laboratorios miembros de la Cámara han venido realizando inversiones en forma continua, de manera a ajustar sus instalaciones y operación a las buenas normas de fabricación de la OMS y del Mercosur. La inversión del sector asciende a US\$150 millones, que representa el 2% de la producción industrial del país. Por otra parte, instó a las autoridades de la Dirección de Vigilancia Sanitaria del Ministerio de Salud Pública que continúen exigiendo a los importadores de medicamentos el cumplimiento de las normas de almacenamiento y que cuenten con un laboratorio de control de calidad, de tal forma a desalentar a las empresas de portafolio que compiten deslealmente con la industria.

En el ámbito fiscal la coyuntura no ha sido favorable, debido al gravamen del IVA sobre muestras médicas que los laboratorios distribuyen al cuerpo médico y que termina beneficiando a los sectores más necesitados de la población, reclamó Scavone.

Añadió que “tampoco es racional el gravamen del 5% de IVA sobre los medicamentos, pues al adquirir la industria sus insumos con 10% de IVA acumulan crédito fiscal irrecuperable, que al fin de cada ejercicio pasa a gravar los costos, desvirtuándose la naturaleza del IVA, que no debe afectar los costos de cada cadena productora”.

En lo referente a patentes farmacéuticas, refirió que la situación es favorable al sector, al haberse confirmado la nulidad de las patentes otorgadas en el período de transición (1995-2005) y con sentencias favorables a la postura de Cifarma en varias instancias del Poder Judicial [a].

“Cifarma reafirma su posición de aceptación del patentamiento farmacéutico, acatando las leyes vigentes sobre la materia, y su más enérgico rechazo a los abusos que se pretenden cometer en este campo y que buscan entorpecer el ingreso de medicamentos genéricos al mercado, afectando de esa forma el acceso de la población a los medicamentos”, dijo.

Nota de los editores:

- a. Para más información acerca del proceso de anulación de los registros, ver “Paraguay: Tribunal de Cuentas dice “no” a las medidas cautelares solicitadas por laboratorios extranjeros” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(4) y “Paraguay: Ministerio de Industria y Comercio inició la anulación de patentes otorgadas ilegalmente” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(2)

Paraguay: La red de laboratorios alerta sobre el mal uso de antibióticos

Resumido de: *Última Hora* (Paraguay), 11 de diciembre de 2006

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

Perú: Con algunas críticas finalizó la primera compra corporativa de medicamentos por subasta inversa

Editado por Boletín Fármacos

El Ministerio de Salud de Perú (Minsa), la Seguridad Social (EsSalud) y las sanidades de las Fuerzas Armadas y Policiales, anunciaron a principios de este año la adquisición de un total de 166 medicamentos por un monto de casi 150 millones de soles, mediante la modalidad de “subasta inversa”. El Minsa califica la compra como histórica e inédita y subraya que se realizó con toda transparencia.

De reciente incorporación por Decreto Supremo (N° 016-2007-EF) a la reglamentación vigente para las compras por parte de entidades del estado, la subasta inversa “es la modalidad de selección por la cual una Entidad realiza la adquisición de bienes comunes y la contratación de servicios comunes a través de una oferta pública y en la cual, el postor ganador será aquel que ofrezca el menor precio o costo en igualdad de circunstancias comerciales y de servicio. Esta modalidad de selección puede realizarse de manera presencial o electrónica”. La presencial se realiza en acto público por medio de propuestas de precios o de costos escritos y pujas verbales; y la electrónica o virtual a través de la utilización de recursos de tecnología de la información. Los bienes comunes son aquellos cuyas características son definidas por medio de especificaciones usuales en el mercado y donde solo cabe discutir el precio. Además debe existir más de un proveedor.

En la nota de prensa del Minsa [1] que anuncia la compra corporativa de medicamentos, se afirma que esta adquisición está dentro de los convenios marcos firmados con EsSalud y las sanidades de las Fuerzas Armadas y Policiales, que pretenden aunar “esfuerzos institucionales para establecer

los lineamientos que permitan cumplir objetivos, como son: la ejecución de compras corporativas, intercambio de prestaciones de salud preventivas y recuperativas, realización de campañas de salud conjuntas, ejecución de planes de inversión en infraestructura y equipamiento, diseño de planes de desarrollo y la capacitación de los recursos humanos”. Estos acuerdos, continúa el comunicado, “convergen en la necesaria normalización de recursos, racionalización de gastos y optimización de la inversión en salud en todo el territorio nacional”.

El Dr. Alan García Pérez al asumir la presidencia de la República el pasado 28 de julio -continúa el comunicado- anunció que en los primeros seis meses de su gobierno se prepararía el “proyecto de compra estatal conjunta”, mediante el procedimiento de subasta pública y subasta inversa. Según el mandatario estas modalidades le permitirían en año y medio de gobierno “comprar en conjunto el 30% de todas las adquisiciones y ahorrar en ese primer tramo 250 millones anuales que irán también al fondo por la igualdad para luchar contra la pobreza”.

El Minsa explica que esta compra de medicamentos le generó al Estado un ahorro de algo más de 40 millones de soles, ya que inicialmente se había previsto un monto referencial para la compra calculado en unos 190 millones de soles. “Esto nos permitirá, en esta primera etapa, adquirir medicamentos a un precio jamás alcanzado en la historia de la salud pública de nuestro país, cuya calidad está absolutamente garantizada”, afirma el Dr. Carlos Vallejos Sologuren, Ministro de Salud. En la siguiente página web se puede obtener más información sobre las compras corporativas:

<http://www.minsa.gob.pe/portal/09InversionSalud/ccorporativas/default.asp>

En esta compra corporativa participaron 48 proveedores, representantes de laboratorios farmacéuticos nacionales e internacionales. Para cada entidad de salud se fijó un monto de referencia con respecto al valor de la última compra, del que finalmente se adjudicó un monto menor, y de cuya diferencia surge el ahorro. En base a la información brindada por el Minsa, estos montos pueden resumirse en el siguiente Cuadro:

Cuadro 1. Ahorro en compras centralizadas de medicamentos por instituciones (en soles*)

	Minsa	EsSalud	Fuerzas Armadas
Valor referencial	125.146.754	64.714.380	391.000
Valor de adjudicación	103.863.669	45.753.374	130.152
Ahorro	21.283.085	18.961.006	260.875

*1 \$US= 3,32soles

Para el 2007 está previsto adquirir por este mecanismo medicamentos por, aproximadamente, 713 millones de soles. Luego se comprará instrumental médico. De acuerdo al Viceministro de Salud, Diego Fernández Espinosa, el

gobierno centralizará las compras públicas de medicamentos y otros insumos para el sector público de salud [1]. El Minsa afirma que se ha garantizado la calidad de los productos adquiridos con la utilización de 195 fichas técnicas elaboradas por expertos de la Digemid, Consucode

(Consejo Supervisor de Contrataciones y Adquisiciones del Estado), Contraloría General y entidades internacionales. En estas fichas se establecen los parámetros técnicos y de calidad a ser requeridos, incluyendo controles de calidad en la Red Nacional de Laboratorios de Control de Calidad y el certificado por el Instituto Nacional de Salud. Según informó el ingeniero Humberto Ortiz, asesor del despacho vice ministerial, durante el proceso de compra se habría revisado cada uno de los ítems en que se presentaban los proveedores comprobando si se ajustaban o no a los requerimientos en términos de calidad [2].

La Asociación de Industrias Farmacéuticas de Origen y Capitales Nacionales (Adifan) llamó la atención sobre el conjunto de droguerías y distribuidoras que han salido favorecidas con el 44% de las ventas. Su Presidente, Luis Caballero Maldonado, sostuvo que son empresas de reciente creación, “no tienen licencia municipal de almacenamiento, carecen de RUC (Registro Único de Contribuyente), tienen un capital social de 2.000 soles, y carecen de un récord de ventas nacionales, por lo cual no deben calificar para ofertar en las licitaciones, pero lo que es más grave, no pueden garantizar la calidad del producto” [3].

En medio de denuncias por irregularidades en las compras estatales

En el Congreso peruano funciona una comisión especial que investiga las compras irregulares en todo el aparato del Estado, y que preside la congresista Rosa Florián (Unidad Nacional). La ahora ex Ministra del Interior, Pilar Mazzetti, a fines del año pasado admitió ante dicha comisión que en la Sanidad Policial existe un problema muy grave en el manejo de sus recursos, que viene de muchos años atrás, que no depende de los ministros del sector, sino de los funcionarios que directamente administran estos establecimientos. Según la denuncia que hizo el Ministerio se había registrado una sobrevaloración de un millón de soles en la compra de medicamentos en los hospitales de la Sanidad Policial. La cifra correspondía al periodo 2005 y primer semestre 2006 en el Hospital Central y los centros médicos que funcionan en Lima. Se habrían encontrado casos de medicinas por las que se pagó cuatro veces su valor de mercado. Mazzetti manifestó entonces que el gobierno aprista se ha propuesto poner orden en este sector de manera rápida y eficiente, transparentando sus adquisiciones, y abriendo “ventanas y puertas” a la fiscalización [4].

La zaga continuó con el Ministro de Salud, Carlos Vallejos, que declaró ante la comisión por la supuesta mala compra de ambulancias; y luego con el titular de la cartera de Educación, José Antonio Chang, que detuvo la compra de útiles escolares porque los precios de los postores superaban

largamente los referenciales. Hacia fines de febrero, la “crisis” de compras y adquisiciones del Estado le costó el puesto a Mazzetti, e hizo tambalear al titular de Salud, Carlos Vallejos [5].

El 6 de marzo, el Presidente Alan García Pérez, hizo pública la propuesta de pedir ayuda al Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo (PNUD) y al Banco Interamericano del Desarrollo (BID) para que tengan a su cargo las compras y las licitaciones del Estado por uno o dos años. La unidad de compras y adjudicaciones de Naciones Unidas es la Oficina de Naciones Unidas para Servicios en Proyectos o (UNOPS, por su acrónimo en inglés) [5].

Algunos califican la iniciativa de “radical y polémica” y señalan como álgidos los siguientes puntos [5]:

- Los procesos de compras y adjudicaciones conducidos por la UNOPS no se rigen por las leyes peruanas del Consucode o la Contraloría, sino que tienen carácter internacional. Ninguna ley o norma nacional les es aplicable. Las impugnaciones o quejas se resuelven en Nueva Cork.
- El personal de Naciones Unidas tiene estatus diplomático, y los contratos con el Estado los liberan de toda responsabilidad; es decir, son inimputables.
- En cuanto a la publicidad y transparencia, se cuestiona la falta de publicación en el Diario Oficial El Peruano de la convocatoria y resultado de un proceso conducido por Naciones Unidas para el Municipio de Lima.
- El sistema se desacreditó con el escándalo “alimentos por petróleo” en Irak, en el que se descubrieron millonarios negociados.

Referencias:

1. Sector salud ahorró más de 40 millones de soles en compra corporativa de medicamentos, Nota de Prensa del Ministerio de Salud de Perú, 4 de enero de 2007.
2. Perú: Minsa continúa proceso de compra de medicamentos por la modalidad de subasta inversa, *OPS Perú*, 27 de diciembre de 2006.
3. Droguerías “bamba” venden medicinas en mal estado, denuncia la Asociación de Industrias Farmacéuticas de Origen y Capitales Nacionales, *Gestión Médica* (Perú), 23 de enero de 2007
4. Interior denuncia sobrevaloración de medicinas por S/.1 millón en la PNP, *El Comercio* (Perú), 15 de noviembre de 2006.
5. Shock de tensiones, *Caretas* (Perú), 8 de marzo de 2007.

Europa

Alemania: Bayer suprimirá 6.100 empleos de su filial Bayer Schering Pharma

Editado por Boletín Fármacos

Finalmente a mediados de septiembre de 2006 quedó conformada Bayer Schering Pharmaceuticals AG [a]. La nueva empresa tendrá una facturación anual de 9.000 millones y su sede estará en Berlín. Bayer pagó más de 17.000 millones de euros por hacerse con su rival, después

de que la alemana Merck KGaA le batiera en la puja por la compra de Serono [b] [1].

Aún cuando el Gobierno alemán exigió a Bayer y Schering mantener las fábricas y los puestos de trabajo en ambas empresas en Alemania, a principios de marzo de este año Bayer anunció un drástico recorte de personal que afectará de manera especial a Alemania, donde anunció 1.500 despidos [2,3].

El hecho de que la fusión costaría puestos de trabajo estaba presente desde el principio. Lo que quedaba por determinar era cómo iba a afectar a las diferentes filiales en los países. El consejero delegado de Bayer, Werner Wenning, cifró hace casi un año atrás en 6.000 los empleos que se perderían [4].

Finalmente el 2 de marzo de 2007 Bayer anunció de manera oficial que eliminará 6.100 puestos de trabajo en todo el mundo de su filial Bayer Schering Pharma, con el objetivo de ahorrar 700 millones de euros anuales desde 2009 [5].

Bayer se desprenderá en total de 3.150 empleos en Europa; 1.000 en EE.UU.; 1.200 entre América Latina y Canadá; y otros 750 entre Asia, países del área del Pacífico y Japón [5].

De todos estos puestos de trabajo eliminados, 1.400 serán de la división de investigación; 1.850 de la producción; y unos 2.850 de la administración del propio grupo [5].

“Queremos crear una compañía farmacéutica internacional con una estructura de costes competitiva”, señaló Werner Wenning, presidente de Bayer AG en una nota remitida a la Comisión Nacional del Mercado de Valores [5].

La reestructuración del grupo se desarrollará “en cooperación con los representantes de los trabajadores”, según Bayer, que asegura haber comenzado los contactos con los empleados para trabajar en “una solución conjunta” [5]. Se estaría negociando un plan social que recoge prejubilaciones a partir de 55 años y despidos con indemnizaciones por encima de las que marca la legislación, así como traslados y bajas voluntarias en buenas condiciones [6].

Por su parte, Hubertus Erlen, el ahora ex CEO de Schering AG, tendrá un puesto destacado en el directorio de la nueva empresa y será compensado con US\$8.5 millones por sus servicios prestados en Schering AG [1].

Bayer en 2006 también compró especialidades farmacéuticas

Bayer Health Care (BHC) es oficialmente, desde el día 1 de julio de 2006, el titular de las especialidades farmacéuticas Pritor y Pritor Plus (telmisartan, un antagonista de los receptores de la angiotensina II) de las que ya había

adquirido, a principios de año, los derechos de comercialización para Europa, anteriormente propiedad de GlaxoSmithKline [7].

BHC tiene experiencia en la investigación, desarrollo y comercialización de productos contra la hipertensión arterial y Pritor y Pritor Plus completa la actual cartera de productos en el campo cardiovascular [7].

También a través de su división BHC, la farmacéutica alemana Bayer ha adquirido por 1.264 millones de yuanes (122 millones de euros) el negocio de fármacos antigripales sin receta de la china Tospun Science and Technology [8].

Esta compra permitirá a Bayer acelerar su presencia en el mercado chino del cuidado de la salud, uno de los de mayor crecimiento del mundo en el área de los medicamentos sin receta [8].

Topsun es una filial de Xi'an Topsun, una de las mayores farmacéuticas no estatales chinas, y cotiza en la Bolsa de Shanghai. Por su parte, BHC cuenta con 1.500 empleados y con cuatro divisiones operativas en China [8].

Notas de los editores:

- a. Ver “Schering acepta la oferta de compra de Bayer” en la Sección Noticias de la industria del *Boletín Fármacos* 2006;9(2).
- b. Detalles de la compra de Senoro se pueden consultar en: “Operaciones de fusión en el año 2006 entre empresas farmacéuticas -de marca y de genéricos- y de biotecnología” en la Sección Economía y Acceso de este número del *Boletín Fármacos*.

Referencias:

1. Alemania: 155 años después, Schering AG deja de existir, *PM Farma* (España), 18 de septiembre de 2006.
2. Se prevén 6.000 despidos en Bayer tras la compra de Schering AG, *PM Farma* (España), 27 de marzo de 2006.
3. Bayer anuncia el recorte de 6.100 puestos de trabajo, *Reuters*, 2 de marzo de 2007.
4. Bayer eliminará uno de cada cinco empleos en su planta de Berlín, *Cinco Días* (España), 20 de febrero de 2007.
5. Bayer suprimirá 6.100 empleos de su filial Bayer Schering Pharma, *El Mundo* (España), 2 de marzo de 2007.
6. Georgina Fernández, El recorte de 6.100 empleos en Bayer no afectará a La Felguera, *La Voz de Asturias* (España), 3 de marzo de 2007.
7. Bayer HealthCare se convierte en el titular oficial de Pritor y Pritor Plus, *PM Farma* (España), 5 de septiembre de 2006.
8. Alemania: Bayer compra el negocio de antigripales sin receta de la china Topsun por 122 millones, *Expansión* (España), 25 de octubre de 2006.

Asia y África

La enfermedad del sueño: Una solución cosmética

Traducido y resumido por Boletín Fármacos de: *Rev Prescrire* 2006;26(269):135-136

La eflornitina se utilizó para tratar algunos tipos de cáncer en los años 70 pero se abandonó rápidamente porque no demostró su efectividad en los ensayos clínicos [1-3]. Su eficacia contra el tripanosoma que ocasiona la tripanosomiasis africana o enfermedad del sueño se descubrió por casualidad en el laboratorio y se confirmó en 1987 cuando milagrosamente curó a un enfermo terminal [1,4].

En ese momento la enfermedad del sueño estaba reapareciendo en todas las zonas endémicas (a causa del deterioro de los programas de erradicación y de las guerras), y algunos pacientes no respondían a los medicamentos que se habían estado utilizando durante medio siglo. Melarsoprol, un derivado del arsénico, era el único medicamento disponible para el tratamiento de las fases terminales, pero causaba encefalitis en el 5% de los pacientes [5]. La eflornitina también es efectiva en los estadios terminales de la enfermedad y no tiene la toxicidad del melarsoprol, por lo tanto es preferible como tratamiento, aunque se tenga que administrar como infusión lenta (6 horas) durante 14 días [5].

La eflornitina era demasiado cara para tratar a pacientes pobres y no devengaba suficientes beneficios al productor (ahora el grupo Sanofi-Aventis), quién dejó de producirla en 1995 [1]. Esto dejó sin ninguna alternativa de tratamiento a los pacientes que no respondían al melarsoprol.

Por suerte el éxito comercial de una crema cosmética (para el hirsutismo facial) en los EE.UU. renovó el interés por la producción de eflornitina. En mayo de 2001, Aventis y la WHO firmaron un acuerdo para garantizar la producción de eflornitina, melarsoprol y pentamidina [5]. Aventis se comprometió a entregar gratuitamente toda la eflornitina que fuese necesaria hasta el 2006, el valor total de la donación se estimaba en 5 millones anuales de dólares (incluyendo un programa en la WHO para estudiar otras alternativas terapéuticas para la enfermedad del sueño). Aventis dijo que transferiría la tecnología a otras compañías que quisieran seguir produciéndola. Sin bien Sanofi-Aventis se ha comprometido a seguir produciendo el medicamento hasta que se descubran mejores alternativas [5], la disponibilidad a largo plazo de tratamientos contra la enfermedad del sueño no está garantizada.

La eflornitina supone un avance con respecto al melarsoprol, pero su forma de administración es compleja, lo que la convierte en un tratamiento poco adecuado para las condiciones en las que tiene que administrarse. Es importante desarrollar nuevos productos con un balance

beneficio-riesgo positivo y fáciles de administrar (preferiblemente por vía oral). Los productos que se están investigando son combinaciones de medicamentos que están disponibles, con el objetivo de disminuir las resistencias, y al mismo tiempo disminuir las dosis (y la toxicidad) [6]. Hay medicamentos que se están investigando pero todavía no se ha llegado a las etapas preclínicas de su desarrollo [6].

Esta historia podría tener un final feliz pero no es el modelo ideal para desarrollar medicamentos contra las enfermedades olvidadas, o las enfermedades comunes que pueden poner en peligro la vida en los países pobres. Según la WHO, 60 millones de personas han sido expuestas a la infección, y medio millón están infectadas y morirán si no reciben tratamiento.

Referencias:

1. Wickware P “Resurrecting the resurrection drug” *Nature medicine* 2002;8(9):908-909.
2. “Eflornithine hydrochloride”. In “Martindale The complete drug reference” 34 ed, *The Pharmaceutical Press*, London 2005:604.
3. Coyne PE “The eflornithine story” *Jam Acad Dermatol* 2001;45(5):784-786.
4. Prescrire Redaction “Maladie du sommeil cherche sponsor” *Rev Prescrire* 2000;20(207):472-473.
5. “Sleeping sickness” *MSF Fact sheet* MSF campaign for access to essential medicines, mayo de 2004: 4 pages.
6. Legros D et al. “Treatment of human trypanosomiasis - present situation and needs for research and development” *Lancet Infect Dis* 2002;2:437-440.

India: Lanzará el país su primera droga original

Amy Yee, *El Cronista* (Argentina), 21 de diciembre de 2006

En la actualidad, la industria farmacéutica de la India es sinónimo de medicamentos genéricos. Pero el laboratorio Dr. Reddy's, que es la tercera compañía farmacéutica del país, espera ser pionera en innovación con el lanzamiento de un remedio para la diabetes que sería la primera droga original desarrollada en la India. Si todo sale según lo planeado, este medicamento se lanzaría entre los años 2010 y 2011.

El laboratorio, que también trabaja en el desarrollo de tratamientos oncológicos y medicamentos para combatir desórdenes metabólicos, enfermedades cardiovasculares y obesidad, invierte entre 12 y 14% de su facturación anual en investigación y desarrollo. “Somos un jugador global del sector genéricos en camino a la innovación. La compañía se está transformando en una firma farmacéutica liderada por el descubrimiento”, dijo GV Prasad, CEO de la empresa.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Informe Medicamentos en desarrollo para las enfermedades principales que afectan a hispanoamericanos

PhRMA

Año: 2006, Idioma: Castellano, Páginas: 44

Documento disponible en:

<http://nuestraphrma.org/wordpress/wp-content/uploads/PhRMA%20NM%20Hisp%20SpV%200911.pdf>

Los investigadores farmacéuticos están desarrollando 581 nuevos medicamentos para enfermedades que afectan desproporcionadamente a los 42.7 millones de hispanoamericanos de EE.UU., de acuerdo a este informe de los Investigadores y Productores Farmacéuticos de América (Pharmaceutical Research and Manufacturers of America - PhRMA). El informe fue compilado en cooperación con el Colegio Interamericano de Médicos y Cirujanos (Interamerican College of Physicians and Surgeons), la Alianza Nacional para la Salud Hispana (the National Alliance for Hispanic Health), y la Coalición Nacional de Puerto Rico (National Puerto Rican Coalition).

Industria Farmacéutica en Uruguay

Año: junio 2006, Idioma: Castellano, Páginas: 103

Documento disponible en:

http://dpc.mrree.gub.uy/LatinPharma/Latinpharma_2006.pdf

Este trabajo fue presentado en Latin Pharma 2006, en Cartagena de Indias, Colombia. El trabajo ha sido realizado bajo la coordinación de la Dirección de Programación Comercial del Ministerio de Relaciones Exteriores de la República Oriental del Uruguay. Se contó con la colaboración de la División de Economía de la Salud del Ministerio de la Salud Pública y del Centro de Investigaciones Económicas (CINVE). El primer capítulo se centra en el análisis del mercado de los medicamentos en el Uruguay, incluyendo los agentes públicos y privados, nacionales e internacionales, que operan en el mismo. En el segundo capítulo se presenta un análisis del comercio exterior y de la legislación en esta materia. El tercer capítulo aborda aspectos relacionados a propiedad intelectual, I&D, entre otros aspectos relevantes en la materia.

Dinámica del mercado de medicamentos: La determinación de precios

Falbo Rodrigo y Vasallo Carlos

Año: diciembre 2006, Idioma: Castellano; Páginas: 44

Trabajo completo disponible en:

<http://www.buenafuente.com/files/InformeFinal.pdf>

El documento fue realizado con la Beca Carrillo Oñativia del Ministerio de Salud de Argentina y patrocinado por la Asociación de Economía de la Salud durante el período 2005-2006.

A lo largo del presente trabajo intentamos responder la pregunta respecto a cuales eran los determinantes del precio de los medicamentos. Así, pudimos comprobar que los cambios producidos en la oferta inciden significativamente sobre la política de precios. Las modificaciones en la estructura de la cadena alteran los precios de los medicamentos, frente a una demanda que queda al margen de la determinación del mismo debido a su debilidad, la cual es consecuencia de su falta de información.

La industria farmacéutica ha estado expuesta a un proceso de fragmentación que se deriva de los cambios en las estrategias de las firmas con el objetivo de permanecer en el mercado. La importancia económica y estratégica que han alcanzado algunos grupos nacionales los ha alejado del resto de laboratorios nacionales más pequeños, y estos últimos solo pueden esperar ser comprados, o bien intentar permanecer en los márgenes del mercado.

Los laboratorios multinacionales han realizado acuerdos explícitos con los grandes laboratorios nacionales para defender juntos el mercado de marcas. Sin embargo, este tipo de acuerdos está comenzando a mostrar sus límites debido al aumento que está registrando el gasto en medicamentos, y al mayor nivel de conflictividad observado en las definiciones respecto a que medicamentos van a ser financiados por la seguridad social.

La modalidad de contrato utilizada por la oferta para convenir prestaciones de medicamentos a la población beneficiaria de los seguros de salud no permite que estos celebren acuerdos por productos. Los laboratorios, a través de las gerencadoras de contratos, negocian sobre la base de un universo de medicamentos, sin dejar margen a los seguros para que puedan contratar los productos que consideren adecuados.

En consecuencia, el contrato que termina firmando el seguro incluye la prestación de un conjunto de medicamentos, entre los que aparecen productos innovadores y genéricos, pero también copias con marca reconocida.

La gerencadora establece condiciones de contratación diferentes dependiendo de las características del seguro con el cual se está negociando. La variable más relevante para la oferta a la hora de establecer las condiciones y el valor del contrato, es la capacidad de pago de los afiliados al seguro.

Esta situación genera la paradoja de que las aseguradoras que obtienen mayores ingresos, debido a que cuentan con afiliados de alto poder adquisitivo, sean las que alcancen mejores acuerdos en términos económicos. La oferta brinda mejores condiciones contractuales a estos seguros, incluyendo fuertes descuentos sobre el costo del contrato, debido a que su objetivo es mantener cautiva a la población beneficiaria de los mismos.

Lo cierto es que la puja entre los distintos laboratorios para permanecer como prestadores de los seguros de salud es

cada vez mas violenta. En los años '90, la bonanza económica permitía sobrevivir a toda la industria farmacéutica, sin embargo en la actualidad el objetivo de los laboratorios es que sus productos permanezcan bajo la cobertura de la seguridad social, y para esto deben estar incluidos en el contrato de prestación firmado entre la gerenciadora y el seguro.

Asistimos a un período en el cual los laboratorios tienden a un proceso de concentración, y buscan cerrar acuerdos de colaboración, con el fin de fortalecerse frente a la amenaza generada por el resto de sus competidores.

Aun cuando, a cuatro años de la crisis el mercado ha exhibido una importante recuperación de las cantidades vendidas, y el monto negociado en el mercado se ha incrementado a U\$S2,4 miles de millones, todavía el mismo está muy lejos de las dimensiones que tenía cuando llegó a ser el decimoprimer mercado internacional.

El financiamiento parece no ser suficiente para todos los actores que actualmente conforman el mercado, y no surgen mecanismos de selección que permitan establecer criterios más claros de cómo armar la cobertura de medicamentos de la seguridad social.

La ausencia de un marco regulador que permita evaluar el costo-efectividad incrementa las ineficiencias de elegir medicamentos caros con resultados relativamente menos eficaces que otros con precios iguales o más bajos, y que acreditan mayor efectividad.

En este contexto, los laboratorios han optado por diferentes estrategias con el objetivo de equilibrar sus ingresos y egresos.

En primer lugar algunos laboratorios han vendido sus plantas de producción. Por ejemplo, Roemmers compró la división Argentinia del Laboratorio multinacional Bristol Myers Squibb (BMS). Argentinia, cuenta actualmente con 31 productos. Esta fábrica se suma a las tres que Roemmers ya tiene en el país, y que manufacturan productos sólidos no antibióticos, y especialidades líquidas e inyectables.

Un segundo grupo de laboratorios realizan acuerdos y alianzas con multinacionales comprando investigación y desarrollo a cambio de poder de mercado. En el segmento de los medicamentos que cuentan con protección de patentes, los laboratorios nacionales propietarios de marcas reconocidas hicieron pesar el valor de su marca como principal activo. Las empresas extranjeras acordaron con estos laboratorios nacionales la concesión de licencias con el fin de no tener que competir en el mercado local con estas marcas. Adicionalmente un segundo motivo que limitó la expansión de los laboratorios extranjeros fue el escaso número de patentes otorgadas.

Finalmente, un tercer grupo de laboratorios intentan reducir sus costos, o buscan expandir sus mercados a partir de las exportaciones. En este sentido vale la pena comentar que Bagó planea llevar sus exportaciones durante el 2006 a

U\$S35 millones. La meta es incursionar en nuevos mercados, como en otras épocas lo hizo con el mercado ruso, en el cual a la fecha, tiene registrado más de 50 productos.

Una estrategia adicional que han llevado adelante algunos laboratorios es la de realizar inversiones selectivas en el área de control de calidad, e investigación y desarrollo aprovechando las excelentes condiciones en materia de recursos humanos, y ámbito donde poder realizar los emprendimientos. Como un ejemplo de esta estrategia puede citarse al laboratorio Roche que invirtió U\$S2,4 millones para concretar la apertura de un laboratorio de control de calidad en la localidad de Pacheco. Este laboratorio permitirá análisis fisicoquímicos, y microbiológicos de materias primas, materiales de empaque, productos farmacéuticos, estudios de estabilidad y soporte técnico. Un ejemplo adicional de esta estrategia es el laboratorio Schering Plough, que organizó en el país un área de I&D.

Adicionalmente, la incertidumbre y la debilidad para gestionar contratos originaron que los laboratorios comenzaran a sostener la estructura de la oferta desde el punto de vista financiero, utilizando una serie de instrumentos que permitieron al resto de los actores de la cadena, droguerías y farmacias, seguir sobreviviendo. Para esto, y a través de Farmakink, se hicieron cargo de la administración del contrato con el seguro más importante del país: el PAMI. Con el tiempo Farmalink avanzó sobre el gerenciamiento del contrato de las obras sociales provinciales.

La crisis del 2002 impactó de manera significativa en el poder de compra de los consumidores. Este contexto fue aprovechado por el Ministerio de Salud para impulsar una política de prescripción por nombre genérico. Las restricciones de presupuesto de los pacientes motivaban a reclamar la sustitución de los medicamentos prescritos por su nombre genérico, por similares más económicos. Así, es correcto pensar que la nueva legislación evitó que los precios de la industria se dispararan tras la devaluación. Sin embargo, creemos que la estrategia dio resultado hasta el año 2004.

El debate sobre medicamentos genéricos gira en torno a dos factores. Un primer factor, que podríamos denominar técnico-político, y que está relacionado con el rol del ANMAT como organismo encargado de garantizar la eficacia del medicamento genérico. En este sentido el ANMAT debería extender y hacer más eficientes los estudios de bioequivalencia y biodisponibilidad.

El segundo factor esta relacionado con los intereses de los laboratorios propietarios de marcas reconocidas. Los grandes laboratorios nacionales, tienen un lugar destacado en cuanto a ventas como resultado de producir medicamentos que podríamos llamar genéricos de marcas, los cuales tienen una diferencia de precios muy importante con respecto al precio al cual podría venderse un genérico.

Estos laboratorios son los mismos que tienen capacidad para dictar las reglas de juego y de funcionamiento del sector. Las alianzas y los enfrentamientos varían de un momento a otro. Este sector tiende a negociar con los laboratorios multinacionales las cuotas de mercado y el “respeto” de la ley de patentes a cambio de no escuchar planteos con respecto a medicamentos con patentes vencidas (y que tienen copias), o bien por la no presentación de los estudios clínicos realizados para la elaboración de las drogas.

Durante el 2005, el aumento en el poder de compra que trajo aparejado la recuperación del ingreso de la población y la mejora en las condiciones de empleo, elevaron las cantidades de ventas en un 4%. Según los datos que surgen del IMS se despacharon en las farmacias 403 millones de unidades de medicamentos, entre éticos y de venta libre.

Asimismo, la facturación superó los \$ 6,7 miles de millones, es decir 12% por encima del resultado del 2004. El alza en la facturación, más allá del incremento comentado en las unidades vendidas, se explica por el incremento de precios registrado durante el año pasado. Según el INDEC los productos medicinales solo se incrementaron 4,7%.

Es razonable pensar que se ira produciendo paulatinamente una mayor diferenciación entre los medicamentos con patentes vencidas, sean estos de marca o genéricos, versus los medicamentos innovadores. Estos últimos cada tenderán a ser cada vez más caros. Los mismo entran al mercado con protección de patentes, o bien con acuerdos de comarketing o de licencias que fijaran un precio alto.

Sin embargo, lo que no es razonable es que se siga gastando recursos en medicamentos de marca, que ostentan un alto nivel de sobreprecio respecto de lo que podría ser un genérico (con bioequivalencia y biodisponibilidad). Los ahorros serían sin dudas un importante financiamiento para ampliar la cobertura de las poblaciones (hay muchas que no llegan), dejar de tener tratamientos subóptimos por problemas de financiamiento, incentivo a la prescripción informada y responsable, y pagar precios importantes para

generar investigación y desarrollo por parte de los laboratorios.

Copiado de: Falbo Rodrigo y Vasallo Carlos, Dinámica del mercado de medicamentos: La determinación de precios, *Buenafuente*, 15 de diciembre de 2006.

Diplomado en Ingeniería Farmacéutica 2007

Organizado por la Unidad Regional Cundinamarca URC del Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos de Colombia y la empresa TERRA FARMA de México para responder a las necesidades de productividad, competitividad y respuesta a las últimas exigencias internacionales en regulación de la Industria Farmacéutica, de Cosméticos y de Alimentos.

Objetivos:

- Exponer una visión actualizada de las tendencias y estrategias a seguir en la Industria Farmacéutica desde el punto de vista operativo en el nivel de Ingeniería Farmacéutica.
- Ofrecer información técnica de alto nivel que permita a los participantes establecer las opciones más convenientes para la resolución de problemas concretos en el cumplimiento de especificaciones y normas internacionales, locales e internas de cada compañía.
- Crear una atmósfera que propicie el diálogo y el intercambio de conocimientos y experiencias entre profesionales comprometidos con la Ingeniería Farmacéutica.

Dirigido a: Profesionales con al menos 2 años de experiencia, que laboren en la industria farmacéutica, química, cosmética o de alimentos y que se desarrollen en áreas técnicas dentro de sus empresas.

Más información en:

http://www.terrafarma.com.mx/internacional_colombia_cursos.php

Regulación y Políticas

América Latina

Cuba: Cuadro Básico de Medicamentos (CBM) para el año 2007

Información enviada por Francisco Debesa García

El Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF) diseña el Cuadro Básico de Medicamentos del país (CBM), en coordinación con la Comisión de Formulario Nacional del Ministerio de Salud Pública (CFN).

El CBM para el 2007 presenta 828 fármacos disponibles en el Sistema Nacional de Salud, los cuales serán producidos por la Industria Farmacéutica Nacional o importados de forma terminada por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP).

Tabla: Distribución de los medicamentos según la forma de adquisición (producción nacional e importación) y el nivel de distribución de los mismos (farmacia y hospital). CBM, 2007.

Medicamentos	Cantidad	Hospital	Farmacia	1	2	3	4
Producción Nacional	525	221	304	304	269	255	0
Importación	303	280	23	19	17	13	4
Totales	828	501	327	323	286	268	4

Nota: Tipo de Farmacia: 1. Farmacia Principal Municipal (FPM), 2. Farmacia Especial de Área, 3. Farmacias Comunitarias, 4. Farmacias vinculadas a Hospitales.

Según la clasificación VEN propuesta por la OMS [1], 297 medicamentos son vitales, 292 esenciales y 59 no esenciales, para un total de 648 medicamentos. Además, 180 son clasificados como especiales ya que se utilizan en programas específicos (trasplantes de órganos, cirugía cardiovascular, tratamiento del sida y otros).

A partir de este listado de medicamentos, las unidades asistenciales del Sistema Nacional de Salud confeccionarán sus propios CBM, teniendo en cuenta el nivel de atención médica que prestan y los diferentes servicios que disponen.

El CBM se revisa y actualiza cada año. La inclusión, retiro o modificación de los medicamentos que conforman el CBM se realiza por la CFN, aprobada por la Resolución Ministerial N° 9 del 16 de marzo del 2001, en la cual están representados los Grupos Nacionales de 23 Especialidades Médicas y funcionarios de las diferentes direcciones del MINSAP vinculadas a la actividad con medicamentos.

El CBM para el 2007 representa un salto cualitativo con respecto a los años anteriores. Las modificaciones sufridas se corresponden con la selección de medicamentos con mejor relación beneficio/riesgo, conveniencia y costos y permite dar una mejor respuesta a los problemas de salud de la población cubana.

Referencias:

1. OMS. ¿Cómo estimar las necesidades de medicamentos? Manual práctico. WHO/DAP/88.2, 1995:7.22-3.

Chile: Fallas en la entrega de remedios de Plan Auge

Editado de: René Olivares, Entrega de remedios es la principal falla Auge, *El Mercurio* (Chile), 17 de enero de 2007; Detectan incumplimiento en entrega de medicamentos a pacientes por enfermedades Auge, *La Tercera* (Chile), 16 de enero de 2007; Daniela Varas, Fallas en la entrega de remedios de Plan Auge, *El Mercurio* (Chile), 27 de febrero de 2007

La Superintendencia de Salud informó que la garantía de entregar medicamentos para las enfermedades cubiertas por el Plan de Acceso Universal de Garantías Explícitas (Auge) no se está cumpliendo adecuadamente. Su titular informó que, según sus encuestas realizadas durante el año 2006, uno de cada cuatro beneficiarios no estaba recibiendo los fármacos, ya sea por ausencia de ellos en los consultorios públicos del Fondo Nacional de Salud (Fonasa) o por simple denegación en el caso de las Instituciones de Salud Previsional (Isapres).

Esta cifra es rechazada de plano por el Director de Fonasa, Hernán Monasterio, quien aseguró que “es una cifra incorrecta con toda seguridad, puesto que no se ha detectado por ninguna de nuestras vías habituales una limitación al acceso de medicamentos de la magnitud que presenta la Superintendencia”.

Monasterio reconoció que “tenemos una brecha de información. La gente conoce la existencia del Auge, no así las garantías que contempla”.

El superintendente Manuel Inostroza calificó esta situación como “delicada” y reconoció la persistencia de dificultades, en particular sobre cómo opera el sistema y dónde pueden reclamar su cumplimiento. La encuesta estableció que sólo un 17% de los pacientes conoce la existencia de reclamos en caso que no sean atendidas sus demandas de atención. Y esto se expresa, a su entender, en que desde que comenzó a operar el plan Auge ha habido solo 217 reclamos sobre más de 3 millones de atenciones (2.613.000 pacientes vía Fonasa y 637.342 de Isapres).

Inostroza explicó que para hacer valer los derechos “el mejor garante es la propia persona. Si a un paciente no le dan el medicamento en 48 horas debe exigirlo y reclamar para que le resuelvan el problema de inmediato”. Según explicó Inostroza, en todos los consultorios y hospitales existen Oficinas de Información, Reclamos y Sugerencias (OIRS), donde deben recurrir los pacientes insatisfechos con la atención, y también pueden acudir a las oficinas de Fonasa e Isapres, a la Superintendencia y a las oficinas de Servicio Nacional del Consumidor (Sernac). La entidad informó que este año tiene presupuesto para efectuar una campaña informativa radial a nivel nacional para que los afiliados del sistema público conozcan sus derechos en salud y los ejerzan.

En 2006 se registraron 153 reclamos por Auge contra Isapres y 20 contra Fonasa, lo que implica un aumento en relación a 2005, cuando hubo 35 quejas contra empresas del sector privado y sólo 9 que decían relación con Fonasa. La encuesta 2006 tiene un intervalo de confianza de 95% y un error máximo de 5%.

A partir de 2007, la Superintendencia sancionará a las Isapres (con multas en dinero, que irían entre los 17 y 84 millones de pesos) y a Fonasa (con sumarios administrativos) cuando no cumplan las garantías del plan.

Desde el punto de vista positivo, Inostroza dijo que el 82% de los usuarios de Fonasa y el 91% de las Isapres se declararon en general satisfechos con los servicios otorgados por los prestadores médicos.

El Ministerio de Salud hizo su propia auditoría

Frente a los datos presentados por la Superintendencia, el Ministerio de Salud decidió investigar la entrega de estos fármacos mediante una auditoría y detectó problemas en la entrega del 3% de los medicamentos del Plan Auge que se dan en consultorios y hospitales del país.

La auditoría consistió en medir “la disponibilidad y entrega” de los medicamentos Auge durante dos días. Durante ese breve lapso, expertos del Ministerio de Salud analizaron “los fármacos más importantes del plan”.

Tras revisar al azar los stocks de farmacias de los establecimientos de 15 Servicios de Salud del país - 23 consultorios y siete hospitales- la cartera reconoció dificultades en los registros o stocks de tres de los 11 medicamentos pesquisados. En el informe se evidencia que las regiones con más problemas fueron la II, VI y X. Y los

productos que más escasearon fueron el losartan -para la hipertensión- y los apósitos hiperosmóticos.

El subsecretario de Redes Asistenciales, Ricardo Fábrega, reconoció que “efectivamente hay dificultades de despacho”, pero explicó que las conclusiones de la superintendencia discrepan con las de la auditoría.

“El cumplimiento de 97% es alto, pero no es perfecto. Cuando empezamos a analizar las causas de los problemas nos dimos cuenta que no son falta de recursos. No es que haya problemas estructurales o macro, son problemas de gestión local de distinto tipo”, informó Fábrega.

Luego de la auditoría ministerial se les envió una circular a los servicios de salud con problemas instándolos a que mejoraran la entrega.

Notas de los editores: Para más información sobre el Plan Auge ver “Chile: El inicio del Plan Auge enfrenta a laboratorios nacionales con el Ministerio de Salud” en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 2005;8(4)

Paraguay: La red de laboratorios alerta sobre el mal uso de antibióticos

Resumido de: *Última Hora* (Paraguay), 11 de diciembre de 2006

Paraguay tiene la mejor red de laboratorios para la investigación de resistencia a los antibióticos entre 14 países de la región. Seis instituciones públicas y tres centros privados reportan cada caso que aparece. Los datos pueden ayudar a mejorar el tratamiento de las infecciones. Así lo expresó Gabriel Schmunis, consultor de la OPS.

“Lo importante es tener la información. Hace 10 años el número de datos era tan pequeño y tan básico, que era imposible hacer una acción. Ahora el país tiene un excelente sistema de vigilancia, posiblemente el mejor en la región”, afirmó el experto, quien participó de un encuentro en Asunción, con representantes de otros seis países. El objetivo de la reunión, coordinada por la OPS y la agencia de los Estados Unidos USAID, es planificar acciones para disminuir la resistencia antimicrobiana.

En el Laboratorio Central se reciben datos de cinco instituciones públicas y tres centros privados. La tarea inició en 1999. Forman parte de la red: el Hospital Nacional, Clínicas, Hospital General Pediátrico, IPS, Instituto Medicina Tropical, y los laboratorios privados Meyer Lab, Díaz Gill y del Centro Médico Bautista. Cada vez que estos establecimientos procesan muestras sobre resistencia bacteriana, lo reportan.

El coordinador del proyecto, Dr. Esteban Riera, explicó que los presentan anualmente a nivel nacional e internacional. Actualmente se está capacitando a profesionales de Ciudad

del Este, Encarnación y Chaco, para extender la red al interior.

Un diagnóstico de situación inicial, mostró que la adherencia a las guías de uso antibiótico era solo del 40%. Esto significa que apenas 4 de cada 10 profesionales tienen en cuenta las recomendaciones de los expertos para recetar. “Es muy anárquica la prescripción médica”, puntualizó la Dra. Wilma Basualdo, representante de la oficina nacional de la Alianza para el Uso Prudente de Antibióticos (APUA, por sus siglas en inglés).

En base a estos datos, comenzaron las acciones. La Dra. Ana Campuzano de Rolón, del Centro Materno Infantil del Hospital de Clínicas, explicó que el trabajo se realiza en grupos focales, por ejemplo con los residentes de la facultad y los responsables de regiones sanitarias.

El tratamiento para neumonías resistentes en el Hospital Nacional de Itauguá es treinta veces más costoso que el de un paciente común. Además un paciente con neumonía resistente permanece internado dos veces más y gasta 22 veces más en análisis de laboratorio.

Estos datos fueron revelados en un estudio sobre costos de las infecciones hospitalarias, elaborado por la OPS en 1999, en Paraguay. La información sirve como base para los especialistas para encarar acciones correctivas. En el caso de las infecciones urinarias, el costo de los antibióticos es 11 veces mayor cuando se trata de una bacteria resistente que en los casos comunes. Aunque la internación no varía en días de estancia, se gasta casi cinco veces más en análisis.

Los gastos no solo aumentan para el paciente, sino para el sistema de salud. Los resultados de estos estudios mostraron que por cada infección resistente a fármacos, el costo adicional para el Hospital Nacional era de US\$5.300, para un caso urinario y US\$8.700 para una neumonía. En el Hospital de Clínicas este sobre costo estimado por cada infección urinaria fue de US\$13.600 y el de una neumonía, US\$13.900.

Enfrentar el problema de la resistencia a los antibióticos es meta de la Iniciativa de Enfermedades Infecciosas de América del Sur (SAIDI, por sus siglas en inglés), que comenzó a desarrollarse en Paraguay, Perú y Bolivia, con financiamiento de USAID.

Paraguay: Gobierno fija nuevas reglas para fabricación de fórmulas magistrales

Editado de: Gobierno fija nuevas reglas para fabricación de remedios, *Abc Color* (Paraguay), 24 de enero de 2007

Con el Decreto 8.794, promulgado por el Poder Ejecutivo y originado en el Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social (MSPBS), se han endurecido los requisitos relativos a la producción de medicamentos, específicamente aquellos destinados a reglamentar las “fórmulas magistrales”.

La nueva normativa argumenta que el farmacéutico es el responsable por la calidad, seguridad, correcto envasado, rotulación y dispensación de estos productos, así como de la aplicación de las “buenas prácticas de manufacturas y dispensación, de conformidad con las reglamentaciones vigentes al respecto. A través de la presente medida, el Poder Ejecutivo reglamenta el Art. 22, numeral 3, de la Ley N° 1119/97, “De Productos para la Salud y otros”, y se establecen normas para la preparación, prescripción, uso y comercialización de las fórmulas magistrales.

La autoridad sanitaria dispone, asimismo, que solo puedan ser preparadas fórmulas magistrales en las oficinas de farmacia y servicios farmacéuticos legalmente habilitados para este fin, los que deberán funcionar bajo la dirección técnica de un profesional doctor en farmacia, químico farmacéutico o farmacéutico.

También prohíbe manipular, fraccionar o preparar dentro de los establecimientos farmacéuticos productos cuyos principios activos representen riesgos para el operador, el paciente y el medioambiente, tales como hormonas, antibióticos, oncológicos, radiofármacos. Igualmente, son alcanzados por la veda aquellos productos de rango terapéutico estrecho y otros que determine la autoridad sanitaria, dentro de las instalaciones de este tipo de establecimientos.

El decreto establece a su vez, la obligatoriedad de respetar las dosis habituales y máximas indicadas en la farmacopea, o en su ausencia, en la bibliografía internacional de referencia. En caso de que las dosis prescritas excedieran lo recomendado, el prescriptor deberá refrendar en la receta su pedido, indicando alguna leyenda que oriente hacia un medicamento magistral, señalando la forma farmacéutica, la vía de administración y tiempo del tratamiento, siendo el prescriptor el responsable por la formulación e indicación prescrita.

Cifarma apoya la medida

La medida adoptada por el MSPBS ha recibido el apoyo de la Cámara de la Industria Química y Farmacéutica del Paraguay (Cifarma). La misma sostiene que la práctica que venían realizando las denominadas “farmacias magistrales”, que consistía en encarecer por artificios la medicación a la población y retornar un lucro indebido a los médicos, ha sido cortada por el nuevo Decreto.

“Cifarma considera que dicho decreto protege la salud y la economía de los pacientes y además protege a la industria farmacéutica nacional al inhabilitar la producción de fármacos para quienes no cumplan las exigencias de la Ley 1119/97, de productos para la salud”, expresa un comunicado emitido por la cámara.

Uruguay: Crean Unidad de Farmacovigilancia

Editado de: Rosario Touriño, Los hospitales deberán informar efectos adversos de medicamentos, *El País* (Uruguay), 17 de enero de 2007; “Se necesita algo más que la intención” dijo Carolina Seade, *El País* (Uruguay), 17 de enero de 2007

El Ministerio de Salud Pública de Uruguay creó una Unidad de Farmacovigilancia y los hospitales deberán notificar obligatoriamente las reacciones adversas a los medicamentos.

En Uruguay las estadísticas que se conocen corresponden al Centro Coordinador de Farmacovigilancia del Hospital de Clínicas. De las 1.119 notificaciones acumuladas entre 1997 y 2005, se concluyó que casi la mitad de las reacciones fueron leves, 37% moderadas, 17% graves y 1% tuvieron resultado mortal (diez fallecimientos).

Un episodio muy recordado en este país es el de Calcical (de Biofarma). En 2002, por error del laboratorio, se incluyó carbonato de litio en vez de carbonato de calcio. Dos pacientes murieron por la intoxicación, pero hubo decenas de afectados por el lote.

Una de las primeras tareas de la cartera ha sido distribuir una planilla entre todos los servicios públicos y privados, para que los profesionales de la salud notifiquen cualquier reacción no buscada de medicamentos, vacunas, hierbas medicinales o medios de contraste.

Los profesionales deben informar los casos sospechosos tanto cuando se generan por automedicación como por indicación médica. Basso aseguró que la notificación es obligatoria, y que los directores técnicos de los centros son los responsables del cumplimiento. “Queremos generar una cultura en los profesionales, los usuarios y la propia industria del medicamento, que muchas veces es ella misma la que retira los productos”, apuntó el director de Salud.

Más allá de la obligatoriedad de la notificación, Basso recalcó que el primer objetivo es “capacitar” a los técnicos y los servicios, incluso generando “referentes” en cada centro. “Las instituciones nos han planteado que les estamos pidiendo mucha información y muy rápido en todos los temas. Pero le hemos dicho a las direcciones técnicas que queremos que se cumplan las funciones básicas de contralor del Ministerio. Si no se investiga, no se pueden corregir este problema”, comentó Basso.

El MSP ha conformado también un comité asesor, integrado por dos técnicos de la Facultad de Medicina, uno de la Facultad de Química, y tres de la propia cartera. La cartera además está en contacto con el Centro de Monitoreo de Uppsala (Suecia), que es el coordinador del programa de vigilancia internacional de la OMS.

“Se necesita algo más que la intención”

“La propuesta del Ministerio de Salud Pública de crear una unidad de vigilancia de los efectos adversos de los medicamentos es muy buena, pero el Ministerio va a tener que formar recursos a corto plazo, porque se necesitan muchas cosas y no sólo una intención. Nosotros tenemos una larga experiencia en el Centro Coordinador de Toxicología y Farmacovigilancia que funciona en el Hospital de Clínicas. Es un centro de referencia, y el único acreditado ante la OMS. Creo que es muy importante que los dos centros no trabajen antagónicamente, sino juntos. Sin duda que en Uruguay existe un subregistro. Muchas veces escuchamos que un médico comenta que un paciente suyo tuvo un efecto adverso, pero luego cuando le preguntamos si lo notificó, nos dice que no. Luego, está todo el tema de la automedicación, ese engolosinarse con los medicamentos. Hay toda una parte cultural, que cuesta mucho”, sostuvo Carolina Seade, Catedrática de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de Uruguay.

Europa

España: El Ministerio de Sanidad presenta nuevas iniciativas de información sobre medicamentos y para la investigación clínica independiente

Editado de: La Agencia Española del Medicamento edita la ‘Guía de Prescripción Terapéutica’ con todos los fármacos autorizados en España, *Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid* (España), 7 de febrero de 2007; Información sobre fármacos, ¿sólo clínica?, *El Global.net* N°: 327 (España), 11 de febrero de 2007; España: Pharma Editores coedita con la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios la ‘Guía de Prescripción Terapéutica’ *Pm Farma* (España), 16 de febrero de 2007; España, segundo país, tras Italia, en financiar ensayos clínicos no comerciales, *Correo Farmacéutico* (España), 19 de febrero de 2007

La Ministra de Sanidad y Consumo, Elena Salgado, ha presentado un conjunto de iniciativas de información sobre medicamentos que responden al compromiso adquirido en el

Plan Estratégico de Política Farmacéutica de proporcionar a los profesionales sanitarios el acceso a una información basada en la evidencia científica, objetiva, rigurosa e independiente, que facilite su trabajo diario y que contribuya a mejorar la calidad de la atención que prestan a los ciudadanos. A su vez, el Ministerio ha convocado para el programa de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente de la que desarrolla la industria farmacéutica.

Por una parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y Pharma Editores, empresa del Grupo Ars XXI de Comunicación, presentaron la “Guía de Prescripción Terapéutica” que comprende todos los fármacos disponibles en España con información sobre sus principales características, incluyendo los medicamentos anulados o suspendidos. Dicha guía es una adaptación de la 51ª edición del “British National Formulary”.

La AEMPS enviará 100.000 ejemplares a médicos por correo postal y otros 200 se distribuirán entre las Consejerías de Sanidad de las Comunidades Autónomas, Consejos Generales de Colegios de Médicos y Farmacéuticos y sociedades científicas. La guía estará también disponible en una versión electrónica de acceso libre a través de la página Web de la Agencia (www.agemed.es).

También se ha puesto en marcha una nueva aplicación informática que, utilizando la base de datos RAEFAR (Registro y Autorización de Especialidades Farmacéuticas), permitirá a los usuarios consultar sobre los medicamentos autorizados en España y obtener la información de la ficha técnica: indicaciones, posología, precauciones y contraindicaciones, reacciones adversas, propiedades. La nueva aplicación permitirá a los médicos distintos tipos de búsqueda “online” en la base de datos, que contiene la totalidad de los medicamentos autorizados en España. De los alrededor de 10.500 medicamentos autorizados, ya están disponibles unas 7.500 fichas técnicas y prospectos en versión electrónica, y el resto se incorporará en breve.

Asimismo ya están disponibles los informes del Ministerio correspondientes a los nuevos principios activos y las nuevas indicaciones autorizadas para el 2006.

- Nuevos principios activos 2006
http://www.actasanitaria.com/actasanitaria/fileset/doc_36590_FICHERO_NOTICIA_36608.pdf
- Nuevas indicaciones autorizadas 2006
http://www.actasanitaria.com/actasanitaria/fileset/doc_36594_FICHERO_NOTICIA_36609.pdf

El tercer proyecto, presentado por la Directora de la AEMPS, Cristina Avendaño, es la elaboración de una nota informativa mensual dirigida a los profesionales sanitarios, que ofrecerá información relevante de la agencia, novedades sobre medicamentos aprobados, nuevos principios activos, genéricos o las posibles incidencias de seguridad. Además se incluirán aspectos relevantes de interés sanitario en medicamentos ya autorizados u otras informaciones, como cambios normativos, así como alertas de productos sanitarios, cosméticos o productos de higiene personal. Además de su acceso desde la página web de la Agencia, existirá la posibilidad recibir dicha nota por correo electrónico.

Por otra parte, el Instituto de Salud Carlos III en colaboración con la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios ha convocado un programa de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente de la que desarrolla la industria farmacéutica, que está dotado con una partida de 20 millones de euros. El plazo de presentación de solicitudes finalizó el 2 de marzo. La convocatoria establecía seis áreas prioritarias de investigación en materias sobre las que, tanto el Ministerio como la comunidad científica española y europea, han expresado la necesidad de impulsar su desarrollo, a saber: medicamentos huérfanos, medicamentos de alto interés sanitario sin interés comercial; investigación dirigida a reducir las resistencias a los antibióticos; investigación para

poblaciones especiales, en particular niños; investigación de medicamentos autorizados en condiciones reales de uso; e investigación de medicamentos y estrategias terapéuticas de elevado impacto en la Salud Pública y en el SNS, dirigidos a mejorar la eficiencia de la práctica clínica. Con esta medida España se convierte en el segundo país, tras Italia, en convocar un proyecto de investigación de estas características.

Otra de las recientes acciones del Ministerio en cuanto a investigación clínica ha sido la publicación de la Orden Ministerial (SCO/255/2007, publicada en el BOE con fecha 13 de febrero, disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/13/pdfs/A06295-06300.pdf>) por la que se establecen los principios y las directrices detalladas de buena práctica clínica y los requisitos para autorizar la fabricación o importación de medicamentos en investigación de uso humano. Con la nueva disposición se hace efectiva la obligación de adoptar estos principios que establece el vigente RD 223/2004 sobre ensayos clínicos.

España: El Ministerio de Sanidad y Consumo publica actualización de la lista positiva de principios activos de medicamentos de venta libre

Editado de: España: Mónica González Inés, El MSC publica su última actualización de la lista positiva de principios activos, *El Global* Nº 328, 18 de febrero de 2007; El impulso de los medicamentos publicitarios beneficia a todos, *El Global* Nº 328, 18 de febrero de 2007

El Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) ha aprobado la nueva Orden SCO/255/2007 (publicada en el BOE con fecha 13 de febrero, disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2007/02/13/pdfs/A06294-06295.pdf>), que modifica la lista positiva de principios activos que pueden ser formulados como medicamentos publicitarios (MP) [a]. Se trata de la última orden ministerial de actualización de la lista de principios activos, ya que, según explica Rafael García Gutiérrez, director general de la Asociación para el Autocuidado de la Salud (Anefp), “tras la entrada en vigor de la Ley de Garantías, aunque no desaparece una lista positiva de principios activos, sí desaparece el que tenga que ser actualizada a través de una orden ministerial publicada en el BOE”. Por ello, García Gutiérrez confía en que la actualización sea “más ágil” a partir de ahora.

Entre los principios incluidos en la orden se encuentran analgésicos de uso externo (ketoprofeno DCI y etofenamato DCI); antiácidos (almagato DCI); antiflatulentos (carbón activado); antifúngicos tópicos dermatológicos (terbinafina DCI); antihistamínicos sistémicos (loratadina DCI); antihistamínicos tópicos oftalmológicos (azelastina DCI hidroclozuro); otros agentes dermatológicos como ketaconazol DCI y productos para el tratamiento del tabaquismo (nicotina en pastillas).

En general, desde Anefp valoran como “positivo” el nuevo anexo, ya que “aumenta el número de principios activos susceptibles de integrar estos medicamentos e incluso fomenta la versatilidad de alguno de ellos, como es el caso de la famotidina”.

Sin embargo, aunque la nueva orden permite presentar a registro medicamentos que hasta ahora no podían hacerlo, García Gutiérrez, denuncia que este documento se ha publicado con una demora de dos años. “Este retraso — explica— significa que hay muchos medicamentos que podían estar ya registrados y que, al no aparecer la orden, no han podido solicitar autorización y han perdido una oportunidad de mercado”. En su opinión, este hecho se debe al largo periodo de la autorización de estos fármacos, que supera “ampliamente” los 210 días establecidos legalmente.

Rafael García Gutiérrez subraya que la diferencia con Europa en relación a los principios activos autorizados es “escasa”. No obstante, estas diferencias siguen siendo “muy acusadas” en las condiciones de uso. “En España tenemos un ibuprofeno autorizado como analgésico, cuando en otros países ese mismo ibuprofeno está autorizado como analgésico y como antiinflamatorio”, explica.

Además, la brecha con Europa es también “muy evidente” en indicaciones. “En otros países —asegura— están autorizadas para ser tratadas con medicamentos sin receta indicaciones que aquí no tenemos, como es el caso de la migraña, la inflamación o los procesos reumáticos agudos”.

Desde Anefp argumentan que la utilización de los MP pueden ayudar a aliviar la factura en medicamentos, e incluso la presión asistencial sobre los centros de Atención Primaria ya que los pacientes tendrían la posibilidad de adquirir y utilizar un medicamento seguro y eficaz para tratar un trastorno fácilmente identificable por él y, con la colaboración del farmacéutico, determinar el tipo de MP que mejor se ajuste a dicha patología y es mejor en función de las propias características del paciente. En este sentido, según un estudio elaborado por Anefp, sólo con que el 5% de los fármacos reembolsados por el SNS que se utilizan para síntomas leves fuesen sustituidos por MP, España ahorraría 207 millones de euros al año.

A su vez, la Asociación sostiene que son productos que ahorran en gasto privado en medicamentos a causa de los desplazamientos y tiempo de los pacientes, y que permite que los pacientes asuman una parte de responsabilidad para la que están perfectamente preparados ya que son patologías de carácter agudo que está acostumbrado a identificar y lo suele hacer correctamente.

Algunos estudios indican que en Europa los MP están en una media de entre un 15% y un 20% del mercado total, llegando incluso al 25% en algunos países. En cambio, en España no llega al 7%.

Nota de los editores:

- a. Los “Medicamentos Publicitarios” –según su definición en el Art. Nº 1 del Real Decreto 2730/1981- son

aquellos “de libre uso y dispensación sin receta, empleadas para el alivio o tratamiento de síndromes o síntomas menores, que no requieren atención médica, o para la prevención de los mismos, y que sean autorizadas como tales (...) La dispensación se realizará en la Oficina de Farmacia, sin necesidad de receta médica.” Se denominan así puesto que es posible realizar publicidad dirigida al público en medios de comunicación masivos. Son los equivalentes a “medicamentos de venta libre”, “medicamentos sin receta”, “medicamentos sin prescripción” u OTC (*Over-the counter*) en otros países.

Hungría: Se pasa al grupo de países de la UE que liberaliza los medicamentos sin receta

Resumido de: *Grupo Cofares*, 2 de enero de 2007

En el seno de la Unión Europea, Hungría se unió desde el 2 de enero de 2007 al grupo de países que permite la venta de medicamentos sin receta fuera de las farmacias. Situación en la que también se encuentran: Alemania, Dinamarca, Holanda, Irlanda, Italia, Portugal y Reino Unido. Más de 300 medicamentos que no precisan de prescripción médica pueden ser vendidos fuera de las oficinas de farmacias a partir de hoy en Hungría, según ha anunciado el Országos Gyógyszerészeti Intézet (Instituto Nacional de Farmacia). Dichos medicamentos se venderán en comercios generales y estaciones de servicio en envases que contengan pequeñas dosis, con un prospecto que indique las características del fármaco, su posología, contraindicaciones, precauciones, efectos secundarios, interacciones y forma de conservación. La liberalización de la venta de estos medicamentos no implica una rebaja de los precios, si bien el propietario de la licencia para distribuir esos productos podrá fijar un precio máximo para la venta minorista.

Una enmienda sobre la legislación en esta materia fue remitida al Parlamento a principios de noviembre para liberalizar la venta de algunos productos que hasta entonces solamente se podían distribuir en las farmacias. Esta propuesta de liberalización fue rápidamente cuestionada desde la Cámara de Farmacéuticos de Hungría argumentando los riesgos que implica para la salud. También el principal partido de la oposición criticó la medida y ha propuesto llevarla, junto a otras iniciativas planeadas por el Gobierno, al referéndum previsto para que los ciudadanos se pronuncien a favor o en contra. Recientemente, el Comité Nacional Electoral ha decidido aceptar que la liberalización de la venta de medicamentos sea una de las cuestiones que se plantearán en el referéndum previsto.

Unión Europea: Entra en vigor el reglamento para fomentar la investigación de los fármacos para niños

Editado de: Entra en vigor la ley de la Unión Europea para fomentar los fármacos para niños, *El Mundo* (España), 22 de enero de 2007; La oportunidad comercial de los ensayos pediátricos, *El Global* Nº 327, 11 de febrero de 2007; EE.UU. / Europa: Incentivos para mejorar el botiquín infantil, *El Mundo* (España), 10 de febrero de 2007.

Los trámites para elaborar un reglamento comunitario relativo a medicamentos en pediatría ha concluido con la publicación del Reglamento (Regulation) 1901/2006, que se adoptó el pasado 12 de diciembre de 2006 y que entró en vigor el 27 de enero de 2007 [a].

La nueva normativa pretende estimular la investigación y desarrollo de fármacos para niños; asegurarse de que las medicinas empleadas en esta población se hayan evaluado y autorizado adecuadamente; y, por último, mejorar la información sobre el uso de los fármacos pediátricos.

Salvo casos excepcionales, ningún medicamento que no se haya probado entre los más pequeños podrá autorizarse para este grupo de población. Es decir, que las solicitudes para aprobar fármacos tendrán que adjuntar datos sobre ensayos clínicos en niños (al igual que ahora se incluyen estudios en adultos), salvo que la Agencia Europea (EMA) haya concedido un aplazamiento o una dispensa (circunstancias en las que los estudios pediátricos no sean necesarios o deseables).

Esta obligación empezará a aplicarse en julio de 2008, aunque la EMA ya tiene previstos incentivos para que las farmacéuticas empiecen a investigar en pacientes infantiles.

En cuanto a los fármacos que ya están en el mercado, sólo tendrán que presentar datos infantiles aquellos productos que quieran modificar la aprobación. Por ejemplo, si solicitan una nueva indicación (autorización para tratar otra enfermedad) o una nueva forma de administración (como una versión en pastillas de un medicamento inicialmente inyectable). Se libran de estas obligaciones los genéricos, productos que contengan principios activos de uso establecido y los tratamientos homeopáticos y herbales.

La información de todas las medidas organizadas desde la EMA y en la Comisión Europea sobre el uso de medicamentos en Pediatría, se puede consultar en la web de la agencia británica:

http://83.98.30.20/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&useSecondary=true&ssDocName=CON2025603&ssTargetNodeId=387

Un Comité Pediátrico que se creará en los próximos seis meses se encargará de la supervisión. Estará formado por representantes de los países miembros de la UE, del comité de medicamentos de uso humano de la EMA, profesionales sanitarios y miembros de asociaciones de pacientes.

Este panel de 33 expertos se encargará de:

- Evaluar y aprobar los planes de investigación, las dispensas y aplazamientos (en casos en los que el ensayo debe ser retrasado hasta que se realicen los estudios adecuados en adultos) que presenten los fabricantes.
- Elaborar un inventario de las necesidades de los niños, para que la investigación, desarrollo y autorización de fármacos se centren en aquellas áreas en las que existan necesidades médicas sin cubrir.
- Asesorar a la EMA para que se desarrolle una red europea de ensayos clínicos infantiles.

Análisis del Programa de Exclusividad Pediátrica de EE.UU.

En 1997, el Congreso estadounidense autorizó a la FDA a extender seis meses la patente o la exclusividad en la comercialización como contrapartida si se esforzaban en obtener datos adicionales sobre el empleo de determinados fármacos en pediatría. El Programa de Exclusividad Pediátrica expira este año.

Esta medida ha generado suspicacias entre los críticos del programa que opinan que, al final, es una forma de aumentar los beneficios comerciales de las compañías. El Congreso revisará este año el programa y algunos proponen reducir a tres meses el periodo de venta en exclusiva.

Los resultados de un estudio publicado por la revista de la Asociación Médica Americana (*JAMA* 2007;297:480-488) parecen confirmar el carácter lucrativo de la medida y resulta ilustrativo en el contexto de la aplicación de la nueva normativa europea. El estudio, obra de investigadores del Instituto Duke de Investigación Clínica (con la colaboración de la FDA), sostiene que la implantación del plan ha sido un éxito (ha generado más de 300 ensayos en el campo de la pediatría y ha supuesto nuevas indicaciones para más de 115 productos).

En este estudio se afirma que el resultado económico de un programa diseñado para alentar los ensayos clínicos de pediatría garantizando la extensión de las patentes y la exclusividad en la comercialización es notablemente lucrativo para los productos estrella (los que suelen conocerse como blockbusters (es decir, los que general más de US\$1.000 millones de ventas) y es algo más modesto cuando la inversión se dirige a otro tipo de productos.

Fuentes oficiales y de la industria calculan que el coste de estos ensayos oscila entre US\$1 millón y US\$35 millones. “En un estudio que parte de un sondeo entre las compañías farmacéuticas, el coste medio de los ensayos pediátricos fue de US\$3,87 millones”.

El equipo de investigadores, encabezado por Jennifer S. Li, analizó los datos disponibles para determinar el coste de dichos estudios y calibrar si los incentivos son “desproporcionados”, tal como, según recuerdan los autores en el planteamiento de su evaluación, se ha llegado a decir en los círculos de detractores del programa de exclusividad. Para lograrlo, evaluaron estudios presentados entre 2002 y

2004 y seleccionaron un producto en cada una de las siguientes áreas terapéuticas: alergia / inmunología, cáncer, sistema nervioso central, cardiovascular, psiquiatría, endocrinología, trastornos gastrointestinales y enfermedades infecciosas, entre otras (como osteogénesis imperfecta y trasplante renal).

“Para cada producto, aclaran, estimamos el beneficio económico neto que suponía para la industria la participación en el programa de exclusividad, y calculamos la tasa correspondiente a la relación entre coste y beneficio”.

Se emplearon los conceptos “beneficio económico neto” (diferencia entre beneficio después de impuestos y gastos asociados con el periodo de extensión de la patente); “entradas de capital” (estimaciones de ventas de productos) durante el mismo periodo y “salidas de capital” (costes de llevar a cabo los ensayos pediátricos).

La distribución del beneficio económico neto —escriben los autores— durante los seis meses variaron de manera sustancial entre los productos (esta variable iba desde US\$8,9 hasta US\$507,9 millones), y la tasa correspondiente oscilaba entre el 0,68% y el 76,63%.

En el apartado de conclusiones, indican que “desde la perspectiva política, este estudio muestra que el Programa de Exclusividad Pediátrica compensa enormemente a los productos estrella cuando se analizan a efectos de su utilización en pacientes de pediatría, mientras que para otros fármacos los beneficios de la inversión acogida a este programa son bastante modestos”.

A su modo de ver, es necesario comprender mejor el proceso para asegurarse de que la contrapartida económica que se ofrece a los fabricantes como recompensa por el riesgo asumido.

Nota de los editores:

- a. Para más información sobre el proceso europeo ver: “Unión Europea: Se aprueba la obligatoriedad de ensayar los nuevos medicamentos en niños” en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* enero 2006;9(1); “Unión Europea: La Comisión de Medio Ambiente y Salud del Parlamento Europeo apoya el mercado de medicamentos pediátricos” en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 2006;9(3); y “Unión Europea: Publicada la propuesta del futuro reglamento sobre medicamentos en pediatría” en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 2006;9(4).

Unión Europea: Bruselas propone mejorar y hacer más transparentes las normas sobre seguridad de los medicamentos

Jano On line (España), 27 de febrero de 2007

La Comisión Europea (CE) ha enunciado algunos aspectos que deberían modificarse en el sistema de farmacovigilancia

de la UE, de manera que se mejoren y se hagan más transparentes las normas que se aplican para garantizar la seguridad de los medicamentos, simplificando los métodos para la declaración de riesgos de los mismos y contando para ello también con el punto de vista de los pacientes.

Estas indicaciones son algunas de las conclusiones que extrae la CE de una consulta pública realizada en el sector. Aunque no está prevista una propuesta legislativa en firme hasta 2008, Bruselas apunta algunos elementos para mejorar el sistema ya existente, así como modificaciones para cambiarlo en los aspectos en los que sea necesario.

La Comisión explicó en un comunicado que el proceso de autorización de un medicamento se basa en si éste es “seguro, eficaz y de calidad” y que siempre debe contarse con la permanencia de determinados efectos secundarios o no deseados. No obstante, se permitirá cuando las ventajas sean mayores que los riesgos. La realidad es, añade, que la seguridad de un medicamento no puede conocerse totalmente hasta después de que éste se consume, debido a que las pruebas previas se realizan con pocas personas, durante un tiempo reducido o sin control riguroso.

Bruselas considera que actual sistema de farmacovigilancia tiene que seguir evolucionando, particularmente para adaptarse a las nuevas tecnologías que emplea el sector y a los productos innovadores.

Enuncia una serie de medidas que suponen una modificación con respecto al sistema actual, como reforzar la transparencia de las reglas relativas a los datos de la farmacovigilancia, la evaluación y la toma de decisión, donde deberán implicarse las partes afectadas, incluidos los pacientes.

En segundo lugar, apuesta por establecer “reglas claras” en términos de regularización y “simplificar la declaración de los efectos de los medicamentos” por medio de “métodos rápidos y periódicos”.

La Comisión busca también “definir las tareas y responsabilidades” de cada parte implicada para “limitar al mínimo las actividades redundantes”, fijar una “obligación legal explícita” a la hora de hacer estudios para la obtención de autorización y armonizar el proceso de decisión en la UE, de manera que “se puedan tomar decisiones sólidas y rápidas plena e igualmente aplicables” en todos los mercados.

Por otra parte, propone modificaciones del marco que está vigente en la actualidad, como que la Comisión financie estudios sobre la seguridad de los medicamentos y aplicación de la farmacovigilancia o que los Estados miembros resuelvan los problemas burocráticos que “complican” las reglas de declaración de riesgos por parte de la industria.

Apunta también a colaborar con la Agencia Europea de Medicamentos para favorecer “el estricto respeto” y el uso de la base de datos europea.

Nota d los editores: Se puede consultar un resumen en inglés de la información brindada por la CE en:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/index.htm

Estados Unidos

EE.UU.: Legisladores presionan para que se permita la importación de medicamentos desde Canadá

Traducción de Antonio Alfau de: Jonathan N. Crawford, Md. Lawmakers Push to Allow Import of Less Expensive Drugs from Canada, *Capital News Service*, 22 de febrero de 2007

Un senador de Maryland, quien comparó su esfuerzo con los actos de desobediencia civil durante la Era de los Derechos Civiles, está proponiendo una ley que desafiaría las leyes federales si permitiera el establecimiento de un programa para la importación de medicamentos más baratos desde Canadá. Según este proyecto de ley llamado “Plan de Pedidos de Medicamentos por Correo”, el estado negociaría en representación de los ciudadanos directamente con las farmacias canadienses para conseguir medicamentos a bajo costo.

Los medicamentos de venta bajo receta, los cuales tendrían que tener un precio por debajo del de los estadounidenses para calificar, serían comprados directamente a las compañías canadienses a través de un sitio Web controlado por el estado, según dijo David F. Kahn, un asesor legislativo que trabaja en el proyecto de ley. En una audiencia sobre el proyecto este miércoles, su principal proponente, el Senador Paul G. Pinsky del condado de Prince George’s, dijo que los consumidores podrían llegar a ahorrar hasta un 25 ó 50% si compraran medicamentos de Canadá.

La importación de medicamentos extranjeros hará caso omiso de las leyes federales, ya que los medicamentos no serán aprobados por la FDA. Pinsky dijo que la omisión de las leyes federales está justificada debido a que el gobierno no ha hecho lo suficiente para que los medicamentos sean más baratos. “Algunas veces se tienen que violar las leyes”, dijo Pinsky en una entrevista fuera la oficina del comité del Senado. “Cuando Rosa Park se sentó en el autobús, fue en violación a las leyes. Lo hizo porque fue lo correcto. Yo pienso que esto es lo correcto” [a]. El senador, añadió que la FDA no ha presentado cargos contra los estados que importan medicamentos recetados desde Canadá, el estado de Maryland debe acelerar el proyecto de ley.

El proyecto de ley también podría lograr el apoyo del Gobernador Martin O’Malley quien durante la campaña electoral habló sobre las formas para importar medicamentos desde Canadá. De acuerdo con el vocero Rick Abbruzzee, el Gobernador apoya cualquier esfuerzo que logre que los medicamentos sean más baratos, y él está revisando los detalles antes de apoyar el proyecto de ley.

El proyecto de ley fue atacado por los representantes de la industria farmacéutica, quienes alertaron sobre el potencial peligro para la salud que traería la importación de

medicamentos de venta bajo receta. Aunque el proyecto de ley propuso algunas medidas de seguridad, los oponentes de éste las declararon inválidas por no tener la aprobación de la FDA. En una entrevista telefónica, Julie Corcoran, vicepresidenta de PhRMA (la Asociación de Innovadores y Productores de Farmacéuticos de los EE.UU.), quien no estuvo presente en la audiencia, dijo que ella estaba particularmente preocupada por la entrada de medicamentos falsos al mercado de los EE.UU., el cual, dijo, es la norma en términos de seguridad.

“Hay un aumento epidémico de falsificaciones. El proyecto de ley introducirá la falsificación en el sistema, poniendo a los pacientes en riesgo,” dijo Corcoran. Y agregó, que el estado sufriría una “gran carga administrativa” para garantizar la seguridad de los medicamentos importados. El estado, en efecto, tendría que convertirse en una mini FDA, dijo, lo que sería mucho más costoso que la búsqueda de soluciones dentro del sistema existente.

Sin una excepción a la ley por parte de la FDA, que permita al estado la importación de medicamentos recetados, el programa de Medicaid de Maryland perdería los fondos de reembolsos y de contrapartida federales en aquellos medicamentos que importe desde Canadá; según un análisis del proyecto de ley hecho por los asesores del sistema legislativo. De aprobarse el proyecto de ley, Maryland se uniría a los otros siete estados que ya están implementando programas similares. El condado de Montgomery aprobó un proyecto similar en el 2004, pero el programa no se llevó a cabo porque la FDA les negó la excepción legal necesaria para importar medicamentos, y el condado quiso evitar los problemas legales que la importación de medicamentos pudiera acarrearle.

Ronald W. Wineholt, el vicepresidente de relaciones gubernamentales de la Cámara de Comercio de Maryland, dijo que si el comité aprobaba el proyecto ahuyentaría a las compañías farmacéuticas que quisieran establecerse en Maryland, y afectaría a los farmacéuticos locales; pero Pinsky respondió que los medicamentos a bajo costo son esenciales para la gente, que de otra manera no podrían comprarlos. “El gobierno federal a sido irresponsable al no negociar con las compañías farmacéuticas para bajar los precios”, dijo, sugiriendo que la FDA y la Casa Blanca “están del mismo lado” que las compañías farmacéuticas. “Ellos están dejando que obtengan esos obscenos beneficios”, agregó Pinsky.

Nota de los editores:

Rosa Park fue la primera mujer negra que violó la ley que prohibía a los negros sentarse en la parte delantera de los autobuses que estaba designada a los blancos, por lo cual acabó en la cárcel. Este acto dio comienzo al movimiento civil que terminó con la segregación racial.

EE.UU.: La tribu Cherokee considera la farmacia por correo de medicamentos de venta bajo receta reimportados

Traducido por Antonio Alfau de: Cherokee Tribe Considers Mail-Order Pharmacy, Prescription Drug Reimportation, *Kaiser Family Foundation kff.org*, 26 de febrero de 2007.

Los líderes de la tribu Cherokee de Carolina del Norte comenzaron las discusiones preliminares sobre un plan para operar una farmacia por correo que pudiera vender medicamentos reimportados desde Canadá a los miembros de la tribu y al público en general. Según lo publicado en el *Contra Costa Times*, Michel Hicks, el jefe principal de la Eastern Band of Cherokee Indians, dijo que algunos miembros de la tribu ya han visitado las farmacias por correo administradas por las otras tribus.

Una de las farmacias por correo, administrada por la tribu Mashantucket Pequot en Connecticut, logra beneficios anuales de más de \$15 millones, según dijo Hicks. Algunas farmacias por correo administradas por las tribus sólo venden medicamentos comprados a los distribuidores al por mayor de los EE.UU., pero otras también han intentado la venta de medicamentos reimportados desde el Canadá.

La decisión de la tribu Cherokee de vender medicamentos reimportados desde el Canadá “despertaría el viejo conflicto entre las tribus que argumentan que tienen el derecho, ya que naciones soberanas, exentas de las leyes federales, y los funcionarios de salud federales, quienes dicen que la venta de medicamentos canadienses en los Estados Unidos es ilegal, y quizás peligroso. Sin embargo, la tribu Cherokee probablemente recibirá el apoyo de los legisladores que buscan la reimportación de medicamentos desde Canadá y otros países. Hicks dijo que la reimportación de medicamentos “definitivamente está bajo la soberanía”. Y agregó, “Nosotros hemos visitado otras tribus para ver lo que hacen y para ver si tiene sentido para nosotros. Esto no es sólo para venta externa. Nosotros queremos ver si el volumen de compras conducirá al logro de mejores precios para los miembros de la tribu.”

Reacción

Jay Campbell, director ejecutivo del consejo que otorga las licencias, dijo que la tribu Cherokee tendría que obtener del Consejo de Farmacia de Carolina del Norte para vender medicamentos a aquellos individuos que no sean miembros de la tribu. Además, Campbell dijo que las leyes federales prohíben la venta de medicamentos reimportados del Canadá, y que las leyes federales y estatales requieren que los pacientes tengan una relación “legítima” con los médicos que les den las recetas

EE.UU.: La FDA anuncia reformas

Editado por Boletín Fármacos

La FDA publicó el 30 de enero de 2007 su respuesta al informe emitido por el Institute of Medicine (IOM) de EE.UU. El documento de respuesta lleva por título “The

Future of Drug Safety: Promoting and Protecting the Health of the Public. FDA’s Response to the Institute of Medicine’s 2006 Report” y se puede consultar en: <http://www.fda.gov/oc/reports/iom013007.pdf> (38 pág. en inglés).

En 2005, la FDA solicitó al IOM -una institución independiente creada por el gobierno federal para asesorar sobre temas científicos y tecnológicos- directrices para mejorar la seguridad de los medicamentos. Y en septiembre del año siguiente, el IOM dio a conocer un informe en el que proponía 25 puntos, algunos de los cuales requerirían autorización del Congreso en el caso de querer llevarse a cabo. Una de las principales críticas de la IOM a la FDA era la diferencia de poder y la falta de independencia entre el departamento que evalúa la solicitud de comercialización y el que estudia la seguridad de los medicamentos durante el periodo de post-comercialización [a] [1].

Por ahora, la agencia ha puesto en marcha un programa piloto que vigilará los medicamentos aprobados hasta 18 meses después de la puesta en el mercado. Según ha declarado Andrew C. von Eschebach, comisario de la FDA, “es sólo un paso dentro del proceso de mejora que va a tener lugar” [1].

A pocos días del anuncio, la propia FDA daba a conocer su informe anual sobre los ensayos clínicos de postcomercialización o fase IV. Las compañías farmacéuticas se comprometen a hacer estos estudios cuando sus productos son autorizados por el procedimiento acelerado de la FDA. El informe revela que alrededor del 71% de estos estudios no han comenzado y muchos están “demorados”. De los 1.259 estudios Fase IV pendientes al 20 de septiembre del año pasado, 899 no han sido iniciados y 144 han sido remitidos a la FDA para revisión o terminaron. De los restantes, 184 fueron clasificados tanto como anticipados como en programa, y 31 fueron listados como “demorados” [b] [2].

Hill Vaughn, un veterano analista político de la Unión de Consumidores, remarcó: “¿Cómo puede la FDA decir que está comprometida a mejorar la seguridad del fármaco si ni siquiera puede lograr que los fabricantes hagan los estudios que ellos prometen? ¿Deben los consumidores realmente sentirse seguros cuando dos de tres estudios no están siendo efectuados y la AFA no tiene ni siquiera la autoridad de hacer que ellos los hagan?” [2].

Tres puntos principales del Plan de la FDA

El plan propuesto por el IOM ha sido bien acogido por la FDA, que ha confirmado que llevará a cabo la reforma para mejorar la seguridad de los fármacos centrándose en tres puntos. El primero será “fortalecer el sistema de seguridad en cada punto del proceso, desde la etapa de ensayos antes de su comercialización y desarrollo, hasta la vigilancia posterior”, ha señalado la FDA en un comunicado [1].

También mejorarán “la información y la comunicación entre todas las partes involucradas en promover el uso seguro de los productos farmacéuticos”. Dentro de esta iniciativa, la

FDA publicó en marzo de este año un documento de 17 páginas en donde se reúnen los procedimientos para comunicar al público problemas de Seguridad de Medicamentos [c].

El tercer punto señala la intención de “mejorar las operaciones dirigidas a la revisión, análisis, consultas y procesos de comunicación necesarios para fortalecer el sistema de seguridad de fármacos de EE.UU.” [1].

Portavoces de la agencia consideran que la puesta en marcha del plan restituirá la confianza de los ciudadanos y del Congreso, que opinan que la agencia es demasiado benevolente con la industria farmacéutica. “Lucharemos contra esa percepción y ese cinismo”, ha expresado Steven Galson, del Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos de la FDA [1].

Ante la falta de recursos...

Uno de los obstáculos para llevar a término la reforma es la falta de dinero, sobre todo después del 11 de septiembre, que el gobierno instó a la agencia a aumentar su dedicación a la lucha contra el bioterrorismo [1].

Unos días antes de la publicación del documento en respuesta al IOM, la FDA dio a conocer que los fabricantes de medicinas acordaron un aumento del 29% en sus pagos a los reguladores americanos para acelerar las aprobaciones de las medicinas y apresurar el monitoreo de su seguridad [3].

Las tarifas totales para las solicitudes de nuevas medicinas aumentaría en, por lo menos, US\$87,3 millones para llegar a los US\$392,8 millones en el año fiscal que empieza el 1º de octubre. La FDA está buscando las opiniones del público antes de pasar el acuerdo al Congreso, que pudiera alterar los términos del mismo [3].

El acuerdo de revisión de medicinas es parte de lo que sería la cuarta revisión de la Ley de la Tarifa de Usuario de Medicinas por Recetas. El Congreso aprobó la medida cuando los fabricantes se quejaron de que la FDA no tenía suficientes fondos para revisar rápidamente las solicitudes [3].

La FDA usaría alrededor de US\$28 millones anuales de los nuevos fondos para la seguridad de las medicinas, con el objetivo de mejorar la detección y evaluación de efectos secundarios perjudiciales a la salud después de que las medicinas lleguen al mercado [3].

Grupos de consumidores, incluyendo Public Citizen, objetan las tarifas y aseveran que la ley ha obligado a la FDA a apresurar demasiado la revisión de las medicinas y las evaluaciones sobre seguridad. Los críticos subrayan que el presupuesto anual de la agencia, de US\$1.880 millones, es insuficiente para monitorear medicinas, instrumentos médicos, alimentos y cosméticos [3].

“Las funciones reguladoras críticas de la FDA son demasiado importantes como para verse comprometidas por un financiamiento directo”, declaró Sidney Wolfe, director

del Health Research Group, de Public Citizen. El gobierno debería pagar por la supervisión de seguridad de la FDA, afirmó [3].

El acuerdo con la industria farmacéutica también incluye pagar tarifas para que sus anuncios por televisión sean revisados por adelantado por la FDA. El objetivo de las tarifas es aumentar el número de empleados de la agencia asignados a la revisión de comerciales [3].

Por otra parte, se especula con que cierren siete laboratorios federales dependientes de la FDA como consecuencia del plan de consolidación de la agencia. Según informó la agencia de noticias AP, el pasado 6 de diciembre, en un correo electrónico enviado al personal de la FDA encargado de supervisar el trabajo de campo de la agencia, la delegada de asuntos reguladores Margaret Glavin señaló que un equipo debatiría qué laboratorios de la agencia permanecerán abiertos [1].

En el correo no se mencionaba el nombre concreto de ningún laboratorio. El PEER (Empleados Públicos por la Responsabilidad Ambiental) asegura que se está considerando la clausura de las instalaciones de Cincinnati, Denver, Detroit, Kansas City, Philadelphia, San Francisco y Seattle. Estos laboratorios analizan alimentos, cosméticos, fármacos y otros productos para garantizar su seguridad y correcto etiquetado [1].

Asimismo la FDA ha solicitado un presupuesto de US\$2.100 millones para el 2008, que suponen un incremento del 5,3% respecto a 2007 [4].

Una parte importante se destinará a responder al número creciente de solicitudes de evaluación de medicamentos genéricos, que en los últimos seis años han aumentado un 158% [4].

La agencia espera recibir 857 solicitudes de evaluación de genéricos en 2008 y pretende alcanzar la capacidad necesaria para evaluar unos 550 genéricos al año. Esta productividad, alega la FDA, generará un ahorro importante a la sociedad gracias al uso de medicamentos más baratos. La agencia también pretende acelerar los procedimientos de revisión de los citados productos, que ahora se realizan en 180 días en el 55% de los casos. El objetivo es evaluar el 75% de los genéricos en el citado plazo para 2011, y el 90% en 2014 [4].

Sin embargo, la mayor parte del aumento de presupuesto, que deberá ser aprobado en el Congreso, se destinará a continuar con el traslado de las operaciones a una nueva sede y a financiar infraestructuras esenciales para el apoyo de programas de salud pública. En su aumento de presupuesto, la FDA prevé reforzar sus herramientas destinadas a controlar la seguridad a lo largo de todo el ciclo vital de los fármacos [4].

Notas de los editores:

- a. Para más información sobre el contenido de este informe ver “EE.UU.: El Instituto de Medicina exige

cambios fundamentales en la FDA” y “La FDA cumple 100 años y se requieren cambios”, ambos en la Sección Regulación y Políticas del *Boletín Fármacos* 2007;10(1).

- b. La situación era similar en el año 2005, pues dos terceras partes de los estudios comprometidos no se habían realizado. Para más información ver “EE.UU.: La industria se retrasa en los estudios postcomercialización” en la Sección Ética y Derecho del *Boletín Fármacos* 2006;9(2).
- c. Nos referimos al documento titulado “Guidance Drug Safety Information – FDA’s Communication to the Public”, disponible en:
<http://www.fda.gov/cder/guidance/7477fnl.pdf>

Referencias:

1. América Valenzuela, La FDA comienza su reforma, *El Mundo* (España), 5 de febrero de 2007.
2. La FDA dice que la mayoría de los estudios Fase IV “no han empezado”, *PM Farma*, 15 de febrero de 2007.
3. Justin Blue, Los fabricantes de medicinas aumentan el pago a la FDA, *El Nuevo Herald* (EE.UU.), 12 de enero de 2007.
4. El presupuesto de la FDA prevé un gran aumento de genéricos, *Diario Médico* (España), 22 de febrero de 2007.

Generales

Eligen a Michel Kazatchkine como nuevo director del Fondo Global contra el sida

Editado de: El francés Michel Kazatchkine, elegido nuevo director del Fondo Global contra el sida, 8 de febrero de 2007, *El Mundo* (España); Nombra a Kazatchkine como nuevo Director del Fondo Mundial del Sida, 10 de febrero de 2007, *Iquique On Line* (Chile)

El Dr. francés Michel Kazatchkine ha sido elegido nuevo director ejecutivo del Fondo Global de la lucha contra el sida, la tuberculosis y la malaria, por delante de los otros dos candidatos: David Nabarro, especialista de la ONU sobre gripe aviar, y Alex Coutinho, especialista en sida.

El profesor Kazatchkine, el único de los cinco candidatos iniciales que seguía aspirando al cargo después de un primer aplazamiento en noviembre para tomar la decisión, ha recibido el apoyo necesario de dos tercios del consejo del Fondo, formado por 20 miembros entre Estados donantes y beneficiarios, así como de organizaciones no gubernamentales y del sector privado.

Según ha destacado el organismo, Kazatchkine, que tomará posesión del cargo el próximo día 1 de abril, ha trabajado más de 20 años en el tratamiento del sida y fue director de la Agencia Nacional Francesa de Investigación del Sida (ANRS). En la actualidad trabajaba en el Fondo como director del departamento de revisión técnica, encargado de analizar la calidad de los programas de ayuda a los enfermos. Además, es embajador de Francia para el VIH y enfermedades transmisibles.

El nuevo director, que ha sido elegido para un periodo de cinco años, sustituye en el cargo al británico Sir Richard Feachem, quien ha expresado su alegría por la elección de

Kazatchinke y ha declarado que “bajo su liderazgo el Fondo Global está en excelentes manos”.

“Empieza una nueva etapa en la vida del Fondo y somos muy afortunados por poder contar con el profesor Kazatchkine. Tiene mucha capacidad técnica y la experiencia necesaria para dirigir esta institución única”, ha afirmado Carol Jacobs, presidenta del Comité del Fondo.

Desde su creación en 2002, el Fondo se ha convertido en una de las principales instituciones que luchan contra el sida, la tuberculosis y la malaria. Aporta dos tercios del dinero internacional destinado a programas de malaria y tuberculosis y el 20% de los fondos para la lucha contra el sida. En estos momentos cuenta con 450 programas en 136 países.

Un pionero del sida

El Dr. Kazatchkine, que estudió medicina en París y se especializó en inmunología en el Instituto Pasteur, se interesó por el VIH casi desde el mismo momento de su descubrimiento. En 1985 comenzó a trabajar en una clínica de París especializada en sida que, en la actualidad, trata a más de 1.600 pacientes. Tres años después, abrió la primera clínica nocturna para personas con VIH, lo que permitía a los afectados tratarse de manera confidencial y fuera de las horas laborales.

A lo largo de su carrera ha publicado más de 600 trabajos en revistas científicas prestigiosas como *The Lancet*, *New England Journal of Medicine* o *Nature*, entre otras. Durante siete años, de 1998 a 2005, dirigió la Agencia Nacional Francesa para la Investigación del Sida (ANRS), una de las instituciones investigadoras sobre el VIH más importantes del mundo. Además, colabora con varias ONG, ha impulsado la implicación de la sociedad civil en la lucha contra la enfermedad y propuso que en todos los proyectos de investigación que se realizaran en los países en desarrollo contaran con la participación de un investigador local.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Guidance Drug Safety Information – FDA’s Communication to the Public (Guía sobre Comunicación de Información de Seguridad de Medicamentos) CDER/FDA

Año: marzo de 2007, Idioma: Inglés, Páginas: 17

Disponible en:

<http://www.fda.gov/cder/guidance/7477fnl.pdf>

Este documento reúne los procedimientos para comunicar al público problemas de seguridad de medicamentos. La guía se compendia en este índice:

- I. ¿De que trata esta guía?
- II. ¿Por qué la FDA publica esta guía?
- III. ¿Qué tipo de información sobre seguridad de los medicamentos enseña la FDA?
- IV. ¿Cómo evalúa la FDA la información sobre seguridad de los medicamentos?
- V. ¿Qué tipo de información sobre la seguridad de los medicamentos que va apareciendo comunica la FDA?
- VI. ¿Cómo comunica la FDA la información importante sobre la seguridad de los medicamentos?
- VII. ¿En donde puedo encontrar información sobre la seguridad de los medicamentos que produce la FDA?
- VIII. ¿Cómo la FDA guarda la información confidencial?

- IX. ¿Cómo se mantendrá al día la información sobre la seguridad de los medicamentos?
- X. ¿Qué relaciones existen entre la FDA y la industria antes de que se comunica la nueva información sobre seguridad de los medicamentos al público?
- XI. ¿Cómo impactará a la comunicación de la información de la seguridad de los medicamentos la promoción de los medicamentos de receta?

Evaluación de los Sistemas de Farmacovigilancia europeos

El 26 de febrero la Comisión Europea ha hecho pública la evaluación de los Sistemas de Farmacovigilancia europeos que viene realizando desde 2005, incluida la información relevada en la consulta pública de 2006 en la Unión Europea. El objetivo es mejorar los sistemas en la nueva revisión normativa de 2008. Se pretende dar participación a los ciudadanos incluso en la notificación de sospechas de RAM. Se puede consultar un resumen en inglés de la información en:

http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/pharmacovigilance_acs/index.htm

Nota de los editores: Ver “Unión Europea: Bruselas propone mejorar y hacer más transparentes las normas sobre seguridad de los medicamentos” en la Sección Regulación y Políticas de este número del *Boletín Fármacos*.

Revista de revistas

Definición de un medicamento genérico ¿un fin o un medio? Análisis de la regulación en 14 países de la región de las Américas

Vacca C et al., *Revista Panamericana de Salud Pública* 2006;20(5):314-323

Objetivos: Caracterizar la situación y las tendencias en materia de regulación relacionadas con los medicamentos competidores en 14 países de América Latina y el Caribe.

Métodos: Entre julio de 2004 y abril de 2005 se reunió la información sobre las regulaciones y políticas nacionales que establecían o contenían la definición de medicamento genérico y de los términos asociados en 14 países de América Latina y el Caribe (Argentina, Barbados, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Ecuador, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay, Perú y Venezuela). Además, se recabó información sobre los incentivos para registrar y producir medicamentos competidores, la promoción del uso de la denominación común internacional (DCI), la regulación de los estudios de bioequivalencia y la sustitución de los medicamentos prescritos por alternativas de menor precio al público.

Resultados: Se observaron tres tendencias en materia de regulación: los países que favorecen la financiación de medicamentos competidores, la promoción extendida del uso de la DCI y no ponen restricciones a la sustitución de medicamentos innovadores por competidores (Argentina, Colombia, Costa Rica, Ecuador y Paraguay); los que cuentan con un esquema orientado a la demostración de la equivalencia terapéutica, es decir, los países restringen la sustitución de los medicamentos originales mediante una lista de medicamentos competidores autorizados que deben prescribirse bajo su DCI y llevar rótulos distintivos (Brasil, México, Panamá y Venezuela); y los que se encuentran en una etapa incipiente de su proceso de regulación (Barbados, Bolivia, Guatemala, Nicaragua y Perú). Esta variedad ocasiona dificultades en la caracterización de los mercados farmacéuticos y puede generar segmentaciones ficticias.

Conclusiones: Los esfuerzos de armonización deberán tomar en cuenta la posible relación entre las definiciones adoptadas por los países, el desarrollo de los mercados farmacéuticos nacionales y sus políticas de estímulo a la competencia.

Nota de los editores: Ver “Políticas de medicamentos multiorigen en América Latina: Encuesta de 10 países” en la Sección Investigaciones del *Boletín Fármacos* 2005;8(1).

¿Qué hemos aprendido de Vioxx? (*What have we learnt from Vioxx?*)

Krumholz H et al.

BMJ 2007;334:120-3

Resumen en castellano reproducido de la base bibliográfica SIETES

<http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=78936>

El primer autor es profesor de Epidemiología y Salud Pública en Yale. Los demás autores son adjuntos de investigación o profesores asociados de otras universidades e instituciones privadas. Todos han participado como consultores y como testigos en demandas sobre daños cardiovasculares atribuidos a Vioxx®. A continuación se transcriben algunos apartados de este interesante artículo. Llama particularmente la atención la bibliografía, constituida casi íntegramente por documentos internos de Merck y otra documentación confidencial, hecha pública en ocasión de los juicios por demandas de compensaciones en EE.UU.

Merck se enfrenta actualmente a demandas de compensación de casi 30.000 personas que padecieron patología cardiovascular mientras tomaban Vioxx®. La compañía ha anunciado que luchará caso por caso. La reciente participación de los autores ante los tribunales, a petición de los demandantes, les ha dado una oportunidad única para examinar profundamente y explicar el contenido de la documentación acumulada y de otras pruebas.

Un estudio promovido por Merck en 1996-97 mostró que en voluntarios sanos el rofecoxib reducía casi a la mitad los metabolitos urinarios de la prostaciclina. En correos electrónicos internos publicados en ocasión de las demandas, altos cargos de Merck intentaron suavizar la interpretación de los autores del estudio, en el sentido de que la inhibición de la COX-2 en la célula endotelial puede incrementar la tendencia a la formación de trombos, lo que constituye la base de la llamada hipótesis de FitzGerald. Los autores modificaron el texto del artículo a petición de Merck: de una versión original en la que se decía “el rofecoxib dio lugar a una disminución de la biosíntesis sistémica de prostaciclina” a otra: “la COX-2 podría jugar un papel en la biosíntesis sistémica de la prostaciclina”.

Sin embargo, a pesar de que Merck sabía que el rofecoxib podría aumentar la formación de trombos, ninguno de los estudios de intervención, que constituían el conjunto del dossier presentado a la FDA en 1998, preespecificó alguna variable cardiovascular en su protocolo. Los nueve ensayos eran de pequeño tamaño, en pacientes con riesgo cardiovascular bajo, y no incluían una recogida sistemática y específica de información sobre acontecimientos cardiovasculares. Pese a ello, Merck diseminó un

metanálisis de tales estudios para promover la idea de la seguridad cardiovascular del fármaco (Langman et al. - 48010) [a].

El ensayo VIGOR (Bombardier et al. - 53968) fue iniciado (en más de 8.000 pacientes) sin que hubiera un procedimiento estandarizado para la recogida de información sobre morbilidad cardiovascular. El primer análisis de seguimiento de su comité de seguridad fue examinado en noviembre de 1999; entonces se registraba un riesgo un 79% más alto de muerte o morbilidad cardiovascular grave en el grupo rofecoxib, comparado con naproxeno ($p=0,007$). El Comité permitió proseguir el ensayo y planificó un nuevo análisis para diciembre: este análisis confirmó la elevación del riesgo cardiovascular asociado a rofecoxib. Entonces el Comité recomendó desarrollar un plan de análisis, y proseguir el ensayo hasta que se alcanzaran los objetivos de las variables gastrointestinales originales (que eran la variable principal del estudio).

Las cosas se complicaron por asuntos de conflictos de intereses entre los miembros del comité. Según las normas de Merck, el comité es supuestamente independiente, pero su presidente recibió un contrato de consultor de la compañía dos semanas antes de la finalización del ensayo, y además era titular de acciones de Merck por valor de US\$70.000.

El ensayo VIGOR mostró que el rofecoxib no era más efectivo que el naproxeno sobre los síntomas de artritis reumatoide, pero reducía el riesgo gastrointestinal a la mitad, y en comparación con naproxeno también se registró un incremento del riesgo de infarto de miocardio (IAM) [RR=5,00 (IC95%, 1,68-20,13)]. Cuando este resultado llegó a la compañía, Edward Scolnick, el director científico de la compañía, envió un e-mail a sus colegas en el que decía que los autores del primer estudio sobre la prostaciclina tenían razón.

La publicación sobre el ensayo VIGOR en el *NEJM* contenía los resultados de un análisis provisional, en el que las fechas de finalización del estudio para el análisis de los acontecimientos cardiovasculares era diferente que la fecha de finalización utilizada en el análisis de acontecimientos gastrointestinales. En la publicación no se explicó este procedimiento irregular. Además el riesgo publicado era menor al real, porque no se incluyeron tres casos de IAM que ocurrieron en el grupo rofecoxib en el mes siguiente a la fecha de finalización de la recogida de datos para el análisis de esta variable (no hubo ningún caso de IAM en el grupo naproxeno). El riesgo todavía se minimizó más al hacer un análisis de subgrupos según los pacientes recibieran tratamiento con ácido acetilsalicílico (AAS) o no. Además, en la publicación se escondió todavía más el riesgo cardiovascular presentando la estimación de riesgo al revés de como debería ser y de como se presentaban los demás riesgos, es decir presentándola como si el grupo naproxeno fuera el de intervención [RR=0,2 (IC95%, 0,1-0,7)], sin dar el número de casos de IAM. Finalmente, los autores

proponían la hipótesis de que el naproxeno protegía contra el riesgo de IAM.

Merck promovió fuertemente la publicación del ensayo VIGOR: compró un millón de copias. El *NEJM* notificó sobre los problemas con el ensayo en una “expresión de preocupación” publicada en 2006, con una débil crítica sobre la no inclusión de “datos críticos” sobre morbilidad cardiovascular.

Excepto un estudio en *JAMA*, pocos profesores universitarios expresaron preocupación sobre estos hechos. Se presentan pruebas concretas de presiones ejercidas por Merck sobre profesores universitarios, incluyendo la suspensión de cátedras financiadas y de otras financiaciones, incluidas financiaciones de conferencias y otras actividades de formación médica continuada.

Cuando se publicó el ensayo APPROVE (Bresalier et al. - 73276), el que ocasionó la retirada del rofecoxib del mercado, también en el *NEJM*, una cuestión clave era cuánto tardaba en aparecer el incremento de riesgo en el uso continuado del fármaco. El análisis inicialmente publicado excluía un incremento de riesgo en las primeras semanas de tratamiento. Cinco de los autores eran empleados de Merck, y el resto recibía ayudas de Merck. La conclusión sobre la duración se basaba en un análisis no preespecificado y aplicó un método estadístico deficiente. Merck lo reconoció posteriormente, y nuevamente el *NEJM* respondió con una tibia afirmación en el sentido de que los datos referentes a la evolución del riesgo en el tiempo debían ser retirados de la publicación.

El *NEJM* ha desempeñado un importante papel en esta historia. Publicó los ensayos VIGOR y APPROVE, dos expresiones de preocupación (Curfman et al. - 76477), una corrección, un artículo metodológico (Lagakos - 77739) y otros comentarios y editoriales relacionados. Otras revistas también han hecho su papel. En 2001 *Circulation* publicó un metanálisis de 23 estudios en los que se examinaba la asociación entre rofecoxib y riesgo cardiovascular. No había editorial ni comentario, a pesar de que el estudio había sido coordinado internamente en Merck; los resultados favorecían el rofecoxib; cinco de los siete autores eran empleados de Merck, y los otros dos universitarios que recibían ayudas de Merck. Incluso se ha hecho público un e-mail de un científico de la compañía, en el que dice: “Los resultados parecen haber sido interpretados con el fin de dar apoyo a una hipótesis preconcebida, más que a revisar de manera crítica los resultados con el fin de generar hipótesis”.

Se comenta asimismo la historia del fraude en el ensayo ADVANTAGE (Lisse et al. - 67761), consistente básicamente en la manipulación de los diagnósticos de tres pacientes que fallecieron a causa de muerte súbita o de origen cardiovascular en el brazo rofecoxib. Se cita la publicación de la consiguiente corrección y advertencia cuando el fraude fue descubierto, en *Annals of Internal Medicine* (Egilman et al. - 77210, y Braunstein et al. - 77523).

El futuro

Es preciso promover una colaboración constructiva. La universidad, la industria, las revistas médicas y las agencias reguladoras necesitan encontrarse para definir un conjunto de principios con los que se pueda restaurar la confianza en las colaboraciones sobre nuevos tratamientos que puedan mejorar la atención a los pacientes. Se podrían considerar varias posibles nuevas estrategias.

- Los investigadores que participan en ensayos clínicos promovidos por la industria deben insistir en que los datos se almacenen en una web académica, deben ser analizados por investigadores ajenos a la compañía, y eventualmente deben ser accesibles al público para su comprobación.
- Además, se deben hacer auditorias independientes con el fin de asegurar que las compañías siguen un protocolo estandarizado y preespecificado.
- Se debe obligar a la constitución de comités independientes de seguimiento de los datos recogidos en los ensayos clínicos, y su funcionamiento no debe estar dirigido por la compañía.
- No se debe permitir a la industria que seleccione a las personas que constituyan estos comités.
- Cuando se consideren artículos para publicación, las revistas médicas deben comprender que los estudios con inmensas repercusiones financieras deben someterse a un escrutinio más riguroso que otros, sobre todo cuando el estudio ha sido realizado por la compañía con interés financiero sobre su resultado.
- Los artículos originales deben ir acompañados de comentarios editoriales por personas sin conflictos de interés financieros. Los autores académicos que firman o “revisan” artículos preparados en compañías farmacéuticas deben ser penalizados por estas prácticas.
- Los autores deben comprometerse por escrito a notificar a la revista en la que el estudio ha sido publicado cualquier nueva información que modifique o matice sus conclusiones o interpretación.

Nuestro sistema se basa en poner en primer lugar los intereses de los pacientes. La colaboración entre la universidad y el sistema de salud, médicos, industria y publicaciones es esencial para avanzar en el conocimiento y para mejorar la atención a la salud. La confianza es un elemento necesario de esta colaboración, pero los recientes acontecimientos hacen necesario poner en marcha sistemas adecuados que protejan los intereses de los pacientes. La única manera de sacar algo positivo de este asunto desafortunado consiste en un compromiso renovado de todos los afectados y la puesta en marcha de estos sistemas.

Nota de los editores:

- a. Como se podrá observar las referencias de este resumen tienen a continuación un número (Por ejemplo:

Langman et al. – 48010). Este número permite encontrar el resumen en castellano de la base SIETES (www.sietes.org) del trabajo referido. Para acceder a estos resúmenes usted deberá clicar en “Acceso a la base de datos”, y en la columna izquierda de la web elegir la opción de “Búsqueda exacta”; y una vez allí, en el recuadro “Ref. SIETES”, ingresar este número.

La talidomida, la enfermedad de las “vacas locas” y el mercado común: Una aproximación histórico-institucional a los regímenes reguladores en la Unión Europea

Traducido por Boletín Fármacos de: Sebastian Krapohl, Thalidomide, BSE and the single market: An historical-institutionalist approach to regulatory regimes in the European Union, *European Journal of Political Research* 2007;46(1):25-46.

El éxito logrado por la Unión Europea en regular la seguridad de los productos en el mercado común difiere ampliamente. En la última década el sistema regulador para los productos farmacéuticos ha funcionado sin crear preocupaciones públicas. A principios de los 90's, el establecimiento de una Agencia Europea para productos farmacéuticos fue estimado como algo positivo tanto para fabricantes como para consumidores, y no ha habido grandes escándalos hasta el momento.

Al mismo tiempo, el sector alimenticio estaba sujeto a una gran cadena de crisis, de las cuales el escándalo de las “vacas locas” fue el más significativo. A consecuencia de ello, el régimen regulador para los productos alimenticios fue reformado, instaurando en el 2002, la Agencia Europea de Seguridad Alimenticia.

Este artículo adopta una aproximación histórica institucional y de este modo pretende dar una explicación de las llamativas diferencias entre los dos regímenes reguladores. Por consiguiente, el desarrollo de regímenes supranacionales de regulación es caracterizado por dos puntos críticos: una

crisis de confianza del consumidor y el establecimiento de un mercado común. Es fundamental determinar cuál de estos dos eventos se dio primero.

Si es una crisis de confianza de los consumidores la que lleva al establecimiento de autoridades nacionales reguladoras, estas actúan como participantes que tienen un interés personal, lo que podría llegar a ser un obstáculo a la armonización, pero a su vez aseguran un compromiso necesario con la salud y la protección del consumidor una vez que ha sido establecido un mercado común. En cambio, si no hay autoridades reguladoras nacionales, es posible que sea más fácil instaurar un mercado común, pero es probable que ocurra “un déficit regulador” y, en caso de crisis, es necesario establecer por completo un régimen regulador de carácter supranacional.

¿Podrán ellos otorgar el acceso al tratamiento? Las reglas de la OMC/WTO y las leyes de Canadá sobre la exportación de medicamentos genéricos

Traducido por Boletín Fármacos de: Richard Elliott, Will they deliver treatment access?: WTO rules and Canada's law on generic medicine exports, *HIV/AIDS Policy & Law Review* 2006;11(2/3):13-16.

Artículo completo disponible en:

<http://www.aidslaw.ca/publications/interfaces/downloadFile.php?ref=959>

Pasaron más de dos años desde que Canadá decretó la “Ley Jean Chretien de Compromiso con África”, y ningún medicamento genérico producido bajo licencia obligatoria ha sido exportado aún por ese país. En este artículo, Richard Elliott describe los intentos de dos compañías farmacéuticas genéricas canadienses por navegar los complicados e inmanejables procesos establecidos por la Constitución, y teniendo en cuenta el compromiso del gobierno de revisar y corregir la ley para que funcione, este autor sugiere un número de recomendaciones para que ese proceso pueda ser dinamizado.

Prescripción, Farmacia y Utilización

América Latina

Cuba: Se realizó taller sobre Búsqueda, Análisis y Evaluación de Información sobre Medicamentos y Terapéutica

Información enviada por Francisco Debesa García

En la semana del 5 al 9 de febrero tuvo lugar en el Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, el primer curso taller sobre Búsqueda, Análisis y Evaluación de Información Científica sobre Medicamentos y Terapéutica. El objetivo fundamental fue entrenar a los profesionales sanitarios en la búsqueda y lectura crítica de la literatura científica, permitiéndoles integrar y aplicar información sobre nuevos enfoques de la terapéutica en los principales problemas de salud.

El programa del curso fue impartido por profesores del centro, y se incluyeron los siguientes temas:

- Ruta crítica de la información sobre medicamentos;
- Búsqueda de información (tipos de fuentes, motores de búsqueda, sitios principales de salud);
- Generalidades del ensayo clínico,
- Estudios Farmacoeconómicos;
- Estudios de Utilización de Medicamentos;
- Guías de la práctica clínica y evaluación de su validez.

Se brindó una amplia información sobre la consulta terapéutica como instrumento de información, enseñando además a los participantes a organizar dicho servicio en las instituciones (clasificación y almacenamiento informatizado).

Participaron 17 profesionales pertenecientes al nivel de atención primario y secundario de salud. Nos proponemos realizar encuentros mensuales de forma sistemática, donde se continuará la preparación del grupo de profesionales encargados de diseminar este tipo de información independiente.

Chile: Preocupa la concentración de la venta farmacéutica

Resumido de: Laboratorios exigen a TDLC condicionar venta de Salcobrand, *Estrategia* (Chile), 6 de febrero de 2007.

La eventual venta de Salcobrand, tercera cadena farmacéutica nacional, no sólo ha despertado el interés del mercado, sino la incertidumbre de aquellas industrias que ven con preocupación una eventual concentración en el mercado farmacéutico. Tal es el caso de la Asociación Industrial de Laboratorios Farmacéuticos (Asilfa), que presentó una denuncia ante la Fiscalía Nacional Económica (FNE).

En caso que Cruz Verde y Ahumada presentasen ofertas para la adquisición de Salcobrand, esto representaría un peligro para la libre competencia en el mercado farmacéutico al por menor, pues abre la posibilidad de que las actuales tres cadenas de farmacias se vean reducidas a dos y que las supervivientes concentren conjuntamente más del 90% del mencionado mercado, señaló Asilfa en la denuncia ante la FNE.

La vicepresidenta ejecutiva de Asilfa, María Angélica Sánchez, se refirió a los motivos que llevaron a la asociación a efectuar el reclamo: “Para nosotros es tremendamente preocupante el pensar que alguna de las otras dos cadenas, eventualmente, pudiese adquirir esta tercera. Esto, si consideramos varios factores, como que la industria farmacéutica en Chile se caracteriza por presentar un alto grado de integración vertical. De ahí, que el peligro que la concentración de pocos actores en este mercado no sólo afecte la venta de medicamentos, sino también toda la cadena de operación, es decir, la producción, distribución y comercialización”.

Respecto a la posibilidad de que la conformación de una economía de escala afecte positivamente a los precios para los consumidores, Sánchez se manifestó contraria, debido a que las cifras del Índice de Precios al Consumidor farmacéutico son mayores al IPC normal y esta tendencia se agravaría si se generará un duopolio.

Nota del editor: Recomendamos ver “Chile: Sernac acusa a cadenas farmacéuticas de publicidad engañosa” en la Sección Dispensación y Farmacia del *Boletín Fármacos* 2006;9(4).

Europa

España: Adultos mayores recibirán cursillos para usar los medicamentos de forma racional

Resumido de: Más de 20.000 mayores recibirán cursillos para usar los medicamentos de forma racional, *Colegio*

Oficial de Farmacéuticos de Madrid, 14 de noviembre de 2006.

Más de 20.000 mayores de 60 años de 30 provincias recibirán charlas y talleres prácticos sobre cómo hacer un

uso adecuado de los medicamentos, qué riesgos puede implicar la automedicación para la salud, o qué son los medicamentos genéricos. La Confederación Española de Amas de Casa, Consumidores y Usuarios (CEACCU) ha creado con este fin una red de monitoras y expertas en autocuidado de la salud que impartirán durante los próximos dos meses alrededor de 250 jornadas informativas.

Estas monitoras participaron en Madrid en un curso de formación, donde se analizan las consecuencias que los actuales patrones de consumo de medicamentos tienen tanto para la salud de los usuarios como para la sostenibilidad económica del Sistema Sanitario. Además se les facilitan pautas de formación de adultos y material didáctico.

Según el informe, “Hábitos de Salud y Consumo de Medicamentos en mayores de 60 años” presentado por CEACCU, el 73% de los mayores toma fármacos a diario y la mitad se automedica. A 6 de cada 10 les sobra parte de la caja de fármaco cuando acaban un tratamiento y los guardan para tomarlos por su cuenta de nuevo ante los mismos síntomas o para no necesitar ir a por una nueva receta. Además, ante una dolencia leve, el 54% de los encuestados, admite que su reacción más frecuente es buscar en el botiquín alguna medicina.

Este estudio revela que a pesar de que los medicamentos genéricos son aceptados por el 92%, a 4 de cada 10 nunca se los han recetado. Sobre la información recibida, los encuestados se consideran abrumadoramente satisfechos de los datos que su médico les ofrece sobre su enfermedad o tratamiento, pero, sin embargo, desconfían de la publicidad.

En cuanto a los gastos, los mayores se consideran corresponsables, pero no están dispuestos a aceptar ninguna medida de “copago”. Además, un 81% no está de acuerdo cuando lo que le receta el médico no está cubierto por la financiación de la Seguridad Social y un 87% manifiesta su rechazo ante la posibilidad de pagar una cantidad cada vez que visite al médico. Para los encuestados la solución sería la racionalización de la prescripción y el consumo, pues a un 81,3% le parece bien cuando va al médico y éste no le receta nada.

Holanda: Abre la primera farmacia dedicada sólo al cannabis con fines terapéuticos

El País / EFE, 22 de enero de 2007

Groningen, en el norte de Holanda, ha abierto la primera farmacia que vende cannabis con fines terapéuticos y a un precio razonable. La farmacia, una iniciativa de la fundación de cannabis medicinal de Holanda, dispensa a los enfermos crónicos la hierba a un precio de unos seis euros el gramo.

Aunque es la primera farmacia dedicada exclusivamente a la venta de cannabis, desde 2003 los holandeses aquejados de graves enfermedades ya podían comprar marihuana en las farmacias de manera legal. Las autoridades holandesas pretenden así utilizar los efectos beneficiosos de esta droga para contrarrestar los efectos negativos que provoca, por ejemplo, el tratamiento a los enfermos de cáncer o para disminuir los síntomas de la esclerosis múltiple.

Estados Unidos

El fondo de la piel: Una palabra de nuestro patrocinador
Resumido y traducido por Boletín Fármacos de: Natasha Singer, SKIN DEEP: A Word From Our Sponsor, *The New York Times*, 25 de enero 2007.

Nota de los editores: El contenido de este artículo se puede ver en la Sección Ética y Derecho de este número del Boletín Fármacos.

Generales

Las viejas vacunas resultan más efectivas

Resumido de: *El Comercio* (Ecuador), 19 de marzo de 2007
- Contribución de Marcelo Lalama

Las viejas versiones de las vacunas usadas mundialmente contra la tuberculosis pudieran ser más efectivas que las nuevas, según un nuevo estudio divulgado la semana pasada.

Los investigadores del Instituto Pasteur de París encontraron que múltiples mutaciones genéticas en cepas del bacilo Calmette-Guerin, introducidas accidentalmente por el cultivo del microbio durante décadas, reducían la eficacia de la vacuna.

Los analistas concluyeron que las viejas y nuevas vacunas deberían ser probadas nuevamente para determinar cuáles son más efectivas. “Las primeras vacunas BCG pudieran otorgar una mejor protección contra la tuberculosis, una posibilidad que habría que confirmar con la evaluación formal en pruebas clínicas”, dijeron investigadores.

El estudio fue divulgado en la edición del periódico Proceedings of the National Academy of Sciences. La BCG es un derivado del mycobacterium bovis, el microbio que causa la tuberculosis en el ganado, y es particularmente efectivo para prevenir la tuberculosis en los niños, pero los resultados varían en adultos.

Los investigadores analizaron toda la secuencia genética de varias cepas de BCG y encontraron cambios a lo largo del tiempo.

Al estudiar la respuesta inmune en niños, una cepa de la vacuna denominada BCG Japón, desarrollada antes de 1925, generó mejor reacción que la vacuna cepas BCG danesa, BCG Glaxo y BCG Pasteur, que representaron el 66% de las dosis administradas en 1996.

Documentos y libros nuevos, conexiones electrónicas y congresos / cursos

Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (*Guía de uso de antirretrovirales en pacientes VIH + adultos y adolescentes*)
Departamento de Salud y Servicios Humanos (DHHS), EE.UU.

Año: octubre 2006, Idioma: Inglés

Disponible en:

<http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=7&ClassID=1>

Esta es la última versión de la guía, con fecha de 10 de octubre de 2006. La guía reúne lo que en el momento se conoce sobre el uso de los antirretrovirales (ARVs). Como la ciencia se desarrolla constantemente, y hay nuevos agentes y nuevos datos clínicos, las opciones y preferencias terapéuticas cambian también con mucha frecuencia. Por lo tanto, esta guía se pone al día con regularidad. Un panel de expertos se reúne mensualmente a través de teleconferencias y hace las revisiones necesarias. Todas las revisiones se presentan resumidas en la web AIDSinfo. Las revisiones propuestas se presentan para que por un periodo generalmente de dos semanas el público haga los comentarios que considere oportunos. Después de este tiempo, un panel de expertos los revisa antes de que se finalice el proceso de actualización.

Red Sudamericana de Atención Farmacéutica (REDSAF)

<http://www.redsaf.org>

Nueva lista de discusión, sobre Atención Farmacéutica desde América Latina. La REDSAF es una iniciativa académica establecida en el 2006, ofreciendo una plataforma de comunicación para los investigadores, estudiantes y profesionales de la salud del ámbito sudamericano y promoviendo, de este modo, el desarrollo y ejecución de proyectos que son llevados a cabo de modo coordinado y simultáneo en los países de América del Sur. Se ha creado una lista de discusión para permitir el intercambio de opiniones, experiencias y conocimientos que permiten promover la implementación y desarrollo de la Atención Farmacéutica en Sudamérica.

Asimismo, al inscribirse a la Web se podrá tener acceso a diversos enlaces de utilidad, algunas clases que iremos poniendo más adelante y un boletín que, con la colaboración mediante el envío de diversos artículos, podremos lanzar en abril de 2007 de modo bimensual.

Guía ABE – Infecciones en pediatría

http://www.infodoctor.org/gipi/guia_abe/guia_abe.htm

Contiene información actualizada sobre enfermedades infecciosas frecuentes en los niños, en los que se hace hincapié en el tratamiento y particularmente en el uso juicioso de los antibióticos de forma empírica. Incluye un amplio temario de situaciones clínicas.

Según informan sus editores, la Guía ABE no es ni pretende ser un protocolo, una guía de práctica clínica o una revisión sistemática, aunque la información que aparece en ella refleja los contenidos de las fuentes de medicina basada en la evidencia.

El equipo editorial de la guía lo componen pediatras que trabajan en el Servicio Madrileño de Salud, tanto en hospitales como en centros de salud, coordinados por el Dr. Ángel Hernández Merino. Colaboran como autores numerosos pediatras madrileños, incluyendo residentes.

La Guía se publica dentro de la web del Grupo Independiente de Pediatras Informatizados (el GIPI), dirigida a pediatras de Atención Primaria:
<http://www.infodoctor.org/gipi/index.htm>

Portal Salud – UE - Versión en español

http://ec.europa.eu/health-eu/index_es.htm

Salud-UE está ahora disponible en español. Lanzado inicialmente en inglés en mayo de 2006 por parte de la Dirección General de Sanidad y Protección de los Consumidores de la Comisión Europea, aporta información sobre lo que está ocurriendo en una amplia gama de temas sanitarios (enfermedades, medicamentos, etc.) en toda Europa. Va dirigido a todos los interesados en la salud, así como profesionales sanitarios, científicos y agentes políticos.

Centro de Información de Medicamentos de la Universidad Nacional de Colombia – Sede Bogotá (CIMUN)

<http://www.unal.edu.co/cimun>

Algunos sitios de la página están aún en construcción. Uno de los principales inconvenientes ha sido la demora en responder, pero están haciendo los esfuerzos necesarios para optimizar los tiempos de respuesta. Los coordinadores

agradecen su colaboración y esperan sus aportes, ya sean sugerencias o preguntas sobre medicamentos.

Coordinador General: Julián López

E-mail: cimun@unal.edu.co

Notas Farmacoterapéuticas

<http://www.infodoctor.org/notas/>

Las Gerencias de Atención Primaria de las áreas 1, 2, 3, 5 y 7 del Servicio Madrileño de Salud publican periódicamente este boletín, cuya misión es transmitir información veraz y objetiva sobre la utilización racional de medicamentos.

Este tipo de documentos suelen ser poco conocidos ya que su distribución es en general reducida y de ámbito local, sin embargo el equipo de trabajo ha decidido poner los últimos números en Internet a disposición de todos. Además han sido aceptados como miembros de la International Society of Drugs Bulletins (<http://www.isdbweb.org/pag/>), lo cual es una garantía de independencia.

Contacto: Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria Área 2. C/ O'Donnell 55, 5ª Planta, 28009 Madrid.

Teléfono.: 915576032 // E-mail:

farmac.gapm02@salud.madrid.org

Cursos y Conferencias sobre Resistencia Microbiana

dictados por Doctores en Ciencias del **Centro Nacional de Investigaciones Científicas de Cuba**, en el contexto del IV Certamen Internacional de Cine y Video Médico, Salud y Telemedicina (Videomed 2007) y del III Taller Internacional de Cine y Video Científico (Videociencia 2007).

Fecha: 4 al 8 de junio de 2007

Lugar: Ciudad de la Habana, Cuba

Más información en: <http://www.cnic.edu.cu/videomed-cuba/Fotoreportaje21.html>

<http://www.cnic.edu.cu/videomed-cuba/pages/CursoMicrobiana.htm>

Contactarse con Clara del Carmen Llanes Sánchez (Presidenta de Videociencia) - Centro Nacional de Investigaciones Científicas, e-mail:

clara.carmen@cnic.edu.cu

- Diagnóstico Rápido en Microbiología Clínica. Antecedentes, actualidad y perspectivas
- Diagnóstico de la infección y detección de la resistencia a antibióticos en *Helicobacter pylori*
- Diferenciación rápida de microorganismos mediante Electroforesis de Campos Pulsantes en minigeles
- Importancia del diagnóstico microbiológico en la prevención de la resistencia antimicrobiana

XI Congreso de Farmacología y Terapéutica. I Congreso Internacional de Farmacología

Fecha: 17 al 19 de agosto de 2007

Lugar: Bucaramanga, Colombia

Organiza: Asociación Colombiana de Farmacología

Ejes temáticos: Cardiovascular, Dolor e Inflamación, Infectología, Farmacología Clínica, Farmacología Básica, Farmacoepidemiología, Oncología, Neurofarmacología, Productos Naturales, Pedagogía.

Las conferencias del X Congreso se pueden consultar en:

<http://www.asocolfarma.org/index.htm>

Más información:

<http://www.asocolfarma.org/congreso.html>

6º Curso Regional de Enseñanza de Farmacoterapéutica Basada en Problemas y en Evidencia

Fecha: del 13 al 23 de junio de 2007

Lugar: República Dominicana

Organizan: Centro Universitario de Farmacología (CUFAR) - Centro Colaborador de la OPS/OMS en la Enseñanza de Farmacoterapéutica basada en problemas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata (UNLP), Argentina, en colaboración con la Oficina Panamericana de la Salud (OPS) Buenos Aires. Argentina/Washington. USA y la Organización Mundial de la Salud (OMS) Ginebra. Suiza

Dirigido a: Docentes y médicos de servicios de salud, especialmente del primer nivel de atención con responsabilidad de replicar el curso a médicos del primer nivel de atención (formadores de docentes y multiplicadores para médicos de APS)

Objetivos generales: Capacitar a los participantes en una metodología de enseñanza del uso de los medicamentos basada en la resolución de problemas de salud, utilizando las mejores evidencias científicas disponibles y a través de la adquisición de conocimientos, habilidades y cambios de actitudes para su aplicación en las respectivas instituciones educativas y/o escenarios sanitarios

La actividad de capacitación se realizará en 10 días divididos en 2 etapas: del 13 al 19 a mediodía: los participantes se desempeñarán en calidad de estudiantes. Desde el día 19 a las 14 hs hasta el día 23 (fin del curso) los participantes se desempeñarán como facilitadores, trabajando con estudiantes de las Facultades de Medicina en grupos pequeños y en el entorno de ABP.

Metodología: El curso se desarrolla en el contexto de aprendizaje basado en problemas, metodología donde el centro de aprendizaje es el estudiante/participante/médico activo, que en grupos pequeños y ayudado por el facilitador, adquiere entrenamiento para que, frente a problemas de salud de complejidad creciente, identifique su nivel de conocimiento y sus falencias educativas, busque nuevos recursos educacionales (información, fuentes, referentes),

comprenda el problema y adquiera una sistemática para resolverlo. El curso está programado para que los participantes experimenten en forma activa una primera etapa en calidad de estudiantes y una segunda etapa en la que aplican toda la experiencia acumulada trabajando con estudiantes de Medicina. Por este motivo el curso requiere una duración de 10 días de trabajo.

Idioma del curso: español.

Información adicional y solicitudes de formularios de aplicación:

cufar@atlas.med.unlp.edu.ar; sbruzzone@netverk.com.ar

Tel. + 54 221 424 3768 // Fax. + 54 221 423 2712

Prof Dra Perla M. de Buschiazzi

Centro Universitario de Farmacología (CUFAR)

Centro Colaborador OPS/OMS

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata

54 N° 920

Tel. 54 221 424 3768 // Fax 54 221 423 2712

II Curso de Formulación y Diseño de trabajos científicos aplicados a la profesión farmacéutica

Fecha de inicio: 30 de abril de 2007

Lugar: Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Buenos Aires (UBA), Argentina

La Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital (AAFH) realiza este curso en conjunto con la Facultad de Farmacia y Bioquímica, a través de un convenio que se firmó entre ambas instituciones con el objetivo de mejorar la calidad de la formación de posgrado.

Modalidad: presencial, los días lunes de 16:30 a 20:30hs.

Dirigido por: el Prof. Dr. Carlos Bregni (Profesor Titular Plenario, Cátedra de Farmacotecnia, Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA) y la Dra. Zulma Ortiz (Jefa de Docencia e Investigación. Centro de Investigaciones Epidemiológicas de la Academia Nacional de Medicina).

En esta edición se han modificado el temario con mayor contenido de temas prácticos y metodológicos. También se agregó el tema Estudios de Utilización de Medicamentos, de gran importancia para nuestra profesión. Los alumnos, contarán con una sección en nuestra página para poder acceder a la bibliografía necesaria o materiales que entreguen los docentes en forma continua durante el curso.

Inscripción: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Junin 956, Buenos Aires, Argentina.

Arancel: \$200, que puede abonarse en dos cuotas (residentes, consultar).

Más información: <http://www.aafhospitalaria.org.ar/>

Revista de revistas

Estatinas en prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. ¿Uso basado en la evidencia o evidencia tergiversada?

Antonio López Andrés, *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra* 2007;(15)1

Texto completo disponible en:

http://www.cfnavarra.es/WebGN/SOU/publicac/BJ/textos/Bit_v15n1.pdf

En los últimos años la familia de las estatinas se ha convertido en el grupo terapéutico que más recursos consume en el Sistema Sanitario Navarro y en el del resto de España. El creciente bombardeo mediático sobre la población y sobre la clase médica ha creado la sensación de enfermedad en lo que únicamente es un factor de riesgo.

La realidad epidemiológica española difiere notablemente de aquella en la que se han realizado los ensayos clínicos con estatinas. El análisis crítico de los diferentes ensayos en prevención primaria cardiovascular con estos medicamentos muestra unos beneficios de una escasa relevancia clínica. Especialmente se critica la importancia dada a la disminución del riesgo relativo en detrimento de la disminución del riesgo absoluto.

La poca relevancia de los resultados obtenidos trasladados a una población como la española, exige la utilización de

tablas de valoración del riesgo cardiovascular antes de poner un tratamiento hipolipemiente con estatinas, de tal forma que se seleccionen los pacientes de alto riesgo, ya que son los que, en principio, podrían beneficiarse de la prevención primaria. La utilización de estos fármacos como prevención primaria en mujeres y ancianos no se justifica si no atenemos a los resultados de los ensayos.

Los pacientes diabéticos no deberían ser clasificados sistemáticamente como de prevención secundaria sino aplicarles tablas de valoración de riesgo específicas. Por último, los efectos adversos de las estatinas podrían estar minimizados en los ensayos clínicos por un sesgo de selección de los pacientes.

Uso de ácido acetilsalicílico en el primer nivel de atención de la Argentina

Bernztein R et al.

Boletín PROAPS Remediador 2006;3(21):20-28

A partir de octubre de 2004 se incorporó el ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina, en forma de comprimidos de 100 mg al botiquín del Programa Remediador. Cada botiquín, de distribución mensual, incluye 5 tratamientos de 30 unidades cada uno. La incorporación surgió desde la Unidad

Ejecutora Central del Programa Remediar, con el objetivo de fortalecer la Estrategia de APS, a través de las intervenciones preventivas primarias y secundarias sobre la enfermedad cardio-vascular (ECV) (...).

Objetivos:

- Describir cómo se diagnostica y se prescribe AAS en el primer nivel de atención pública de la República Argentina desde octubre de 2004 a octubre 2005.
- Estimar la brecha entre cómo se diagnostica y se prescribe y las recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia científica disponible (prácticas diagnósticas y prescriptivas para el primer nivel de atención). En particular, la evaluación intenta determinar si la prescripción de medicamentos tiene adecuadas relaciones beneficio-riesgo; si existe variabilidad inapropiada de la práctica clínica y, si ésta es causa de inequidad.

Metodología:

La investigación involucra diversos diseños:

- Un estudio retrospectivo observacional describe cómo se diagnostica y prescribe en el primer nivel de atención público de la República Argentina.
- Una comparación cualitativa estima la brecha.

Para consultar el artículo completo ingrese a www.remediar.gov.ar. (Dentro de la sección publicaciones, optar por el apartado de Boletines)

Las representaciones sociales de los consumidores de Natal, Rio Grande do Norte, sobre los medicamentos genéricos

Traducido por Boletín Fármacos de: Ribeiro Dantas de Carvalho MC et al., Representações sociais do medicamento genérico por consumidores residentes em Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. *Cad. Saúde Pública* 2006;22(3):653-661

El objetivo de este trabajo es determinar los núcleos centrales y periféricos de las representaciones sociales de los medicamentos genéricos para los consumidores, estableciendo mecanismos que podrían ser utilizados para mejorar las políticas concernientes a este tipo de medicamentos. La investigación se realizó de abril del 2002 a febrero de 2003, en la ciudad de Natal, Rio Grande do Norte, con una muestra de 400 consumidores. La prueba utilizada fue la “asociación de palabras”, o estímulos inductivos, con las palabras “medicamentos genéricos”. Se solicitó la evocación de tres palabras, de acuerdo con la estrategia de acceso al núcleo central de Vergés. El análisis de los datos se realizó con el programa EVOC 2000 y el análisis de contenido propuesto por Bardin. Los resultados demostraron que el núcleo central estaba integrado por las categorías precio, calidad y equivalencia farmacéutica; y al sistema periférico lo representaban las categorías opción, eficacia, gobierno, beneficio social y accesibilidad.

Las representaciones sociales de los farmacéuticos sobre los medicamentos genéricos: determinación de los sistemas central y periférico

Traducido por Boletín Fármacos de: Ribeiro Dantas de Carvalho MC et al., Representações sociais do medicamento genérico por farmacêuticos: determinação dos sistemas central e periférico, *Cad. Saúde Pública* 2005;21(1):226-234

El objetivo de este trabajo es determinar los sistemas central y periférico de las representaciones sociales que los farmacéuticos tienen sobre los medicamentos genéricos, así como el perfil socio-económico de este grupo, estableciendo de esa forma mecanismos que contribuyan con las políticas de genéricos en Brasil. Los instrumentos de recolección de datos empleados fueron un cuestionario y un prueba de asociación de palabras cuyo estímulo inductor fueron las palabras “medicamento genérico”. Los datos obtenidos por el cuestionario permitieron elaborar un perfil del sector farmacéutico de Natal, Rio Grande do Norte, además de recoger algunos datos pertinentes sobre el tema. El análisis de los resultados de la prueba de asociación de palabras se realizó mediante el programa EVOC 99 y el análisis de contenido de Bardin. El análisis permitió establecer el sistema central de las representaciones sociales del medicamento genérico compuesto por las categorías precio, calidad y credibilidad, y el sistema periférico constituido por las categorías atención farmacéutica, impacto social, novedad, accesibilidad, opciones e intercambiabilidad.

Estudio de la utilización de antibióticos en farmacias comunitarias

Barnes AI, Paraje MG
Pharm Care Esp 2006;8(4):167-172

Se estudió la dispensación de antibióticos durante nueve meses en farmacias comunitarias, evaluando motivos de consulta, indicaciones terapéuticas e importancia de la atención farmacéutica en la antibioticoterapia, mediante un estudio transversal mediante encuestas en 38 farmacias (649 pacientes) de Córdoba (Argentina). Las infecciones respiratorias representaron el mayor número de consultas. Amoxicilina y amoxicilina/ácido clavulánico fueron los antibióticos más dispensados, seguidos de azitromicina y cefalosporina. En infecciones respiratorias se utilizaron quince antibióticos diferentes, mayoritariamente beta-lactámicos. En infecciones urinarias se utilizaron nueve antibióticos diferentes, con baja prescripción de beta-lactámicos y aumento de quinolonas. En infecciones dentarias se indicaron seis antibióticos diferentes incluidos en dos grupos de antimicrobianos. En términos generales los grupos de antibióticos más utilizados fueron beta-lactámicos, quinolonas y macrólidos. La dispensación por procesos infecciosos fue de acuerdo a recomendaciones nacionales. Sin embargo, se observó una gran diversidad de antibióticos dentro del mismo grupo, pudiendo esto ejercer una presión-selección microbiana, favoreciendo la resistencia microbiana y los fracasos terapéuticos. Un 27% de los formularios no especificaban diagnóstico, destacando

la importancia del farmacéutico en la atención farmacéutica y el uso racional de antibióticos.

Dispensación de antibióticos sin receta en Bizkaia en 2004

Ramos E et al.

Pharm Care Esp 2006;8(4):160-166

Introducción: La utilización abusiva e inadecuada de antibióticos ha supuesto verdaderos problemas para la salud pública. Partiendo de esta preocupación, desde 1997 y con periodicidad anual se han realizado en Bizkaia campañas encaminadas a la dispensación y uso correcto de antibióticos.

Objetivo: Conocer y evaluar el cumplimiento de exigencia de receta médica para la dispensación de antibióticos en las oficinas de farmacia de Bizkaia una vez realizadas varias campañas.

Métodos: Se realizó un estudio observacional y transversal en una muestra aleatoria de 202 farmacias de las 426 de Bizkaia en las que mediante falsos pacientes se solicitó sin receta una de las dos marcas de amoxicilina más conocidas para un supuesto dolor leve de garganta.

Resultados: En 11 farmacias (5,45%) se dispensó sin receta el antibiótico solicitado. 186 (97,38%) de las que no lo dispensaron informaron al falso paciente que es imprescindible la receta, 49 (25,65%) propusieron un tratamiento no antibiótico y 69 (36,13%) recomendaron acudir al médico.

Conclusiones: Aunque en casi todas las farmacias de Bizkaia se actúa correctamente a la hora de no dispensar antibióticos sin receta, es necesario continuar con las campañas de potenciación de la dispensación y uso racional, por una parte para mantener y mejorar ese nivel de exigencia de la receta y por otra para optimizar la actuación del farmacéutico, transformando estas no dispensaciones en indicaciones farmacéuticas correctas a través de guías clínicas o protocolos que contemplen los distintos motivos de consulta en la farmacia para los que suelen pedirse antibióticos sin receta.

Actuación del farmacéutico ante la demanda de antibióticos sin receta en la Oficina de Farmacia

Ortega A et al.

Pharm Care Esp 2006;8(4):154-159

Objetivo: Realizar un estudio piloto de la dispensación de antibióticos en la Oficina de Farmacia (OF), evaluando la actuación del farmacéutico ante la demanda de antibióticos tanto en la autoprescripción, prescripción médica y otras demandas que se pudiese presentar en la Farmacia de la provincia de Ciudad Real.

Material y métodos: El estudio se realizó en 11 OF en dos días seleccionados al azar. Se remitió una Hoja de Control de la Dispensación de Antibióticos en la que se recogió la información de los antibióticos solicitados, el motivo de la solicitud, y la actuación del farmacéutico.

Resultados: De las 11 OF, 8 cumplimentaron la Hoja Control los dos días. Se solicitaron 13 antibióticos: amoxicilina (40,38%), amoxicilina/ac. clavulánico (25%), claritromicina (7,69%), cefixima (5,77%) y otros (21,16%). En un 33,96% se solicitó para automedicación, en un 54,72% por prescripción médica y otros en el 11,32%. En la automedicación en un 11,11% se dispensó, en el 38,89% no se dispensó y en el 50% se remitió al médico.

Conclusiones: La automedicación con antibióticos es un motivo de solicitud de los mismos en la farmacia. Esto pone de manifiesto la relevancia del farmacéutico en la información a la población sobre los efectos de las resistencias a los antibióticos y las ventajas del buen uso de los antibióticos tanto para el individuo como para la sociedad.

Demanda de antibióticos sin receta en farmacia comunitaria

Salar L et al.

Pharm Care Esp 2006;8(4):173-178

Introducción: El autocuidado es el método más utilizado para el mantenimiento de la salud. No tiene por que ser erradicado, pero sí debe reconducirse hacia una automedicación responsable. La automedicación con antibióticos reúne unas características especiales que la hacen distinta a cualquier otra. Un error en el tratamiento tiene repercusiones para el paciente y también para toda la sociedad a través de la generación de resistencias.

Material y método: Durante cuatro períodos de estudio de una semana en las cuatro estaciones del año, 1.788 farmacéuticos en 971 farmacias registraron todas las demandas de antibióticos por vía oral que recibían. Si la demanda era sin receta intentaban averiguar si iba a ser utilizado para automedicación o si de alguna forma había un médico detrás de esa demanda. En caso de determinar que era para automedicación intentaban evitarla ofreciendo al paciente otra solución, que podía ser derivar al médico o dispensar otro medicamento que no necesitara receta.

Resultados: Se recogieron 52.753 registros válidos, de los cuales 11.899 (22,6%) se hicieron sin receta, y de ellos 9.862 fue el propio paciente o cuidador el que realizó la petición. De todas las demandas sin recetas realizadas por el paciente/cuidador sólo se consideraron automedicación 4.489 (45,52%). En 1.520 (34%) se dispensó otro medicamento, en 1.576 (35%) se remitió al médico y en 1.393 (31%) el paciente rechazó la intervención. El problema de salud para el que más se pedía automedicación fue molestias de garganta seguido de gripe/resfriado. El antibiótico más demandado para automedicación fue la amoxicilina, y concretamente el Clamoxyl.

Discusión: El problema de la automedicación con antibióticos existe y puede considerarse importante, ya que alcanza al 10% de toda la demanda de antibióticos por vía oral. Los farmacéuticos podemos intervenir eficazmente para disminuirla, ya que hablando con el paciente conseguimos evitar el 69% de esta automedicación.

Promoción del buen uso de antibióticos en el Principado de Asturias 2004-2006

Zardain E et al.

Pharm Care Esp 2006;8(4):179-186

El Colegio de Farmacéuticos de Asturias, con la colaboración de las Autoridades Sanitarias, inició en 2004, el “Programa colegial para la promoción del buen uso de antibióticos”. Objetivo Promover el uso adecuado de los antibióticos, mediante formación e información a profesionales sanitarios y usuarios. Sujetos y métodos Acciones dirigidas a usuarios y profesionales. Adhesión institucional del Colegio al Programa Nacional de Atención Farmacéutica sobre Uso Racional de Antibióticos (El Correo Farmacéutico). Resultados En 2004, 1 conferencia formativa, 2 números del boletín informativo del Centro de Información de Medicamentos colegial. 9 talleres de dispensación activa de antibióticos, con asistencia de 179 farmacéuticos. A la encuesta de satisfacción realizada contestaron el 41,34%, con puntuaciones medias mayores de 4, sobre 5. En febrero de 2005, presentación pública del Programa con participación de la administración sanitaria regional, representantes de sociedades científicas y colegios profesionales colaboradores. Se celebraron 3 mesas redondas informativas. Se colocaron 1200 carteles, se repartieron 40.000 dípticos y 90.000 pegatinas. En la encuesta de opinión sobre el Programa a los 452 titulares de farmacia asturianos (porcentaje de respuesta 28,08%) sólo el 4% lo consideraron no efectivo. En 2006, acciones dirigidas a usuarios: 21 charlas por toda Asturias, impartidas por 29 farmacéuticos, con una asistencia superior a 500 personas. Discusión y conclusiones El Programa hasta ahora ha incidido en la necesidad de receta para dispensar antibióticos, intentando simultáneamente concienciar a los usuarios de su responsabilidad al respecto. Para 2007, se prevé una nueva fase, dirigida a fomentar el cumplimiento terapéutico en tratamientos con antibióticos.

Dispensación de antibióticos en Oficina de Farmacia: Demanda con receta

Eyaralar T et al.

Pharm Care Esp 2006;8(4):187-197

Objetivo: Mejorar el uso de los antibióticos mediante la protocolización de la dispensación.

Diseño: Estudio observacional transversal. Emplazamiento Oficinas de Farmacia del Estado Español convocadas por Correo Farmacéutico. Participantes Farmacéuticos comunitarios (titulares, adjuntos, sustitutos).

Población diana: Personas que demandan antibióticos con receta médica para inicio o continuación de tratamiento.

Intervenciones: Formación de los farmacéuticos participantes. En los pacientes: detección y resolución de carencias de información y Problemas Relacionados con Medicamentos (PRMs) en relación con la prescripción de antibióticos.

Mediciones principales: Número de pacientes en los que se sospecha falta de información. Tipo de información de la que carecen en tratamientos inicio y continuación. Cuantificación y descripción de los PRMs, sus causas en tratamiento inicio y continuación. PRMs y causas por grupos terapéuticos.

Resultados: 1.788 farmacéuticos participantes, 971 farmacias (4,8% de las farmacias de España). Se obtuvieron 52.753 registros válidos; 40.854 (77%) fueron de demandas de antibióticos con receta. En 33.352 ocasiones fue el propio paciente o cuidador quien realiza la demanda. En inicio tratamiento el 2% los pacientes no conocían la indicación, 12% no conoce la posología, 13% no conocía la duración y 17% tenía otras carencias de información. En 24,5% tenían alguna carencia. En continuación tratamiento los pacientes no conocen posología el 4%, duración de tratamiento 5% y 7% tenía otras carencias de información. El 34% de los demandantes tenía alguna carencia de información. En 3.001 (9%) ocasiones se detectó algún PRM, un 37% por problema de dosis, un 16% por interacción con otro medicamento, el 4% contraindicación, el 15% RAM y un 28 % por otras causas. En 87 ocasiones (0,26% del total de registros válidos) el paciente refirió ser alérgico al antibiótico que le habían prescrito.

Conclusiones: La tercera parte de los pacientes a los que se les dispensó antibióticos por vía oral con receta se detectó alguna carencia de información. En un 9% de las ocasiones se detectaron problemas de seguridad o efectividad relacionados con ese antibiótico. En la farmacia comunitaria puede detectarse y corregirse esta situación, contribuyendo al uso correcto de los antibióticos.

Intervención sobre uso racional del medicamento: Experiencia piloto en centros de atención primaria y las farmacias de su entorno

Bofill C et al.

Pharm Care Esp 2006;8(5):209-217

Objetivo: Analizar la experiencia derivada de la incorporación del farmacéutico en centros de salud y su interrelación con las oficinas de farmacia, para fomentar la calidad de la prescripción y dispensación de medicamentos.

Métodos: Durante el año 2004, se incorporaron 4 farmacéuticos, 2 en centros de salud y 2 en las farmacias de su entorno, a fin de llevar a cabo un programa de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) coordinado. La población de estudio fue: pacientes > 65 años, tratados como

mínimo con 4 medicamentos por vía oral. La intervención farmacéutica en los centros de salud consistió en realizar seguimiento farmacoterapéutico. En las farmacias se registró el cumplimiento farmacológico y en qué grado, por parte del paciente.

Resultados: En ambos centros de salud se identificaron 311 problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Los de seguridad fueron los más numerosos, 39,9%, incrementándose las notificaciones al Centro Autónomo de Farmacovigilancia. El 77,2% de las intervenciones farmacéuticas sobre los PRM identificados fueron aceptadas por el médico prescriptor. De los pacientes incluidos en el

estudio, n=280, se evaluó el cumplimiento en 82,8%. De éstos, el 50,4% presentó incumplimiento terapéutico. Se detectó una disminución progresiva del incumplimiento, a medida que se incrementa el número de intervenciones. La satisfacción de los pacientes refleja que un 83% considera muy ventajosa la intervención del farmacéutico sobre su medicación.

Conclusión: La intervención directa del farmacéutico en el ámbito asistencial de atención primaria y oficina de farmacia y su intercomunicación mejora la efectividad y seguridad de los tratamientos farmacológicos de los pacientes.

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.